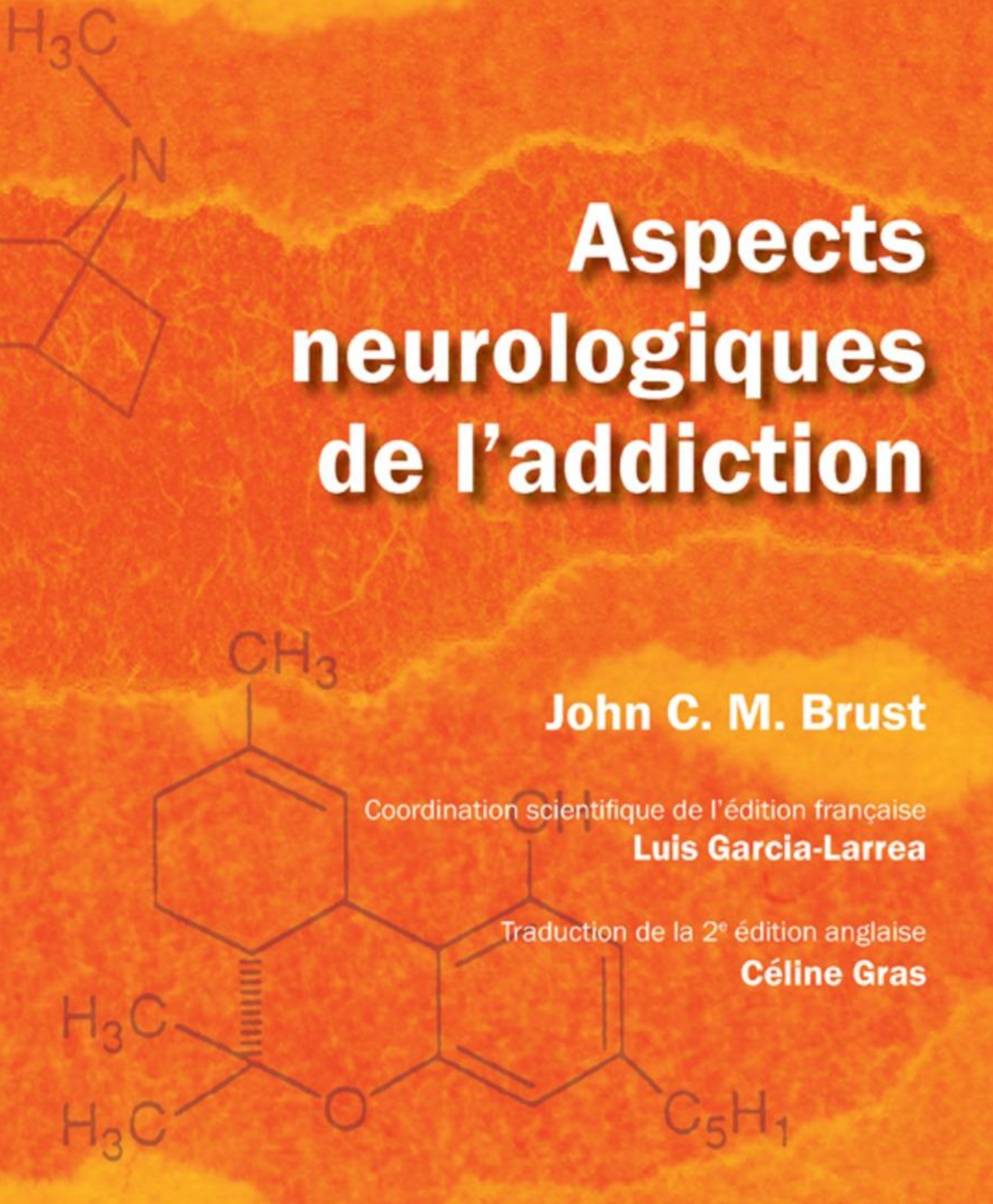
ELSEVIER

# Aspects neurologiques de l'addiction


**John C. M. Brust**

Coordination scientifique de l'édition française
**Luis Garcia-Larrea**

Traduction de la 2e édition anglaise
**Céline Gras**

# Aspects neurologiques de l’addiction

# Aspects neurologiques de l'addiction

**John C.M. Brust, M.D.**

Coordination scientifique de l'édition française

**Luis Garcia-Larrea**

Traduction de l'anglais (2e édition)

**Céline Gras**

ELSEVIER
MASSON

**John C.M. Brust, M.D.**
Professor of Clinical Neurology, Columbia University College of Physicians and Surgeons;
Director, Department of Neurology, Harlem Hospital Center, New York, New York, États-Unis.

**Luis Garcia-Larrea, MD, PhD**
Head, Central Integration of Pain-Inserm U879, université Claude Bernard, Lyon-I,
hôpital neurologique, 59, boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.

L'édition originale, *Neurological Aspects of Substance Abuse* (ISBN 0-7506-7313-3),
a été publiée par Elsevier Inc (USA).

**Édition originale :** *Neurological Aspects of Substance Abuse, 2nd edition*
Editor : Susan F. Pioli
Editorial assistant : Joan Ryan
Publishing Services Manager : Joan Sinclair
Project Manager : Mary Stermel

**Édition française :** *Aspects neurologiques de l'addiction*
Responsable éditorial : Marijo Rouquette
Éditeur : Dragos Bobu
Assistant d'édition : Lucas Haïdar
Chef de projet : Nathalie Morellato
Conception graphique et maquette de couverture : Véronique Lentaigne

---

© 2004, 1993 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved
© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés pour la traduction française
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
http://france.elsevier.com

---

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1er juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).
*All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.*

---

Photocomposition : MCP, 45774 Saran, France
Imprimé en Hongrie par Uniprint
Dépôt légal : Septembre 2007

ISBN : 978-2-84299-712-0

# Préface à l'édition française

En un temps où la littérature médicale, à force de se renouveler sans cesse, devient pratiquement jetable, la première édition de cet ouvrage a su résister onze ans avant qu'une deuxième s'avère nécessaire. C'est la traduction de cette dernière que vous avez entre les mains : elle devrait y rester encore très longtemps, vivace et utile – avec quelques moments de repos sur vos étagères – pour peu que votre travail vous mène à considérer de près ou de loin le domaine des substances à potentiel addictif.

Le livre du Dr Brust couvre de façon exhaustive les aspects neurologiques liés au diagnostic et au traitement de la dépendance aux drogues, médicamenteuses ou récréatives. Mais il intègre également des éléments couvrant les bases neurobiologiques de l'addiction, et est une mine d'informations concernant les aspects historiques, sociétaux, épidémiologiques et juridiques rarement abordés par les livres « médicaux ». Cette masse impressionnante d'informations, à nos yeux inégalée dans la littérature à ce jour, est présentée de façon claire et directe ; le même schéma se déroule chapitre après chapitre pour aborder non seulement les drogues à usage premièrement médical – opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anticholinergiques – mais également celles en vente « sur le trottoir » : psychostimulants, cocaïne, cannabis, hallucinogènes, phencyclidine, ainsi que les substances éminemment « sociales » comme le tabac, le café et l'alcool. Le chapitre dédié à ce dernier est à lui tout seul un ouvrage complet, comportant plus de 1300 références.

En dehors de ses qualités en rapport avec le thème principal, cet ouvrage permet une remise en perspective de concepts neurobiochimiques et neuro-métaboliques de base, habituellement assez défraîchis chez le médecin praticien. Une introduction à l'usage des drogues dans l'antiquité, y compris à partir de citations bibliques, et une initiation à l'argot nord-américain (*skid row alcoholics, kreteks, purple haze*) sauront satisfaire les lecteurs les plus exigeants en matière de culture générale. L'ouvrage remplit ainsi simultanément plusieurs vides dans la littérature médicale en langue française.

*Luis Garcia-Larrea*

*Comme avant, pour Meridee, Mary, Frederick et James*

# Préface à la première édition originale

Comme « L'apprenti sorcier », nous sommes submergés par une énorme quantité de textes médicaux redondants. Néanmoins, mon collègue le docteur Lewis P. Rowland m'a persuadé que les neurologues apprécieraient un livre sur l'abus de drogues. Si vous n'êtes pas d'accord avec cela, c'est à lui qu'il faut en vouloir. Si vous êtes d'accord mais que vous n'appréciez pas le produit, je suis responsable.

Le titre a été soigneusement réfléchi, car mon opinion est que la plupart des aspects biomédicaux de l'abus de substances sont en fait neurologiques. Cet ouvrage s'intéresse donc à la pharmacologie et aux études chez les animaux, au surdosage et au sevrage, aux complications médicales et neurologiques, aux effets sur le fœtus ainsi qu'aux pharmacothérapies. Le contexte historique et l'épidémiologie sont également abordés, en partie parce que le sujet est souvent tout à fait passionnant, en partie en raison des positions étranges et contradictoires adoptées par la société envers certaines substances, que l'on comprend mieux à la lumière du contexte historique.

Une partie de ce travail avait été publié dans un chapitre sur la dépendance que j'avais écrit pour l'ouvrage *Clinical Neurology* de Joynt, et je remercie les éditeurs de Harper & Roy de m'avoir laissé occasionnellement plagier mes propres phrases sans craindre de violation des droits d'auteur. Je remercie également le docteur Robert Joynt de m'avoir invité à rédiger ce chapitre, sans lequel je pense que je n'aurais pas eu la force de produire le présent ouvrage.

Il me faut également remercier Nancy Megley, auparavant chez Butterworth, pour ses encouragements au début de ce projet, Christopher Davis, également un ancien de chez Butterworth, dont la joyeuse patience est restée constante au fur et à mesure que je repoussais la date d'échéance ; Susan Pioli, chez Butterworth, qui a permis de finaliser l'ouvrage ; Sandra Sands, Jante Rivera et Jeffrey Green pour leur aide précieuse avec le manuscrit, le docteur Edward B. Healton et Ellen Giesow du bureau du doyen de l'Université de Columbia P&S au Centre hospitalier de Harlem pour leur soutien, tangible et intangible, et – bien que sa suggestion a eu pour conséquence de ruiner 52 week-ends consécutifs – le docteur Lewis P. Rowland.

John C.M. Brust, MD
New York, New York

# Préface à la deuxième édition originale

L'observation dans le livre de l'Ecclésiaste selon laquelle il n'y a rien de neuf sous le soleil pourrait s'appliquer à l'attitude publique envers l'abus de drogues et l'addiction. Les décennies se succèdent et la Marche de la Folie, également connue sous le nom de Guerre Américaine contre les Drogues, poursuit sa route. Parmi les positions des politiques, les distorsions des médias et les turpitudes des industriels, cependant, il existe suffisamment de nouvelles données sur les fronts neurobiologiques et cliniques pour justifier une seconde édition de cet ouvrage.

Sans ordre particulier, le présent volume traite de questions telles que : existe-t-il un dénominateur pharmacologique commun pour toutes les drogues addictives ? Qu'es-ce que l'amygdale étendue ? La sensibilisation est-elle l'interrupteur qui déclenche l'addiction ? L'éthanol se lie-t-il aux récepteurs des neurotransmetteurs ? Combien d'Américains consomment-ils actuellement des drogues illicites ? Combien d'Américains âgés de 21 ans ont-ils une forte consommation occasionnelle d'alcool ? Que sont les boulettes ? Que sont les bidis ? Quel est le rapport entre les dérivés nitrés et le SIDA ? Qu'est-il arrivé aux « bébés du crack » ? Quel est le pourcentage des dépenses fédérales aux États-Unis en matière de lutte antidrogue réservé à l'information et au traitement ? Quel est le problème du Stadol et de l'Oxycontin ? Comment les endocannabinoïdes agissent-ils ? Pourquoi a-t-il été si difficile pour la FDA d'interdire les produits à base d'éphédra ? Quelles sont les drogues qui circulent dans les « raves » ? Qu'est-ce que le « whack » ? Combien de personnes l'industrie du tabac va-t-elle tuer à l'échelle mondiale au cours des trois prochaines décennies ? La poudre d'ange provoque-t-elle la schizophrénie ? Que sont les « soufflettes » ? Quel effet la défoliation du continent Sud-américain a-t-elle sur la consommation de drogues illicites aux États-Unis ? Quel effet la guerre en Afghanistan a-t-elle eu sur le trafic de drogue mondial ? Le cannabis entraîne-t-il des déficits cognitifs durables ? Et la cocaïne ? Et l'ecstasy ? Et le tabac ? Qu'est-ce qu'un grimmie ? Que signifie le terme « candy flipping » ? Qu'est-ce que le trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes ? Pourquoi quelqu'un boirait-il les produits servant à nettoyer les cartouches d'imprimante ? L'éthanol produit-il ou prévient-il les accidents vasculaires cérébraux ? L'éthanol provoque-t-il ou prévient-il la démence ? Qu'est-ce que le « U4Euh » ? Une thérapie de maintenance à l'héroïne a-t-elle une utilité ? Comment le kava altère-t-il les mouvements oculaires ? Qu'est-ce que la DARPP-32 ? L'ibogaïne thérapeutique a-t-elle un futur ? Que sont les drogues du « viol prémédité » ? Qui n'a pas inhalé ?

Un grand nombre de personnes méritent des remerciements pour leurs conseils, leurs encouragements ou simplement leur soutien, mais certains méritent une mention spéciale. Ma secrétaire, Shirley E. Myers-Jones, travaillant comme elle le fait avec quelqu'un qui n'y connaît rien en traitement de texte, s'est retrouvée beaucoup plus impliquée dans le projet que les secrétaires de nos jours. Susan

Pioli d'Elsevier a encore une fois permis à l'ouvrage d'être finalisé, avec bonne humeur et efficacité, tandis que je repoussais les échéances les unes après les autres. Enfin, l'ancien Président de la chaire de neurologie de l'Université de Columbia, le docteur Lewis P. Rowland, continue à se rendre régulièrement au Centre hospitalier de Harlem, tout comme son successeur, le docteur Timothy A. Pedley. Sans leur soutien, il serait impossible de mener à terme des projets comme « Les aspects neurologiques de l'addiction » qui s'ajoutent à une vie professionnelle déjà bien remplie.

John C.M. Brust, MD
New York, New York

Chapitre 1

# Questions et définitions

*Cesser de fumer est la chose la plus aisée qui soit. Je sais ce que c'est : je l'ai fait 50 fois.*
Mark Twain

*Dites non.*
Nancy Reagan

*Je n'ai pas avalé la fumée.*
William Jefferson Clinton

## Qu'entendons-nous par *dépendance*, *addiction* et *abus* ?

En 1964, le Comité d'experts pour la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis la recommandation que les termes *addiction aux drogues* et *accoutumance aux drogues* soient remplacés par le terme *pharmacodépendance*, qui est défini ainsi :

> État de dépendance psychique et/ou physique à une drogue, suite à l'administration chez une personne de cette drogue de façon régulière ou continue. Les caractéristiques de cet état varient en fonction du produit concerné [...], par exemple dépendance à la morphine, aux barbituriques, aux amphétamines, etc. [1].

La dépendance psychique est « [...] un sentiment de satisfaction et une impulsion psychique qui nécessitent l'administration régulière ou continue de drogue afin de produire du plaisir ou d'éviter les sensations désagréables ». La dépendance physique est « [...] un état d'adaptation qui se manifeste par des troubles physiques intenses lors de l'interruption de l'administration de la drogue ou lorsque l'effet de la drogue est modifié par l'administration d'un antagoniste spécifique ». La dépendance psychique entraîne des symptômes « psychiques » ainsi qu'un comportement compulsif de recherche de la drogue. La dépendance physique entraîne des symptômes « physiques » et des signes objectifs. Les dépendances psychique et physique surviennent indépendamment ou de façon concomitante, et seuls les partisans du dualisme esprit et cerveau sont intéressés par les aspects *volontaires* ou *non organiques* de la concomitance des dépendances et des aspects *involontaires* ou *organiques* de l'indépendance de leur survenue.

Ces définitions ont par la suite été soumises à de nombreuses modifications. Ainsi, dans un mémo datant de 1982, l'OMS proposait de remplacer le terme *dépendance physique* par *état d'adaptation neurologique* et faisait explicitement la distinction entre la dépendance et *l'invalidité liée à l'usage de drogues* [2]. Par ailleurs, le DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*) de l'Associa-


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 1.1.** Critères de dépendance à une substance (DSM IV)

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
   a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
   b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
   a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance
   b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
4. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Spécifier :
– avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire des items 1 ou 2)
– sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2)

tion américaine de psychiatrie possède son propre système de critères pour classer la dépendance et l'abus (tableaux 1.1 et 1.2) [3]. Cependant, les premières définitions des dépendances physique et psychique sont encore majoritairement utilisées.

L'*addiction* est une dépendance psychique. Le terme anglais *addict*, que l'on pourrait traduire par *accro*, désigne une personne dont la dépendance psychique, associée ou non à une dépendance physique, fait de la recherche de drogue une préoccupation quotidienne. On a cru par le passé que le phénomène d'addiction avait un lien avec la dépendance physique : l'exposition prolongée des neurones à une drogue entraînerait des réponses adaptatives qui à leur tour entraîneraient l'appétence (*craving*), qui enfin à son tour entraînerait la recherche de drogue. Cette suite d'événements est supposée se produire, que la drogue soit autoadministrée (par un animal ou un être humain) ou administrée de façon passive (par un investigateur ou une infirmière). En fait, parmi les patients qui reçoivent de la morphine sous un mode d'administration passif pour lutter contre la douleur, beaucoup présentent d'importants symptômes de sevrage tout en ne ressentant qu'une légère appétence envers la drogue, voire pas d'appétence du tout. A contrario, les fumeurs en sevrage tabagique ressentent souvent une appétence très forte mais qui ne s'accompagne d'aucun signe physique. Le conditionnement et l'apprentissage sont

**Tableau 1.2.** Critères de l'abus d'une substance (DSM IV)

| |
|---|
| Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois |
| 1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) |
| 2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) |
| 3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) |
| 4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres) |
| Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance. |

*Source :* adaptation de la 4e édition du DSM, Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994, avec la permission de l'éditeur.

essentiels dans le processus d'apparition d'une addiction [4], comme l'a souligné le directeur du Service général de la santé publique américaine en 1988, lorsqu'il a déclaré que le tabac était une substance addictive [5].

Le terme d'*abus des drogues* est un jugement social. On peut estimer qu'une personne abuse des drogues lorsqu'elle fait usage d'une substance illicite (par exemple l'héroïne ou la cocaïne), lorsqu'elle fait usage d'une substance licite en quantité considérée comme excessive par d'autres personnes (par exemple l'éthanol) ou lorsqu'elle consomme une substance licite, quelle qu'en soit la quantité (par exemple le tabac). Les pharmacologues utilisent souvent le terme de *substances à risque d'abus*, qui indique le potentiel d'une drogue à provoquer un comportement addictif. Ce concept constitue d'ailleurs le fondement du programme pour les drogues de l'organisme américain DEA (Drug Enforcement Administration) régi par le Controlled Substance Act (tableau 1.3). Dans la pratique clinique, cependant, l'abus n'est pas la même chose que l'addiction. Faire usage d'une drogue même une seule fois représente un abus dès lors que ce geste entraîne une souffrance chez l'individu lui-même, comme dans le cas de la cocaïne, ou chez autrui, comme pour l'éthanol. À l'inverse, et bien que selon cette définition la caféine soit une substance addictive, le fait qu'elle soit licite et non perçue comme nocive permet aux consommateurs de café d'éviter d'être montrés du doigt. Comme nous le verrons un peu plus loin, ni la notion de risque d'addiction ni celle de souffrance physique n'ont aux États-Unis une quelconque influence sur le statut légal d'une drogue.

## Qu'est-ce que la *tolérance* et quel est son lien avec la dépendance physique et l'addiction ?

La *tolérance* est « [...] un état d'adaptation caractérisé par une diminution de la réponse pour une même quantité de drogue ou par le fait qu'une dose plus grande est nécessaire pour obtenir un effet pharmacodynamique de même intensité ». Il existe plusieurs types de tolérance. D'un côté, la tolérance métaboli-

**Tableau 1.3.** Annexes fédérales des médicaments réglementés (2003)

| | Opioïdes | Stimulants | Sédatifs/hypnotiques | Autres |
|---|---|---|---|---|
| Annexe I | Benzylmorphine<br>Dihydromorphinone<br>Héroïne<br>Cétobémidone<br>Levormoamide<br>Morphine-méthylsulfanate<br>Nicocodine<br>Nicomorphine<br>Racemoramide | Cathinone<br>*N*-méthylamphétamine<br>3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine<br>*MDMA*<br>*Ecstasy*<br>Phénylpropanolamine<br>4-méthylaminorex<br>4-bromo-3,4-diméthoxy-phényléthylamine | Méthaqualone<br>*Quaalude*® | Bufoténine<br>Ibogaïne<br>*LSD*<br>Marijuana<br>Mescaline<br>Peyote<br>Phencyclidine<br>*PCP*<br>Psilocybine |
| Annexe II | Alfentanil<br>*Alfenta*®<br>Codéine<br>Fentanyl<br>*Sublimaze*®<br>Hydromorphone<br>*Dilaudid*®<br>Lévorphanol<br>*Levo-Dromeram*®<br>Acétate de méthadyl (LAAM)<br>Mépéridine<br>*Démérol*®<br>Méthadone<br>Morphine<br>Oxycodone<br>*Oxycontin*®<br>*Perocet*®<br>*Percodan*®<br>Oxymorphone<br>*Numorphan*®<br>Pantopon<br>Sufentanil<br>*Sufenta*® | Amphétamines<br>Cocaïne<br>Dextroamphétamine<br>*Dexédrine*®<br>Méthamphétamine<br>*Desoxyn*®<br>Méthylphénidate<br>*Ritaline*®<br>Phenmétrazine<br>*Fastin*®<br>*Preludin*® | Amobarbital<br>*Amytal*®<br>Glutéthimide<br>*Doriden*®<br>Pentobarbital<br>*Nembutal*®<br>Sécobarbital<br>*Seconal*® | |
| Annexe III | Buprénorphine<br>*Buprenex*®<br>*Subutex*®<br>Buprénorphine + naloxone<br>*Suboxone*®<br>Composés de codéine<br>*Tylénol 3*®<br>*Tussionex*® | Benzphétamine<br>*Ditrex*®<br>Phendimétrazine<br>*Plegine*® | Butobarbital<br>*Butisol*®<br>Butalbital<br>*Fiorecet*®<br>*Fiorinal*®<br>Méthyprylone<br>*Nodular*®<br>γ-hydroxybutyrate<br>*Xyrem*® | Dronabinol<br>*Marinol*®<br>Testosterone |
| Annexe IV | Propoxyphène<br>*Darvon*®<br>*Darvocet*®<br>Pentazocine<br>*Talwin*® | Diéthylpropion<br>*Tenuate*®<br>Phentermine<br>*Fastin*®<br>Modafinil<br>*Provigil*® | Alprazolam<br>*Xanax*®<br>Chloral betaine<br>Hydrate de chloral<br>*Noctec*®<br>Chlordiazépoxyde<br>*Librium*®<br>Clonazépam<br>*Klonopin*®<br>Clorazépate<br>*Tranxène*® | |

**Tableau 1.3.** *(suite)* Annexes fédérales des médicaments réglementés (2003)

| | Opioïdes | Stimulants | Sédatifs/hypnotiques | Autres |
|---|---|---|---|---|
| Annexe IV | | | Diazépam<br>*Valium*®<br>Estazolam<br>*Prosom*®<br>Ethchlorvynol<br>*Placidyl*®<br>Ethinamate<br>Flurazépam<br>*Dalmane*®<br>Halazépam<br>*Paxipam*®<br>Lorazépam<br>*Ativan*®<br>Mazindol<br>*Sanorex*®<br>Méphobarbital<br>*Mébaral*®<br>Méprobamate<br>*Equanil*®<br>Méthohexital<br>*Brevital Sodium*®<br>Méthylphénobarbital<br>Midazolam<br>*Versed*®<br>Oxazépam<br>*Serax*®<br>Paraldéhyde<br>*Paral*®<br>Phénobarbital<br>*Luminal*®<br>Prazépam<br>*Centrax*®<br>Témazépam<br>*Restoril*®<br>Triazolam<br>*Halcion*®<br>Zaléplon<br>*Sonata*®<br>Zolpidem<br>*Ambien*® | |
| Annexe V | Préparations à base d'opium<br>*Donnagel PG*®<br>*Kaopectalin PG*® | 1-déoxyéphédrine<br>*Inhalateur Vicks*® | Chlordiazépoxyde<br>*Librax*® | |

Annexe I : à haut risque d'abus, aucun usage médical autorisé.
Annexe II : à haut risque d'abus, actuellement autorisé pour usage médical.
Annexe III : usage médical autorisé, risque d'abus plus faible que pour les produits des annexes I et II.
Annexe IV : risque d'abus plus faible que pour les produits de l'annexe III.
Annexe V : risque d'abus le plus faible possible parmi les médicaments réglementés ; inclut les antitussifs et antidiarrhéiques vendus sans ordonnance.

que, structurelle ou pharmacocinétique est le résultat d'une augmentation du métabolisme et d'une diminution de la biodisponibilité de la drogue dans ses sites d'action. De l'autre, la tolérance cellulaire ou pharmacodynamique correspond à une réponse plus faible en dépit des variations de la concentration et de la biodisponibilité de la drogue ; elle indique un changement de type adaptatif dans le cerveau [6].

Il existe également une tolérance comportementale et une tolérance environnementale, qui sont différentes des tolérances pharmacocinétique et pharmacodynamique. La tolérance comportementale est une réponse réduite conséquente à l'effet négatif d'une drogue sur le comportement de recherche de la récompense ou d'évitement de la punition [7]. Ainsi, des rats effectuant des tests d'équilibre alors qu'ils sont intoxiqués par l'éthanol développent une tolérance aux effets ataxiques de la drogue plus rapidement que les rats qui ne sont pas soumis à ces tests [6]. La tolérance environnementale est le résultat de l'administration d'une drogue dans une suite d'événements familiers [8]. Elle peut être considérée comme un réflexe pavlovien atypique. Après un nombre suffisant d'essais, Pavlov a constaté que des chiens soumis à un conditionnement classique et recevant des injections de morphine (le stimulus inconditionnel) présentaient des signes ressemblant aux effets de la morphine (salivation, vomissements et somnolence) à la seule apparition du technicien (le stimulus conditionnel) [9]. Au contraire, les animaux recevant de la morphine « dans le contexte d'une suite d'indices précédant la drogue » sont susceptibles d'être *moins* sensibles aux effets analgésiques, thermiques, locomoteurs, sédatifs et même létaux de la drogue que les animaux testés dans un environnement non familier [8,10]. Ce réflexe conditionné particulier, la tolérance environnementale, semble être le résultat d'une *compensation par anticipation*, qui atténue l'effet de la drogue, peut-être en procédant à des modifications de son devenir métabolique déterminées par les indices environnementaux [11].

Les interrelations existant entre tolérance, dépendance physique et comportement de recherche de la drogue sont complexes [12]. Chez les animaux, la tolérance et la dépendance physique envers les substances psychoactives addictives ont tendance à apparaître et à se maintenir ensemble ; elles sont toutes deux bloquées par les inhibiteurs de la synthèse des protéines [13]. Mais chez les humains, la marijuana et les drogues du type diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) produisent une tolérance étonnante bien que la marijuana entraîne peu de symptômes de dépendance physique et que l'arrêt de la prise des hallucinogènes n'entraîne aucun symptôme. Avec les opioïdes, qui produisent des signes et des symptômes de sevrage prévisibles et graves, la tolérance est beaucoup plus marquée pour les effets psychiques et analgésiques que pour les actions sur les muscles lisses. Le sevrage des amphétamines et de la cocaïne entraîne une dépression, une sensation de faim et une appétence intense mais peu de signes objectifs. Bien qu'une tolérance pour les effets euphoriques de ces psychostimulants apparaisse, il semble exister une *tolérance inverse (sensibilisation)* à la psychose, aux mouvements anormaux et aux convulsions. Nous ne savons pas encore si la tolérance est nécessaire dans le processus de dépendance physique et il est possible qu'une explication de ces deux phénomènes, en termes par exemple de régulation enzymatique, de changement de récepteur ou d'hypertrophie fonctionnelle des voies annexes, puisse éclaircir un peu l'addiction en elle-même.

## Quelle est la signification de la sensibilisation ?

Comme il a été dit plus haut, l'administration répétée de drogue peut diminuer certains effets (la tolérance) mais également en augmenter d'autres (la « sensibilisation », la « tolérance inverse »). Ce phénomène, qui pourrait être comparable au phénomène électrophysiologique d'« embrassement », est particulièrement visible avec les psychostimulants. Les consommateurs chroniques de cocaïne, par exemple, développent une psychose de plus en plus grave ainsi que des mouvements

anormaux tandis que leur seuil convulsif s'abaisse. Chez l'animal, l'administration intermittente répétée de cocaïne ou d'amphétamines entraîne une augmentation progressive de la capacité des drogues à produire une hyperactivité locomotrice ou un comportement stéréotypé et facilite l'acquisition d'un comportement de recherche de la drogue [14-17].

Un nombre considérable de recherches en cours portent sur la sensibilisation et visent, par la compréhension de sa biologie, à expliquer les mécanismes du passage d'un usage récréatif occasionnel de drogue à une dépendance psychique (addiction) [18-20]. Le conditionnement à des stimulus environnementaux associés à une drogue joue un rôle significatif dans le phénomène de sensibilisation, mais la portée de sa contribution divise : la sensibilisation n'est pas qu'un simple conditionnement pavlovien [21,22]. En outre, il est important de noter que certains chercheurs qui reconnaissent bien l'existence d'une sensibilisation à la réponse locomotrice chez les animaux et à la psychose chez l'humain ne croient pas, cependant, que la sensibilisation joue un rôle majeur dans le renforcement [23].

## Quelles sont les bases neurobiologiques de l'addiction ?

Être capable d'expliquer ce que sont l'addiction et la récompense en termes neurobiologiques serait un accomplissement formidable, dont les ramifications excéderaient la seule question de l'abus de substances. En conséquence, depuis une dizaine d'années, un nombre croissant de scientifiques reconnus se sont intéressés à ce domaine, avec pour effet la production d'une littérature passionnante mais d'un volume tel qu'il en devient décourageant. Le chapitre 2 et les chapitres portant sur les agents individuels présentent une synthèse de leurs découvertes, concernant notamment l'anatomie du circuit de récompense, les neurotransmetteurs, les voies de transduction du signal et la génétique.

## Combien d'Américains font-ils usage ou abusent-ils des drogues ?

Diverses sources sont utilisées pour estimer la prévalence de l'abus de drogues moderne aux États-Unis. Parmi celles-ci, on trouve :

1. les interventions médicales d'urgence, comme les déclarations de cas d'hépatite ou de syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et les statistiques issues du Drug Abuse Warning Network (DAWN), un système fonctionnant sur l'ensemble du territoire des États-Unis qui permet d'observer les services d'urgence et hospitaliers, les cabinets des médecins conseils et les centres de crise ;
2. les programmes de traitement, dont le Client Oriented Data Acquisition Process *(N.d.T. : un système de déclaration utilisé par l'ensemble des programmes de traitement financés par l'État fédéral)* du National Institute of Drug Abuse ;
3. tous les services chargés de faire respecter la loi ;
4. les enquêtes effectuées chez les particuliers, dans les établissements scolaires et les universités.

L'étude Monitoring the Future (un projet de recherche à long terme de l'université du Michigan) et l'enquête National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA) [menée par le Département chargé de l'abus de substances et des services de santé, rattaché au ministère de la Santé et des services sociaux américain] ont révélé une diminution de l'usage de nombreuses drogues illicites, concernant notamment la marijuana, les hallucinogènes, la cocaïne, les amphétamines, l'héroïne, les barbituriques et les tranquillisants, entre le milieu des années quatre-vingt et le milieu des années quatre-vingt-dix [24,25]. À la fin des années quatre-vingt-dix, cependant, la consommation des drogues illicites avait augmenté. En 2001, 15,9 millions d'Américains âgés de 12 ans et plus (7,1 % de la population) avaient consommé une drogue illicite au cours du mois précédent [25]. Une proportion de 76 % d'entre eux consommaient de la marijuana et 44 % (7 millions de personnes) consommaient une autre drogue illicite, soit seule, soit en association avec la marijuana.

**Tableau 1.4.** Proportion d'Américains âgés de 12 ans et plus ayant fait usage de drogues illicites au cours du mois précédent

| | 1999 | 2000 | 2001 |
|---|---|---|---|
| Tous types de drogues | 6,3 | 6,3 | 7,1 |
| Marijuana | 4,7 | 4,8 | 5,4 |
| Médicaments psychothérapeutiques | 1,8 | 1,7 | 2,1 |
| Cocaïne | 0,7 | 0,5 | 0,7 |
| Hallucinogènes | 0,4 | 0,4 | 0,6 |
| Héroïne | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

*Source :* département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.

**Tableau 1.5.** Proportion d'Américains âgés de 19 à 28 ans ayant fait usage de drogues illicites au cours du mois précédent (2001)

| | 2001 | Différence entre 2000 et 2001 |
|---|---|---|
| Tous types de drogues illicites | 18,8 | + 0,7 |
| Tous types de drogues illicites autres que la marijuana | 7,0 | + 0,6 |
| Marijuana | 16,7 | + 0,6 |
| LSD | 0,7 | 0 |
| MDMA (ecstasy) | 1,8 | – 0,1 |
| Cocaïne | 2,2 | + 0,6 |
| Héroïne | 0,3 | + 0,1 |
| Amphétamines | 2,4 | + 0,1 |
| Barbituriques | 1,7 | + 0,3 |
| Tranquillisants | 2,1 | + 0,3 |
| Produits inhalés | 0,4 | + 0,1 |

*Source :* Johnston LD, O'Malley M, Bachman LG. Monitoring the Future : National Survey Results on Drug Use, 1975-2001. Bethesda, MD : NIH Publication n° 02-5107, NIDA, 2002.

Sur ces 7 millions de personnes, 4,8 millions (2,1 % de la population) prenaient des « médicaments psychothérapeutiques » (de type « médicaments sur ordonnance » : analgésiques, tranquillisants, stimulants et sédatifs), 1,7 million (0,7 % de la population) consommaient de la cocaïne (y compris l'alcaloïde « crack »), 1,3 million (0,6 %) consommaient des hallucinogènes, 8,1 millions (3,6 %) consommaient du méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, également appelé « ecstasy ») et 123 000 (0,1 %) consommaient de l'héroïne (tableau 1.4) [25].

La fréquence de la consommation régulière de drogues illicites varie fortement en fonction de l'âge, avec un pic entre 18 et 20 ans, immédiatement suivi d'une diminution (figure 1.1). Chez les jeunes adultes, l'usage a augmenté entre 2000 et 2001 pour la plupart des classes de drogues illicites, suivant une tendance qui avait commencé vers le début des années quatre-vingt-dix (tableau 1.5) [une remarque particulière doit être faite : bien que la prévalence de l'usage d'ecstasy ait diminué légèrement entre 2000 et 2001, elle a néanmoins augmenté chez les Américains de 19–20 ans, passant de 0,6 % à 11 %] (24).

L'enquête NHSDA distingue trois catégories de consommation de l'éthanol : régulière (au moins un verre au cours des 30 derniers jours), occasionnelle (cinq verres ou plus à la même occasion au moins une fois au cours des 30 derniers jours) et forte (cinq verres ou plus à la même occasion lors de 5 j différents au moins au cours des 30 derniers jours) [25]. En 2001, près de la moitié (48,3 %) des Américains âgés de 12 ans et plus étaient des usagers réguliers alors qu'ils étaient 46,6 % en 2000. Un cinquième (20,5 %) des Américains âgés de 12 ans et plus étaient des buveurs occasionnels et 5,7 % (12,9 millions d'individus) étaient de forts consommateurs. La consommation régulière était de 2,6 % à 12 ans puis connaissait un pic à 67,5 % chez les jeunes de 21 ans (occasionnelle : 48,2 % ; forte : 17,8 %) et déclinait jusqu'à 55,2 % entre l'âge de 45 et 49 ans (occasionnelle : 19,1 % ; forte : 5,4 %) pour enfin descendre à 35 % après 65 ans (occasionnelle : 5,8 % ; forte : 1,4 %) [figure 1.2]. La prévalence de la

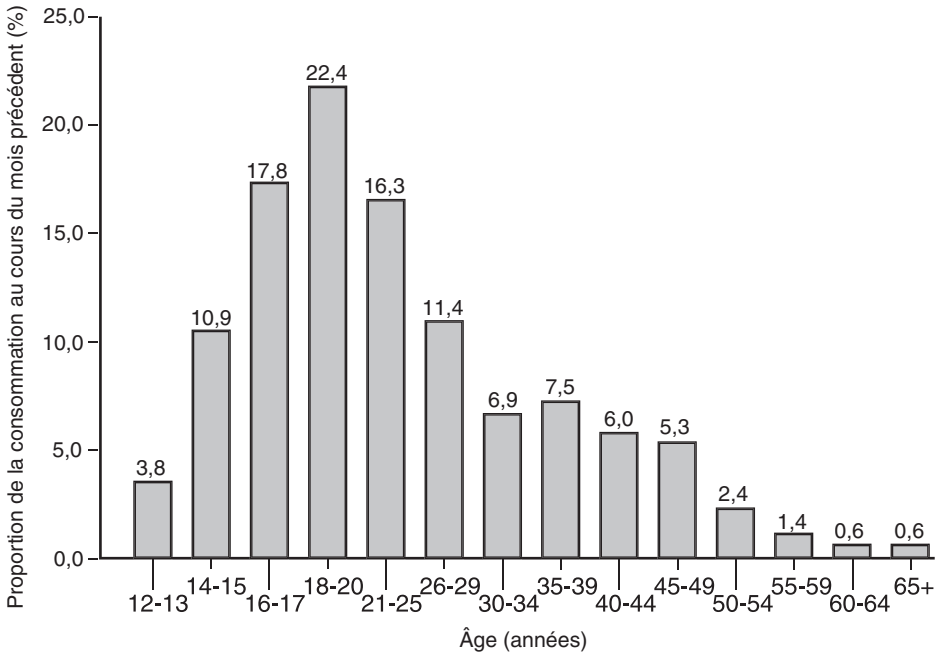



**Figure 1.1.** Usage de drogues illicites au cours du mois précédent, par âge : 2001. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

consommation d'alcool régulière, occasionnelle et forte était significativement plus importante chez les étudiants que chez les autres jeunes âgés de 18 à 22 ans. Les consommateurs réguliers mineurs (entre 12 et 20 ans, l'âge légal pour pouvoir acheter des boissons alcoolisées étant de 21 ans aux États-Unis) étaient différents selon les groupes ethniques (figure 1.3).

Concernant le tabac, la NHSDA a révélé que 29,5 % des Américains âgés de 12 ans et plus (soit 66,5 millions de personnes) fumaient des produits dérivés du tabac : 24,9 % fumaient des cigarettes, 5,4 % des cigares, 3,2 % consommaient le tabac sous une forme autre que l'inhalation et 1 % fumaient le tabac dans une pipe [25]. La prévalence de l'utilisation du tabac était plus grande chez les jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans (figure 1.4). La prévalence de la consommation de cigarettes parmi les enfants âgés de 12 à 17 ans est passée de 14,9 % en 1999 à 13 % en 2001 (figure 1.5). Chez l'ensemble des Américains âgés de 12 ans et plus, la prévalence de la consommation de cigarettes variait selon les groupes ethniques (figure 1.6).

La NHSDA a estimé qu'en 2001, 16,6 millions d'Américains âgés de 12 ans et plus (7,3 % de la population totale) satisfaisaient aux critères du DSM-IV relatif à la dépendance et à l'abus d'éthanol ou de drogues illicites (tableau 1.6) [25]. Parmi l'ensemble des Américains ayant consommé de l'héroïne, 50 % étaient considérés comme dépendants ou consommateurs abusifs. Chez les usagers de cocaïne, cette proportion était de 24,9 %, et de 16,5 % pour la marijuana. Ces chiffres étaient significativement plus élevés que ceux de l'année précédente. Au cours de l'année 2000, le nombre d'Américains souffrant d'une dépendance à l'éthanol ou ayant une

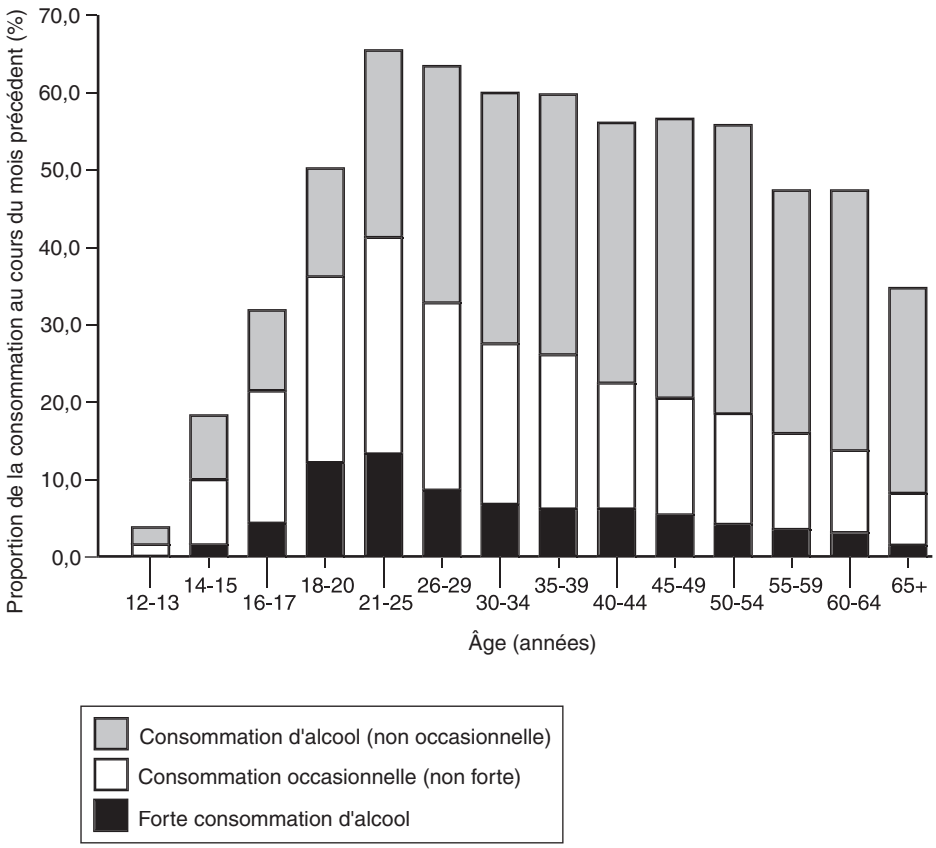



**Figure 1.2.** Consommation d'alcool au cours du mois précédent, par âge : 2001. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

consommation abusive d'éthanol, de drogues illicites ou des deux, était de 14,5 millions (6,5 % de la population). La proportion de la population dépendante ou ayant une consommation abusive de drogues illicites est passée de 1,9 % en 2000 à 2,5 % en 2001. La dépendance ou l'abus d'éthanol sont passés de 5,4 % à 5,9 %.

Ces tendances à l'augmentation de la consommation n'ont cependant pas été constatées partout : l'étude américaine Monitoring the Future de 2002, réalisée chez des élèves de quatrième, seconde et terminale, révèle une diminution des taux de prévalence de l'usage de marijuana, ecstasy, LSD, éthanol et cigarettes par rapport à 2001. Au contraire, la consommation de crack et de cocaïne a augmenté chez les élèves de seconde et celle de sédatifs a augmenté chez les élèves de terminale. L'usage d'héroïne est resté stable dans les trois groupes [26].

Selon une étude portant sur la consommation de drogues injectées chez les adolescents de sexe masculin, le remplacement de l'enquêteur par un instrument d'enregistrement assisté par ordinateur entraînait une augmentation significative des taux de prévalence. Cette constatation indique que les études Monitoring the Future et NHSDA pourraient avoir sous-estimé les taux de prévalence [27].

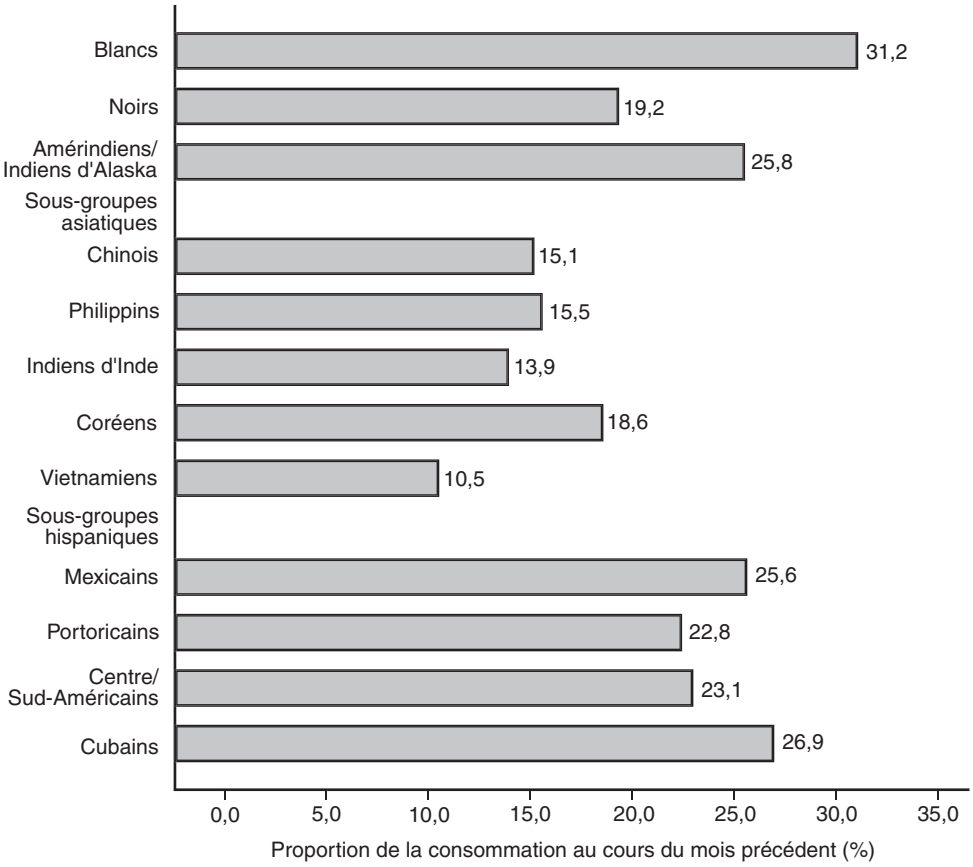



**Figure 1.3.** Consommation d'alcool au cours du mois précédent chez les jeunes âgés de 12 à 20 ans, par groupe ethnique : 2000-2001, moyennes annuelles. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

## La *personnalité addictive* est-elle une réalité ?

Bien que, en dépit de leurs propriétés disparates, les drogues entraînant une addiction aient en commun un effet neuropharmacologique – à savoir de faciliter la libération, par les neurones dopaminergiques de l'aire mésencéphalique tegmentale ventrale, de dopamine dans le noyau accumbens (voir le chapitre 2) – la réponse à cette question reste « non ». Chez les animaux, les drogues préférées varient entre espèces et souches, mais lorsqu'une substance très addictive comme la cocaïne est mise à la disposition des sujets, la plupart d'entre eux se l'autoadministrent [28]. De la même façon, la mise à disposition subite d'une drogue peut causer des épidémies d'usage abusif chez les humains, comme ce fut le cas par exemple dans les années quarante au Japon avec la méthamphétamine et dans les années quatre-vingt aux États-Unis avec la cocaïne. Mais il est également significatif que face à des quantités abondantes de drogues aux propriétés renforçantes, certains animaux ne s'autoadministrent pas ces subs-

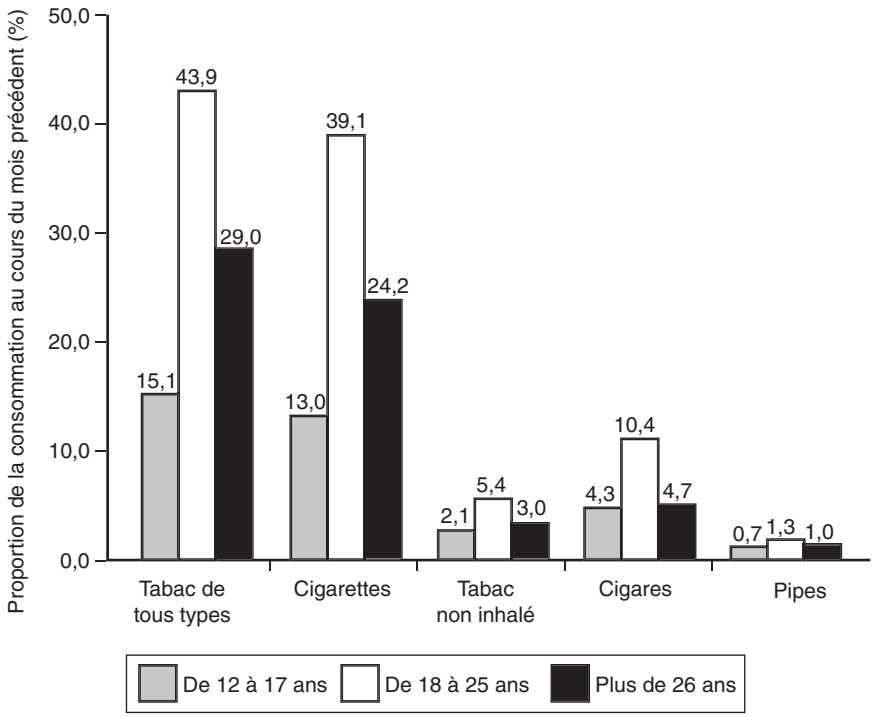



**Figure 1.4.** Consommation de tabac au cours du mois précédent chez des personnes âgées de 12 ans et plus : 2001. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

tances et que chez les humains qui le font, la plupart ne sont pas des usagers quotidiens compulsifs de ces drogues. L'accès aux drogues ne laisse aucunement présager d'une addiction. Ce qui néanmoins ne signifie pas que les humains ou rats dépendants aient une *personnalité addictive*.

Aucun test psychologique objectif n'a permis de définir un profil de personnalité ou un état psychopathologique spécifique à l'addiction aux drogues en général ou à l'abus d'une substance quelconque [29-42]. Ainsi, il existe chez les consommateurs abusifs de drogues plusieurs psychopathologies surreprésentées : anxiété, immaturité émotionnelle, personnalité antisociale ou dépression peuvent entraîner l'abus de drogues initial et de nombreux usagers dépendants, tels que les cocaïnomanes dépressifs, traitent leurs symptômes psychiatriques par automédication [43-50]. Les consommateurs à la recherche de la nouveauté peuvent également être surreprésentés et on constate plus fréquemment que les animaux dont la réponse locomotrice à un environnement inconnu est plus grande sont plus susceptibles que d'autres d'avoir un comportement d'autoadministration de drogues [51,52] (il est d'ailleurs intéressant de noter que chez ces animaux, la libération de dopamine dans le noyau accumbens augmente en réponse à la nouveauté, aux amphétamines ou à la cocaïne [15]). Certains travailleurs sociaux ont noté que la majorité des consommateurs abusifs ou dépendants présentent également un second diagnostic d'ordre psychiatrique [53]. Une étude portant sur des adolescents abusant des drogues a révélé que 82 % d'entre eux présentaient un trouble de

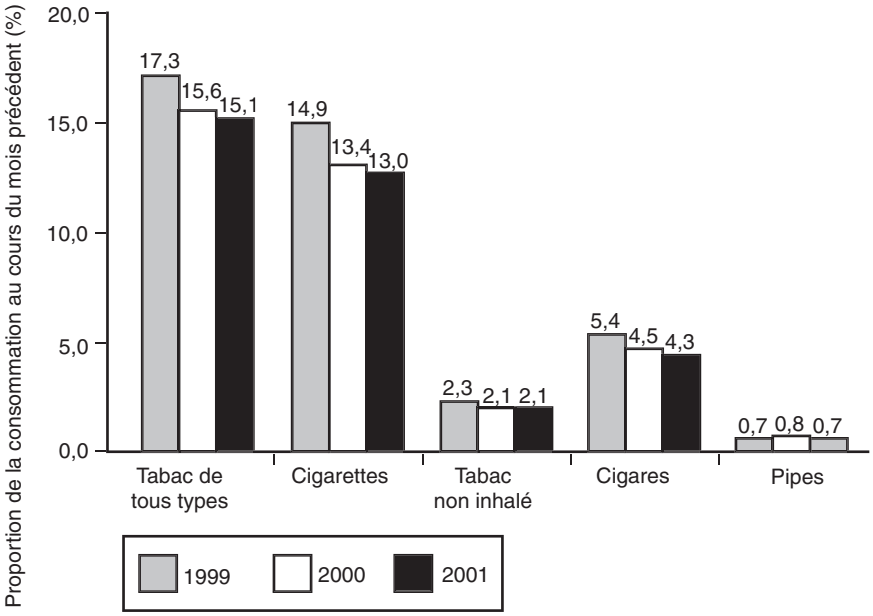



**Figure 1.5.** Consommation de tabac au cours du mois précédent chez des jeunes âgés de 12 à 17 ans : 1999, 2000 et 2001. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

l'axe I et que les trois quarts avaient plus d'un trouble ; 61 % souffraient de troubles de l'humeur, 54 % de troubles de la conduite et 43 % de troubles anxieux [54]. Dans une autre étude également réalisée chez des adolescents, 71 % avaient des troubles de la conduite, 31 % souffraient de dépression majeure et 14 % présentaient les deux pathologies [55]. Pour cette dernière étude, la dépression était plus souvent considérée comme la conséquence de l'abus de substances que comme sa cause, mais il peut parfois s'avérer difficile de déterminer si la psychopathologie précède ou suit l'usage de drogue. Par ailleurs, les consommateurs abusifs de drogues ont tendance à être « différents par rapport au citoyen moyen » sur le plan des attitudes et des émotions, dans le sens où la drogue dont ils abusent est l'objet d'une « forte désapprobation » [6]. Là encore, ce lien n'implique pas nécessairement l'existence d'une personnalité addictive, car la délinquance en elle-même peut conduire aux drogues illicites [56]. Ainsi, la marijuana peut servir ou non de « passerelle » vers des substances plus dangereuses, mais la raison en est peut-être simplement que par son caractère illégal, la marijuana met ses consommateurs en contact avec des fournisseurs de cocaïne ou d'héroïne. En outre, la prévalence de l'abus de drogues dans les « ghettos » où vivent les minorités ethniques (mais aussi dans les « ghettos » que sont les banlieues exclusivement habitées par des Blancs) pourrait être le reflet des propriétés renforçantes du mode de vie du consommateur, offrant risque et excitation pour tromper l'ennui des résidents des quartiers stériles ou pour distraire ceux qui n'ont aucune perspective d'accomplissement personnel.

En plus des aspects de son fonctionnement, l'abus de substances présente des caractéristiques pavloviennes. Les animaux exposés à des stimuli environnementaux préalablement associés à une drogue ont un comportement de recherche de drogue [57]. Leurs homologues humains sont des consommateurs dépendants totalement désintoxiqués qui

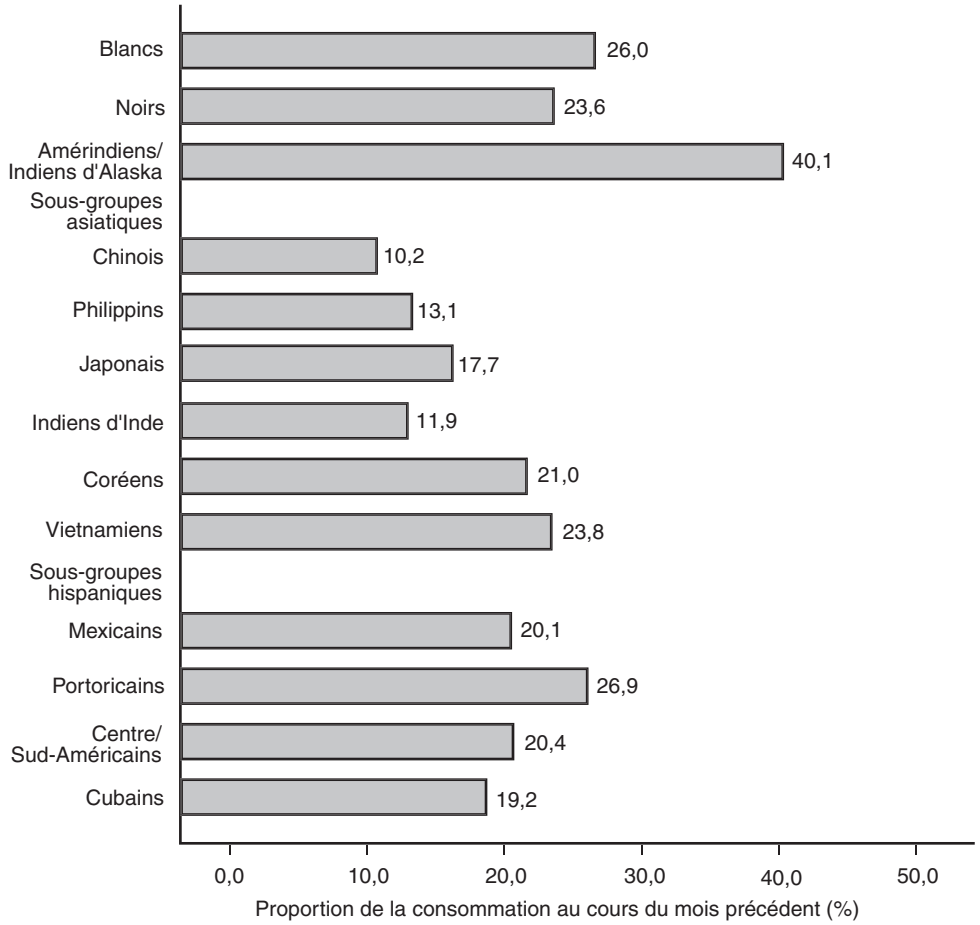



**Figure 1.6.** Consommation de tabac au cours du mois précédent chez des personnes âgées de 12 ans et plus, par groupe ethnique : 2000-2001, moyennes annuelles. (Données issues du département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication n° SMA 02-3758, 2002.)

rechutent dans ce comportement de recherche de la drogue dès qu'ils retournent dans leur ancien quartier [58]. Au contraire, les patients rendus dépendants physiquement à la morphine pendant une hospitalisation ne présentent aucune appétence après leur sortie [59,60] et la plupart des soldats américains « accros » à l'héroïne pendant la guerre du Vietnam n'ont pas eu d'appétence pour la drogue après être rentrés chez eux [61].

Comme nous l'avons déjà vu, les animaux exposés à un environnement associé à une drogue vont parfois même jusqu'à présenter des signes d'intoxication en l'absence d'administration de drogue. Leurs homologues humains sont des consommateurs abusifs de drogue par voie parentérale qui obtiennent des effets subjectifs identiques à ceux provoqués par une drogue après s'être autoadministré sans le savoir du sérum physiologique (« dépendance à la seringue »).

Pour terminer, Siegel [62] a émis l'hypothèse que l'« intoxication » aux drogues est un élément moteur fondamental à la fois chez

**Tableau 1.6.** Nombre d'Américains âgés de 12 ans et plus répondant aux critères du DSM-IV pour la dépendance à une substance ou l'abus de substance (2001)

| | |
|---|---|
| Éthanol et drogues illicites | 2,4 millions |
| Drogues illicites sans éthanol | 3,2 millions |
| Éthanol sans drogues illicites | 11 millions |
| Héroïne | 200 000 |
| Cocaïne | 1 million |
| Marijuana | 3,5 millions |

*Source :* département chargé de l'abus de substances et des services de santé mentale. Résultats de l'enquête NHSDA de 2001. National Household Survey on Drug Abuse : Vol. I. Summary of National Findings, Rockville, MD : Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication nº SMA 02-3758, 2002.

les humains et les animaux, qui ne dépend pas du contexte psychologique et qui est tout aussi irrépressible que l'alimentation, le sommeil ou le sexe.

## Comment détecter les drogues dans les fluides corporels et les tissus ?

Une explication poussée des techniques de détection des drogues dépasse le cadre du présent ouvrage. Il existe différents systèmes permettant d'analyser les urines à la recherche de drogues, car celles-ci sont plus souvent utilisées que le sang [63-67]. L'analyse des cheveux permet d'établir une consommation de drogue datant de quelques jours à quelques mois et la détection dans le méconium peut déterminer l'exposition d'un fœtus [68-70]. Bien que l'éthanol ne puisse pas être mesuré dans les cheveux ni dans le méconium, ses esters éthyliques d'acides gras peuvent être détectés dans le méconium, et la présence de cotinine (un métabolite de la nicotine) peut être identifiée sur les cheveux du nouveau-né [71]. Dans un grand nombre de services d'urgence, on utilise la chromatographie sur couche mince, mais sa réalisation nécessite à peu près 3 à 4 h et cette technique n'est pas sensible aux faibles doses de drogue, en particulier lorsqu'il s'agit de cocaïne ou de phencyclidine. Les dosages immunologiques, quant à eux, sont plus sensibles et sont donc plus adaptés au dépistage des drogues. Ils comprennent les dosages immunoenzymatique et immunoradiologique, le dosage immunologique à polarisation de fluorescence et le dosage d'inhibition d'agglutination sur latex. Parmi ceux-ci, le dosage immunoenzymatique appelé technique EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technique*) est très largement disponible pour un faible coût. Avec la chromatographie sur couche mince, les dosages immunoenzymatique et immunoradiologique et le dosage immunologique à polarisation de fluorescence, les résultats positifs pour la cocaïne et la marijuana sont hautement prédictifs. Ils sont cependant moins spécifiques pour les amphétamines et les opioïdes. La plupart des laboratoires de toxicologie confirment les résultats positifs à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse/à spectre de masse (GC/MS), qui est beaucoup plus chère, sensible et spécifique mais qui demande également beaucoup plus de temps pour être mise en œuvre [72]. L'armée américaine et les réglementations fédérales exigent que la GC/MS soit utilisée pour confirmer les résultats obtenus aux analyses pratiquées sur les lieux de travail. Cependant, la GC/MS peut, elle aussi, induire en erreur. Par exemple, la benzfétamine (Inapetyl®) et la sélégiline (Dépényl®) sont métabolisées en amphétamine et en méthamphétamine et les graines de pavot contiennent de la morphine [73]. La chromatographie en phase liquide haute performance et la chromatographie en phase gazeuse-liquide sont d'autres techniques confirmatives pouvant être utilisées (tableau 1.7) [66,72].

La sensibilité et la spécificité ne sont pas les seules difficultés du dépistage de l'abus de drogues. La persistance d'une drogue ou de ses métabolites dans les urines est très différente d'une substance et d'un consommateur à l'autre. L'urine peut par exemple être positive pour les cannabinoïdes plusieurs jours après une seule prise classique de marijuana, et chez les gros consommateurs de cocaïne, la benzoyl-ecgonine, le métabolite principal, peut être détectée pendant plusieurs semaines.

**Tableau 1.7.** Points limites des différents stupéfiants en fonction des techniques analytiques

| | Dosage immunologique (ng/ml) | | Chromatographie (ng/ml) | |
|---|---|---|---|---|
| **Classe de drogue** | **Dosage immuno-enzymatique** | **Dosage immuno-radiologique** | **Chromatographie sur couche mince** | **Chromatographie en phase gazeuse/ spectrométrie de masse** |
| Cannabinoïdes | 20-100 | 100 | 25 | 1–15 |
| Cocaïne | 300 | 300 | 2000 | 5 |
| Phencyclidine | 75 | 25 | 500 | 5 |
| Dextroamphétamine | 300 | 1000 | 500 | 10 |
| Morphine/héroïne | 300 | 300 | 500 | 5 |

*Source :* Schwartz JG, Zollars PR, Okorodudu AO, et al. Accuracy of common drug screen tests. Am J Emerg Med 1991 ; 9 : 166.

S'ils sont laissés sans surveillance, les usagers peuvent substituer une urine « propre » ou du jus de pomme à leurs urines, ou encore les altérer en y ajoutant de l'eau, du chlorure de sodium, du vinaigre, de l'ammonium, de l'hypochlorite de sodium ou du savon [66]. La « chaîne de contrôle », c'est-à-dire la gestion d'un échantillon de son prélèvement à son analyse, doit être strictement suivie, et l'équipement ainsi que les méthodes employées doivent faire l'objet d'une surveillance attentive [74]. Il est clair que ces problèmes sont importants en médecine légale – avec les problèmes de violation de la vie privée et le rapport coût/efficacité – et au cœur même du débat autour du dépistage sur le lieu de travail.

## Qu'en est-il du traitement ?

Les différents aspects possibles du traitement d'un consommateur abusif de drogue sont l'overdose, le sevrage, les complications médicales et neurologiques ou l'addiction elle-même. Ces aspects sont tous traités dans le présent ouvrage, mais de façon sélective et parfois, par obligation, superficiellement. Les principes généraux de la prise en charge de l'empoisonnement ou de l'overdose sont détaillés dans d'autres documents [75], et les controverses telles que celle existant au sujet du lavage d'estomac (serait-il plus nocif que bénéfique après l'ingestion d'un poison [76] ?) sortent du cadre de ce livre, aussi bien pour des raisons de temps que de place, et de celui de mon expérience propre. De même, bien que j'aborde certaines thérapies chroniques bien spécifiques – la méthadone pour les héroïnomanes, les antidépresseurs pour les cocaïnomanes, le disulfirame pour les alcooliques, les gommes à la nicotine pour les fumeurs – je conseille aux lecteurs à la recherche d'un exposé complet sur le traitement de l'addiction de se diriger vers d'autres ouvrages [77-79].

Néanmoins, deux points méritent d'être mis en avant. Le premier est que l'addiction aux drogues est une maladie chronique et non aiguë. Les interventions à court terme, comme la désintoxication, sont de ce fait vouées à l'échec (un article de révision faisait cette remarque : « Imaginez que l'on applique la même stratégie au traitement de l'hypertension » [80]). Et le second point est que les approches qui ne traitent qu'un seul aspect de la maladie ont très peu de chances de fonctionner, ne serait-ce que parce que les consommateurs abusant des drogues se limitent rarement à une seule substance. Une scène familière aux urgences est celle d'un toxicomane intoxiqué par plusieurs drogues simultanément ou par une seule substance alors qu'il est en sevrage pour une autre [81]. Il arrive fréquemment de voir des héroïnomanes sous méthadone devenir alcooliques ou dépendants de la cocaïne.

**Tableau 1.8.** Éléments d'un traitement complet de l'addiction

| Éléments principaux | Services associés |
|---|---|
| Évaluation de la consommation | Services de santé mentale |
| Programme de traitement | Services médicaux |
| Thérapie comportementale et conseil | Services d'éducation |
| Contrôle de l'usage de substances | Service du sida/VIH |
| Groupe d'entraide | Services juridiques |
| Prise en charge clinique | Services financiers |
| Soins continus | Services du logement et/ou du transport |
| | Services sociaux |
| | Services de soins à l'enfance |
| | Services du travail |

*Source :* Leshner I. Science-based views on drug addiction and its treatment. JAMA 1999 ; 282 : 1314.

Les approches biologiques, psychologiques ou socioéconomiques du problème des drogues ne s'excluent pas mutuellement et le traitement de l'abus de drogues est fait (ou devrait être fait) d'un ensemble de ces approches (tableau 1.8) [82-84].

## Qu'en est-il de la prévention ?

En 2002, le président George W. Bush allouait un budget de 19 milliards de dollars à la stratégie de lutte antidrogue des États-Unis. Sur ce budget, 87 % ont été attribués à l'interdiction et à la répression ; seuls 13 % étaient destinés à l'éducation et au traitement. L'interdiction a notamment consisté à reprendre les survols de surveillance antidrogue de la Colombie et du Pérou et à déclarer (en citant les talibans afghans parmi d'autres organisations terroristes) que la guerre contre les drogues (*War on Drugs*) faisait partie de la guerre contre le terrorisme [85,86].

C'est l'offre, et non la demande, qui est la cible principale des mesures antidrogue de ce gouvernement, reflétant ainsi l'opinion largement partagée que l'usage de drogues illicites devrait être criminalisé, et non médicalisé. Selon 47 enquêtes réalisées entre 1978 et 1997, la plupart des Américains considèrent que les drogues posent un problème d'ordre moral et sont favorables au maintien des mesures antidrogue existantes, bien qu'ils aient conscience que la guerre contre les drogues a été jusqu'à présent un échec [87].

Une conséquence de cet intérêt disproportionné porté sur l'offre plutôt que sur la demande a été l'augmentation considérable de la population incarcérée. En 1972, après 50 ans d'une augmentation stable du nombre des détenus dans les prisons, les établissements carcéraux américains comptaient 200 000 détenus. Ils sont aujourd'hui 1,3 million, dont près du tiers avec des antécédents d'abus de substances. Les lois draconiennes appliquées dans de nombreux États américains (comme la règle du *3 strikes and you're out*, ancien terme de base-ball signifiant littéralement « trois coups et tu es éliminé », ou une condamnation obligatoire disproportionnée pour possession de cocaïne sous la forme « crack » par opposition à la forme chlorhydrate) ont entraîné des condamnations à perpétuité pour possession de drogue. On sait que la détention coûte deux fois plus cher que le traitement des prisonniers incarcérés pour possession de drogue, et dans une étude réalisée par la société Rand, il apparaît que pour chaque dollar dépensé en traitement, 7 dollars sont économisés sur d'autres services (par exemple, la baisse de la criminalité, l'augmentation de la productivité ou encore la diminution du nombre de visites en service des urgences) [88-90]. Dans le même temps, comme cela a été signalé précédemment, la prévalence de l'usage des drogues illicites n'a cessé d'augmenter au cours de la dernière décennie.

La politique est « l'art du possible » et la *Marche de folie* résultant de la criminalisation de l'addiction aux drogues n'est pas uniquement un effort bipartisan aux États-Unis mais elle est également la base de la position adoptée face à la drogue dans de nombreux autres

pays. Ainsi, au Royaume-Uni, 75 % des dépenses du budget antidrogue ont été alloués à la répression et à l'interdiction (avec un taux d'interception des drogues de contrebande de seulement 5 à 10 %) [91]. Il est évident que la diminution de l'offre et de la demande ne s'exclue pas mutuellement, et reconnaître que l'addiction à une drogue est une maladie neuropsychiatrique avec des caractéristiques obsessionnelles compulsives ne signifie pas que la répression est inutile. Et effectivement, depuis le gouvernement Nixon, l'administration américaine a adopté une « stratégie équilibrée », du moins en théorie [92]. Cet équilibre est néanmoins renversé de façon constante.

## Qu'en est-il de la *légalisation* ?

La légalisation des drogues est un problème social, et non médical, aux nombreuses ramifications. Les économistes, par exemple, ne s'accordent pas pour déterminer si la consommation dépend du prix de la drogue ni sur les recettes des taxes sur les drogues si celles-ci étaient commercialisées de façon légale [93]. Du point de vue médical, cependant, la nocivité d'une drogue, que ce soit à l'encontre de l'usager ou de la société, dépend forcément de son statut légal. Quelques points sont importants en ce sens :

1. aussi loin que les documents historiques nous permettent de le vérifier, quasiment toutes les sociétés ont toléré l'usage d'un ou plusieurs agents psychotropes ;
2. certains psychotropes sont plus nocifs que d'autres ;
3. les tentatives visant à faire cesser l'abus de certaines drogues en les rendant illégales se sont toutes soldées par un échec retentissant ;
4. néanmoins, lorsque les drogues sont disponibles en toute légalité, le nombre de consommateurs augmente ;
5. aux États-Unis, les deux drogues responsables du plus grand nombre de décès sont légales.

Il y a 10 ans, l'épidémie de crack a déclenché une polémique sur la légalisation des drogues. Ses partisans comparaient la politique gouvernementale à l'égard des drogues à la prohibition américaine des années vingt [94-97]. Aujourd'hui, bien que plus de 1 million de citoyens américains continuent de consommer de la cocaïne, la polémique s'est portée sur la légalisation (ou la dépénalisation) de la marijuana (qui était, il est important de le souligner, parfaitement légale aux États-Unis lorsque l'éthanol ne l'était pas).

Quelle que soit la politique adoptée par les États-Unis sur les drogues, ils ne seront pas la première société de l'histoire à interdire l'usage de psychotropes. La question est alors, en dehors de toute légalisation pure et simple, de savoir si une société doit tolérer un certain degré de toxicomanie (comme c'est aujourd'hui le cas avec l'éthanol et le tabac) ou si elle doit tenter de faire cesser l'usage des drogues qu'elle a rendues illégales, tout en sachant que cet objectif ne peut être atteint. La prohibition de l'alcool il y a 70 ans et la guerre contre les drogues menée aujourd'hui illustrent non seulement la futilité mais aussi le danger d'une répression zélée. D'après les rédacteurs du *New England Journal of Medicine*, « Tout ce que nous pouvons faire, c'est essayer de maintenir le nombre de personnes dépendantes des drogues à un niveau minimum sans détruire pour autant le tissu social » [90]. Dans le même temps, des médecins, qu'ils soient ou non favorables à la légalisation ou à la dépénalisation, doivent avoir leur place au sein du débat, afin de rappeler aux politiciens que l'abus de substances est une maladie mentale et non une faiblesse morale [98,99].

## Références

1. Eddy NB, Halbach H, Isbell H, Seevers MH. Drug dependence: its significance and characteristics. Bull WHO 1965; 32:721.
2. Edwards G, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drug and alcohol-related problems: a shortened version of a WHO memorandum. Br J Addict 1982; 77:3.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:170.

5. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: DHHS Publication No. (CDC) 88-8406, US Government Printing Office, 1988.
6. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 621.
7. Dews PB. Behavioral tolerance. In: Krasnegor NA, ed. Behavioral Tolerance: Research and Treatment Implications. Washington, DC: National Institute on Drug Abuse, DHEW Publication No. (ADM) 78-551, US Government Printing Office, 1977; 18.
8. Siegel S, MacRae J. Environmental specificity of tolerance. Trends Neurosci 1984; 7:140.
9. Pavlov IP. Conditioned Reflexes (Anrep GV, trans.). Oxford: Oxford University Press, 1927.
10. Siegel S, Hinson RE, Krank MD, McCully J. Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. Science 1982; 216:436.
11. Goudie AJ, Griffiths JW. Environmental specificity of tolerance. Trends Neurosci 1984; 7:310.
12. Dewey WL. Various factors which affect the rate of development of tolerance and physical dependence to abused drugs. NIDA Res Monogr 1984; 54:39.
13. Snyder SH. Receptors, neurotransmitters, and drug responses. N Engl J Med 1979; 300:465.
14. Genova L, Berke J, Hyman SE. Molecular adaptations to psychostimulants in striatal neurons: toward a pathophysiology of addiction. Neurobiol Dis 1997; 4:239.
15. Vezina P, Lorrain DS, Arnold GM, et al. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. J Neurosci 2002; 22:4654.
16. Nestler EJ. Neurobiology. Total recall–the memory of addiction. Science 2001; 292:2266.
17. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. J Neurosci 2002; 22:3312.
18. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Functional heterogeneity of the rat medial prefrontal cortex: effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced conditioned place preference and behavioral sensitization. Eur J Neurosci 1999; 11:4099.
19. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. Psychopharma-cology 2000; 151:99.
20. Carlzon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? Trends Neurosci 2002; 25:610.
21. Robinson TE, Browman KE, Crombag HS, et al. Modulation of the induction or expression of psychostimulant sensitization by the circumstances surrounding drug administration. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22:347.
22. Beninger RJ, Miller R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22:335.
23. DiChiara G, Tanda G, Bassareo V, et al. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:461.
24. Johnston LD, O'Malley M, Bachman JG. Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975–2001. Bethesda, MD: NIH Publication No. 02-5107, NIDA, 2002.
25. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2001 National Household Survey on Drug Abuse: Volume I. Summary of National Findings. Rockville, MD: Office of Applied Studies, NHSDA Series H-17, DHHS Publication No. SMA 02-3758, 2002.
26. HHS News. 2002 Monitoring the Future survey shows decrease in use of marijuana, club drugs, cigarettes and tobacco. http:\\www.nida.nih.gov/
27. Turner CF, Ku L, Rogers SM, et al. Adolescent sexual behavior, drug use, and violence: increased reporting with computer survey technology. Science 1998; 280:867.
28. Dole VP. Addictive behavior. Sci Am 1980; 243:138.
29. Hill HE, Haertzen CA, Davis H. An MMPI factor analysis study of alcoholics, narcotic addicts and criminals. Q J Stud Alcohol 1962; 23:411.
30. Monroe JJ, Ross WF, Berzins J. The decline of the addict as "psychopath": implications for community care. Int J Addict 1971; 6:601.
31. Mott J. The psychological basis of drug dependence: the intellectual and personality characteristics of opiate users. Br J Addict 1972; 67:89.
32. Dole VP. Narcotic addiction, physical dependence, and relapse. N Engl J Med 1972; 286:988.
33. Overall JE. MMPI personality patterns of alcoholics and narcotic addicts. Q J Stud Alcohol 1973; 34:104.
34. Feldstein S, Chesler P, Fink M. Psychological differentiation and the response of opiate addicts to pharmacological treatment. Br J Addict 1973; 68:151.
35. Robins LN, Helzer JE, Davis DH. Narcotic use in southeast Asia and afterward: an interview of 898 Vietnam returners. Arch Gen Psychiatry 1975; 32:955.
36. Craig RJ. Personality characteristics of heroin addicts: review of empirical research 1976–1979. Int J Addict 1982; 17:227.
37. Sutker PB, Moan CE, Goist KC, Allain AN. MMPI subtypes and antisocial behaviors in adolescent alcohol and drug abusers. Drug Alcohol Depend 1984; 13:235.
38. O'Malley PM, Bachman JG, Johnson LD. Period, age, and cohort effects on substance use among American youth, 1976-1982. Am J Public Health 1984; 74:682.
39. O'Mahony P, Smith E. Some personality characteristics of imprisoned heroin addicts. Drug Alcohol Depend 1984; 13:255.

40. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry 1985; 142:1259.
41. O'Connor L, Berry JW. The drug-of-choice phenomenon: why addicts start using their preferred drug. J Psychoactive Drugs 1990; 22:305.
42. Campbell BK, Stark MJ. Psychopathology and personality characteristics in different forms of substance abuse. Int J Addict 1990; 25:1467.
43. Pope HC. Drug abuse and psychopathology. N Engl J Med 1979; 301:1341.
44. McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers. Possible role of drug preference. N Engl J Med 1979; 301:1310.
45. Sutker PB, Archer RP, Allain AN. Psychopathology of drug abusers: sex and ethnic considerations. Int J Addict 1980; 15:605.
46. Rounsaville BJ, Novelly RA, Kleber HD. Neuropsy-chological impairment in opiate addicts: risk factors. Ann N Y Acad Sci 1981; 362:79.
47. Weller MP, Ang PC, Zachary A, Latimer-Sayer DT. Substance abuse in schizophrenia. Lancet 1984; I:573.
48. Marlatt GA, Baer JS, Donovan DM, Kivlahan DR. Addictive behaviors: etiology and treatment. Annu Rev Psychol 1988; 39:223.
49. Butcher JN. Personality factors in drug addiction. NIDA Res Monogr 1988; 89:87.
50. Hesselbrock V, Meyer R, Hesselbrock M. Psychopathology and addictive disorders. The specific case of antisocial personality disorder. In: O'Brien CP, Jaffe JH, eds. Addictive States. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1992; 70:179.
51. Pierre PJ, Vezina P. Predisposition to self-administer amphetamine: the contribution of response to novelty and prior exposure to the drug. Psychopharmacology 1997; 129:277.
52. Marinelli M, White FJ. Enhanced vulnerability to cocaine self-administration is associated with elevated impulse activity of midbrain dopamine neurons. J Neurosci 2000; 20:8876.
53. Weinberg NZ, Rahdert E, Colliver JD, et al. Adolescent substance abuse: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:25.
54. Stowell RJA, Estroff TW. Psychiatric disorders in substance-abusing adolescent inpatients: a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:1036.
55. Bukstein OG, Glancy LJ, Kaminer Y. Patterns of affective comorbidity in a clinical population of dually diagnosed adolescent substance abusers. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:1041.
56. Robins LN, Murphy GE. Drug use in a normal population of young Negro men. Am J Public Health 1967; 57:1580.
57. Siegel S. Drug anticipation and the treatment of dependence. NIDA Res Monogr 1988; 84:1.
58. Wikler A. Interaction of physical dependence and classical and operant conditioning in the genesis of relapse. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1968; 46:280.
59. Dole VP. Narcotic addiction, physical dependence, and relapse. N Engl J Med 1972; 286:988.
60. Foley K. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313:84.
61. O'Brien CP, Nace EP, Mintz J, et al. Follow-up of Vietnam veterans. 1. Relapse to drug use after Vietnam service. Drug Alcohol Depend 1980; 5:333.
62. Siegel RK. Intoxication. Life in Pursuit of Artificial Paradise. New York: EP Dutton, 1989.
63. Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. Rockville, MD: NIDA Res Monogr 1986:73.
64. Gold MS, Dackis CA. Role of the laboratory in the evaluation of suspected drug abuse. J Clin Psychiatry 1986; 47(Suppl):17.
65. Schwartz RH. Urine testing in the detection of drugs of abuse. Arch Intern Med 1988; 148:2407.
66. Schwartz JG, Zollars PR, Okorodudu AO, et al. Accuracy of common drug screen tests. Am J Emerg Med 1991; 9:166.
67. Osterloh JD, Snyder JW: Laboratory principles and techniques to evaluate the poisoned or overdosed patient. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:63.
68. Nakahara Y, Takahashi K, Shimamine M, Takeda Y. Hair analysis for drug abuse. I. Determination of methamphetamine and amphetamine in hair by stable isotope dilution gas chromatography/ mass spectrometry method. J Forensic Sci 1991; 36:70.
69. Moore C, Negrusz A, Lewis D. Determination of drugs of abuse in meconium. J Chromatogr Biomed Sci Appl 1998; 713:137.
70. Gaillard Y, Pepin G. Evidence of polydrug use using hair analysis: a fatal case involving heroin, cocaine, cannabis, chloroform, thiopental, and ketamine. J Forensic Sci 1998; 43:435.
71. Koren G, Chan D, Klein J, et al. Estimation of fetal exposure to drugs of abuse, environmental tobacco smoke, and ethanol. Ther Drug Monitor 2002; 24:23.
72. Moeller MR, Kraemer T. Drug of abuse monitoring in blood for control of driving under the influence of drugs. Ther Drug Monitor 2002; 24:210.
73. Kwong TC, Shearer D. Substances that give false-positive results by both initial and confirmatory testing. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:59.
74. Wilson JF, Williams J, Walker G, et al. Performance of techniques used to detect drugs of abuse in urine: study based on external quality assessment. Clin Chem 1991; 37:442.
75. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA. Principles of managing the poisoned or overdosed patient: an overview. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's

Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:31.
76. Kulig K. Initial management of ingestions of toxic substances. N Engl J Med 1992; 326:1677.
77. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook, 2nd edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1992.
78. Graham AW, Schultz TK, Mayo-Smith MF, et al, eds. Principles of Addiction Medicine, 3rd edition. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003.
79. National Institute on Drug Abuse. Principles of Drug Addiction Treatment. Bethesda, MD: NIH Publication No. 99-4180, 1999.
80. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, et al. Drug dependence, a chronic medical illness. JAMA 2000; 284:1689.
81. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90:361.
82. McLellan AT, O'Brien CP, Metzger D. How effective is substance abuse treatment-compared to what? In: O'Brien CP, Jaffe JH, eds. Addictive States. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1992; 70:231.
83. Gerstein DR. The effectiveness of drug treatment. In: O'Brien CP, Jaffe JH, eds. Addictive States. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1992; 70:253.
84. Leshner I. Science-based views of drug addiction and its treatment. JAMA 1999; 282:1314.
85. Marquis C. Bush's $19 billion antidrug plan focuses on law enforcement and treatment. NY Times, February 13, 2002.
86. Jones AN. Strong views, pro and con, on ads linking drug use to terrorism. NY Times, April 2, 2002.
87. Blendon RJ, Young JT. The public and the war on illicit drugs. JAMA 1998; 279:827.
88. Orenstein P. Staying clean. NY Times Magazine, February 10, 2002.
89. Butterfield F. Number of people in state prisons declines slightly. NY Times, August 13, 2001.
90. Angell M, Kassirer JP. Alcohol and other drugs–toward a more rational and consistent policy. N Engl J Med 1994; 331:537.
91. Working Party of the Royal College of Psychiatrists and the Royal College of Physicians. Drugs: Dilemmas and Choices. London: Gaskill, 2000.
92. Acker CJ. Creating the American Junkie: Addiction Research in the Classic Era of Narcotic Control. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2002.
93. Grossman M, Chaloupha FJ, Shim K. Illegal drug use and public policy. Health Affairs 2002; 21:134.
94. Nadelmann EA. Drug prohibition in the United States: costs, consequences, and alternatives. Science 1989; 245:939.
95. Goldstein A, Kalant H. Drug policy: striking the right balance. Science 1990; 249:1513.
96. Jarvik ME. The drug dilemma: manipulating the demand. Science 1990; 250:387.
97. Schwartz RH. Legalization of drugs of abuse and the pediatrician. Am J Dis Child 1991; 145:1153.
98. Cami J, Farré M: Drug addiction. N Engl J Med 2003; 349:975.
99. Vastag B. Addiction poorly understood by clinicians. Experts say attitudes, lack of knowledge hinder treatment. JAMA 2003; 290:1299.

Chapitre 2

# La neurobiologie de l'addiction

*Mon cas est une sorte de folie, qui est due à une perturbation de la volition, et non des facultés intellectuelles.*
Samuel Taylor Coleridge

## Rôle de la sensibilisation

La base neurologique de l'addiction, définie comme « la perte de contrôle de la consommation de drogue ou la recherche et la prise compulsives de drogue malgré ses effets délétères », est encore aujourd'hui mal connue [1a]. Ni la tolérance, ni la dépendance physique ne sont des composants essentiels du comportement de recherche chronique de drogue, ce dernier pouvant émerger de nouveau après plusieurs mois ou années d'abstinence au contact d'un stimulus associé à la drogue (par exemple, le matériel destiné à l'administration de la drogue ou un environnement familier), face au stress ou à la substance elle-même [2,3]. Ce phénomène d'appétence différée ou récidivante présente des analogies évidentes avec la mémoire à long terme et semble être le cœur même de l'addiction [4,5]. Au cours des 10 dernières années, il a été étudié en termes de « sensibilisation », définie comme « une réponse accrue à une drogue avec exposition répétée à dose constante » [1]. Contrairement à la tolérance, qui est plus facilement induite par une administration continue ou fréquente de faibles doses de drogue, la sensibilisation résulte plus volontiers de l'administration intermittente de fortes doses [6]. Chez certains modèles animaux, la sensibilisation apparaît après plusieurs jours d'abstinence, mais pas lorsque la durée de l'abstinence est plus courte [7]. Il a été démontré que l'acquisition de la sensibilisation et sa rétention font intervenir des structures anatomiques distinctes. Lorsqu'un animal a été sensibilisé, il peut rester hypersensible pendant des mois ou des années aux effets psychomoteurs ou aux récompenses induits par toute exposition ultérieure à la substance [7a].

La tolérance est sans doute un facteur contribuant à l'escalade de la consommation de drogue au cours de l'installation de l'addiction, et la dépendance physique contribue probablement aux symptômes dysphoriques et somatiques responsables des taux élevés de rechute au début du sevrage. La sensibilisation est peut-être la cause du caractère chronique – souvent tout au long de la vie – et récidivant de l'addiction, et en tant que telle elle induit une plasticité à long terme et des « modifications extrêmement stables dans le cerveau » [1].

Les études portant sur cette plasticité réalisées chez l'animal ont mis en évidence non seulement les structures anatomiques et les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans le


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

phénomène, mais également les voies de transduction du signal intracellulaire et les mécanismes de la transcription.

## Modèles animaux

Il existe de nombreux modèles animaux permettant d'étudier l'addiction aux drogues [8-12]. Dans les études de discrimination, les animaux apprennent à distinguer une drogue parmi d'autres (ou par rapport à du sérum physiologique) dans le but d'obtenir une récompense ; la généralisation d'une drogue à une autre implique des mécanismes d'action similaires [9,13,14]. De plus, de nombreux investigateurs sont convaincus que la capacité d'une drogue à agir comme stimulus discriminant chez les animaux refléterait ses propriétés subjectives de récompense chez l'humain – euphorisantes ou autres. La plupart des drogues ayant un effet addictif chez l'être humain ont la capacité de se comporter comme stimulus discriminatoire chez l'animal [8].

D'autres modèles révèlent de façon plus spécifique le caractère « renforçant » ou « inducteur de récompense » d'une drogue. Dans les modèles de préférence de place conditionnée (PPC), des injections de drogue et de sérum physiologique sont couplées à divers environnements, par exemple l'un des deux compartiments d'une cage. La préférence d'un animal pour l'un ou l'autre des environnements indique que la drogue qui leur est associée a activé le circuit de récompense de l'animal [2]. Certaines drogues produisent une aversion de place conditionnée (APC) à la place de la PPC [15-17].

Un grand nombre de psychostimulants ayant une activité agoniste dopaminergique $D_2$, tels que la cocaïne, les amphétamines, le méthylphénidate, le bupropion, l'apomorphine et la bromocriptine, produisent une PPC. Il en est de même pour la morphine, l'héroïne et les autres agonistes des récepteurs opioïdes μ. Les antagonistes des récepteurs μ produisent une APC. Les agonistes des récepteurs opioïdes δ sont moins susceptibles de provoquer une PPC que les agonistes μ, et les agonistes κ produisent plus fréquemment une APC qu'une PPC. La PPC induite par la nicotine devient une APC lorsque les doses augmentent, alors que les antagonistes de la nicotine ne produisent ni PPC ni APC. Concernant l'éthanol et les sédatifs, les résultats sont contradictoires : l'éthanol induit à la fois une PPC et une APC, le diazépam et le lorazépam produisent une PPC, le phénobarbital et le pentobarbital produisent une APC et enfin, le γ-hydroxybutyrate produit une PPC. L'antagoniste glutamatergique phencyclidine (PCP) produit soit une PPC, soit une APC, ou n'a aucun effet à ce niveau. Le δ-9-tétrahydrocannabinol produit une PPC lorsqu'il est consommé à faible dose et une APC pour des doses plus fortes. Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) induit une PPC, tout comme les solvants volatils [17].

De nombreuses études ont été réalisées sur des associations de drogues, et plus précisément sur la capacité d'un agent à empêcher un autre agent de générer une PPC. Ces études ont permis de découvrir, par exemple, qu'une PPC induite par les amphétamines était atténuée par les antagonistes des récepteurs dopaminergiques $D_1$ et $D_2$, tandis qu'une PPC produite par la cocaïne était inactivée par un antagonisme $D_1$ mais pas $D_2$. Il est apparu que la naloxone bloquait la PPC induite par les amphétamines et par la cocaïne, et que les antagonistes $D_1$ bloquaient la PPC produite par la morphine. Selon certaines études, les antagonistes $D_2$ inactivent la PPC générée par la morphine alors que selon d'autres, il n'en est rien. La PPC produite par les psychostimulants est peu influencée par les agonistes et les antagonistes de la sérotonine, alors que la PPC induite par la morphine est bloquée de façon continue par les antagonistes des récepteurs $5HT_3$. D'autres études encore se sont intéressées à la PPC survenant dans un contexte particulier, par exemple après l'injection intracrânienne de drogue, lors de lésions du cerveau, chez différentes souches d'animaux, chez des animaux génétiquement modifiés, et en relation avec la dose, la tolérance et la sensibilisation [17].

Dans d'autres modèles, les évaluations portent sur la capacité des drogues à abaisser le seuil d'autostimulation via des électrodes implantées dans les *zones de récompense*, qui englobent le circuit allant de l'aire tegmentale

ventrale (ATV) au noyau accumbens (Acc) [ou NACC] en passant par le faisceau médian du télencéphale (FMT) [18].

Dans les modèles d'autoadministration, les animaux ingèrent ou s'auto-injectent des drogues, soit dans l'organisme entier, soit dans diverses zones du cerveau, et en particulier les zones de récompense [3-5,19]. Sur ces modèles, lorsque l'auto-injection d'une drogue spécifique augmente le taux de réponse obtenue à d'autres occasions, la réponse est dite *opérante* et l'injection de drogue est dite *renforçante*. Plusieurs schémas de renforcement sont appliqués selon que la substance renforçante est administrée après un nombre donné de réponses (schémas de rapport) ou au terme de l'écoulement d'une durée déterminée après une réponse (schémas d'intervalle) [20]. Dans les schémas de rapport, le nombre de réponses nécessaires pour entraîner une injection peut être constant (rapport fixe), augmenter en fonction du temps (rapport progressif) ou varier de façon irrégulière d'une injection à l'autre (rapport variable). Dans les schémas de rapport progressif, le nombre de réponses nécessaires pour obtenir la substance à partir duquel les réponses diminuent ou cessent est appelé « point de rupture ».

Le comportement de recherche de drogue comporte deux phases : l'acquisition et la rétention. Pour mesurer l'acquisition, des tests à rapport fixe sont pratiqués afin de déterminer à quelle vitesse un animal apprend à s'autoadministrer une drogue. La rétention est quant à elle mesurée par des tests à rapport progressif qui permettent de déterminer l'effet renforçant d'une drogue après installation de l'addiction. On définit généralement le risque d'addiction (*addiction liability*) en termes d'acquisition. Selon ce critère, la cocaïne comporte un risque d'addiction plus fort que l'héroïne car après 5 j de tests, 70 % des animaux apprennent à s'autoadministrer la cocaïne alors qu'ils ne sont que 30 % à s'autoadministrer l'héroïne. Le risque d'addiction de l'éthanol est beaucoup moins élevé que celui de ces deux substances [21].

Lorsqu'un animal est soumis à un traitement pharmacologique (par exemple, par un antagoniste de la dopamine) préalable à l'administration d'une drogue, l'augmentation du taux d'autoadministration qui s'ensuit est couramment interprétée comme le reflet d'une diminution de l'effet renforçant : l'augmentation de l'autoadministration sert à compenser cette baisse. En fait, ce point de vue ne fait pas l'unanimité et les différences constatées entre les résultats obtenus avec un rapport fixe et avec un rapport progressif font douter de la fiabilité de l'utilisation du taux de la prise de drogue comme indicateur des propriétés renforçantes d'une drogue [22]. En outre, les effets directs des drogues elles-mêmes contribuent à compliquer davantage les études d'autoadministration. Ainsi, l'augmentation des taux d'autoadministration de cocaïne pourrait être secondaire à l'augmentation de l'activité motrice plutôt que la conséquence des propriétés renforçantes de la cocaïne, et la baisse des taux de réponse pourrait se produire lorsque la quantité de drogue administrée est suffisante pour perturber le comportement. De tels effets confondants varient en fonction du schéma de renforcement choisi.

Des études d'autoadministration révèlent que les animaux s'autoadministrent la plupart des drogues responsables d'abus chez l'humain : éthanol, opioïdes, amphétamines, cocaïne, barbituriques, benzodiazépines, PCP et nicotine. Ils ne s'autoadministrent pas les substances hallucinogènes telles que le LSD et s'autoadministrent des drogues qui ne sont pas à l'origine d'abus chez l'humain : apomorphine, kétocyclazocine et procaïne. Les résultats de ces études pour ce qui concerne les cannabinoïdes, la caféine et le 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, « ecstasy ») sont contradictoires [23].

Il existe des différentes frappantes dans la façon dont les animaux s'autoadministrent des drogues activant le circuit de récompense. Par exemple, pour les amphétamines, les périodes d'autoadministration ont tendance à alterner avec des périodes d'abstinence autoimposée ; lorsque du sérum physiologique est substitué à la substance, l'autoadministration se poursuit pendant quelques heures pour finalement cesser. Avec la morphine, les doses autoadministrées augmentent quotidiennement et de façon progressive, évitant ainsi la toxicité et les signes de sevrage ; en cas de substitution par du sérum physiologique, l'animal

continue l'autoadministration pendant plusieurs semaines [22-26]. On peut penser que de la même façon, les consommateurs abusifs humains d'amphétamines par voie parentérale ont tendance à se « consumer » au bout de quelques années alors qu'avec les opioïdes, la dépendance physique et psychique peut demeurer plusieurs décennies [27,28].

## Neuroanatomie de la récompense

### Circuit de récompense

Comme nous venons de le voir, un événement renforçant augmente la probabilité d'une réponse. La récompense est définie de la même façon, avec en sus la notion de plaisir affectif [29]. En 1954, au cours d'une étude chez le rat, Olds et Milner ont constaté que la stimulation électrique de certaines parties du cerveau, et en particulier de la région septale, avait un effet de renforcement positif : les animaux appuyaient continuellement sur les leviers pour s'autostimuler [30]. Une recherche plus poussée a permis de découvrir que la stimulation de nombreuses autres aires (motrices, sensitives et associatives) entraînait également l'activation de la récompense. Les sites les plus sensibles ont été identifiés le long du FMT, en particulier au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'ATV. Le FMT a ainsi été considéré comme l'une des voies terminales fréquemment employées dans le circuit de récompense, avec pour composants principaux des fibres dopaminergiques se projetant en direction rostrale à partir des neurones de l'ATV vers des zones du cerveau antérieur incluant l'Acc, le cortex limbique et l'amygdale [31]. L'étude considérait que son rôle était de « convertir les émotions en actions motivées » en filtrant les signaux issus du système limbique, signaux dont l'utilité finale est la production d'actes moteurs via des influx extrapyramidaux sortants [29]. Des lésions de ce système entraînaient une baisse de l'activité locomotrice normalement provoquée par un environnement inconnu, une diminution de la distraction généralement associée à des informations incohérentes, des difficultés lors de certaines tâches d'apprentissage et une persévération [29,32].

On estime que le circuit de récompense est le substrat anatomique et physiologique non seulement de l'addiction aux drogues, mais également de la récompense qui est générée lorsque l'on mange et boit ainsi que pendant l'activité sexuelle [33]. Il est évident qu'un tel système ne se compose pas uniquement de fibres dopaminergiques se projetant en direction rostrale. En fait, plus de 50 systèmes de fibres traversent le FMT et des études électrophysiologiques ont révélé que la plupart des fibres du FMT qui transmettent la récompense induite par l'autostimulation électrique se projettent en direction caudale [31]. Certaines fibres se projettent dans l'ATV, où les neurones dopaminergiques dont les seuils de stimulation sont trop élevés pour être directement activés par des électrodes peuvent l'être de façon indirecte par l'intermédiaire des synapses. D'autres fibres du FMT activées de façon directe se projettent en direction caudale vers le noyau pédonculopontin et d'autres noyaux tegmentaux du tronc cérébral, qui projettent à leur tour vers l'ATV [34]. Bien que cela n'ait pas encore été démontré, il est possible que ces fibres cholinergiques ascendantes participent à la « première étape » du processus d'activation occasionné par la stimulation électrique du FMT.

Le circuit de récompense est par conséquent plus qu'un simple câble dopaminergique se projetant en direction rostrale. Le rôle précis que ce circuit complexe joue dans le phénomène d'addiction reste à déterminer. Plusieurs théories ont été formulées [35]. Selon les théories hédoniques de l'addiction, les systèmes mésocorticolimbiques sont les médiateurs du plaisir procuré par les drogues addictives ainsi que du déplaisir (anhédonie) provoqué par le sevrage. En d'autres termes, une cellule dopaminergique libérant directement la dopamine produit les réponses subjectives de la récompense induite par une drogue [36]. En revanche, pour les théoriciens de l'apprentissage de l'addiction, ce sont les mécanismes sensibilisés de l'apprentissage stimulus-réponse et la prédiction de la récompense qui entraînent l'ancrage de la consommation de drogues. En d'autres termes, les projections dopaminergiques mésocorticolimbiques, au lieu de provoquer un plaisir sub-

jectif de manière directe, ciblent des stimulus prédisant une récompense [4,37-39,39a]. Enfin, les théories de la sensibilisation-motivation de l'addiction (*sensitization-incentive theories*) suggèrent que les drogues sensibilisent les « substrats mésocorticolimbiques où la motivation est prépondérante ». En d'autres mots, une personne dépendante peut « vouloir » une drogue plus qu'elle ne l'« apprécie » [35,40-42a].

## Structures composant le circuit de récompense

### Aire tegmentale ventrale

L'ATV contient des neurones dopaminergiques qui se projettent via le FMT vers l'Acc, le tubercule olfactif, le cortex frontal, l'amygdale et les régions septales. L'activité de ces neurones est modulée par l'influence de nombreux neurotransmetteurs [43]. La libération somatodendritique de dopamine produit un rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire des autorécepteurs dopaminergiques $D_2$, et l'inhibition est ensuite fournie par les neurones GABAergiques au sein de l'ATV. Des afférences du cortex, du tronc cérébral, du thalamus et d'autres régions limbiques exercent un contrôle inhibiteur et excitateur supplémentaire : il s'agit d'afférences sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique, GABAergique, glutamatergique et peptidique faisant synapse avec les corps cellulaires dopaminergiques ou les interneurones GABAergiques locaux. En inhibant les interneurones GABAergiques (via les récepteurs μ et δ mais pas les récepteurs κ), les opioïdes augmentent de façon indirecte la décharge des neurones dopaminergiques [44]. Les agonistes opioïdes μ et δ sont autoadministrés dans l'ATV tandis que la cocaïne et les amphétamines ne le sont pas [45-47]. L'administration dans l'ATV d'agonistes cholinergiques nicotiniques entraîne une récompense, sans doute en activant des récepteurs nicotiniques excitateurs sur les neurones dopaminergiques [48].

### Noyau accumbens

L'Acc se compose de trois parties : l'écorce (*shell*), le cœur (*core*) et le pôle rostral (*rostral pole*), qui sont bien distincts au niveau anatomique et pharmacologique chez les rongeurs [49-52]. Chez l'humain, l'Acc est anatomiquement situé dans la continuité du striatum et est souvent identifié par le nom de « striatum ventral ». Dans le domaine de l'abus des drogues, la partie la plus importante de l'Acc est l'écorce : l'administration systémique aiguë d'une drogue aux propriétés renforçantes chez l'animal, quelle qu'elle soit, augmente les taux extracellulaires de dopamine dans cette structure [53]. Les afférents glutamatergiques de l'Acc proviennent du cortex préfrontal médian, de l'amygdale et de l'hippocampe, et le circuit de récompense est activé lorsque ces zones sont stimulées électriquement. Le contrôle inhibiteur est principalement exercé par des interneurones GABAergiques et cholinergiques ainsi que par les récepteurs opioïdes post-synaptiques μ et δ. Chacune des projections efférentes de l'Acc provient des neurones moyens épineux GABAergiques [53a]. Une voie retourne vers l'ATV, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle directe ATV-Acc-ATV. Une seconde voie fait synapse dans le pallidum ventral (PV) qui se projette à son tour dans l'ATV, formant cette fois une boucle de rétrocontrôle indirecte ATV-Acc-PV-ATV (figures 2.1 et 2.2) [1,45]. Les neurones GABAergiques de l'Acc se projetant directement dans l'ATV contiennent de la dynorphine et de la substance P ; les neurones GABAergiques de l'Acc qui se projettent indirectement dans l'ATV via le PV contiennent des enképhalines [53b]. Il existe également des projections vers le noyau pédonculopontin, situé dans le mésencéphale, le noyau dorsomédian du thalamus, l'aire préoptique et l'hypothalamus latéral. Les zones vers lesquelles les projections sont les moins nombreuses sont le septum, l'amygdale et le noyau basal de Meynert.

La dopamine envoyée dans l'Acc provient de l'ATV et les drogues addictives ayant des mécanismes d'action différents facilitent la libération de dopamine à partir des neurones de l'ATV projetant dans l'Acc [53c]. Comme dans le striatum (où les afférents dopaminergiques sont issus de la substance noire [SN] pars compacta), l'expression des récepteurs dopaminergiques $D_1$ dans l'Acc est corrélée à celle

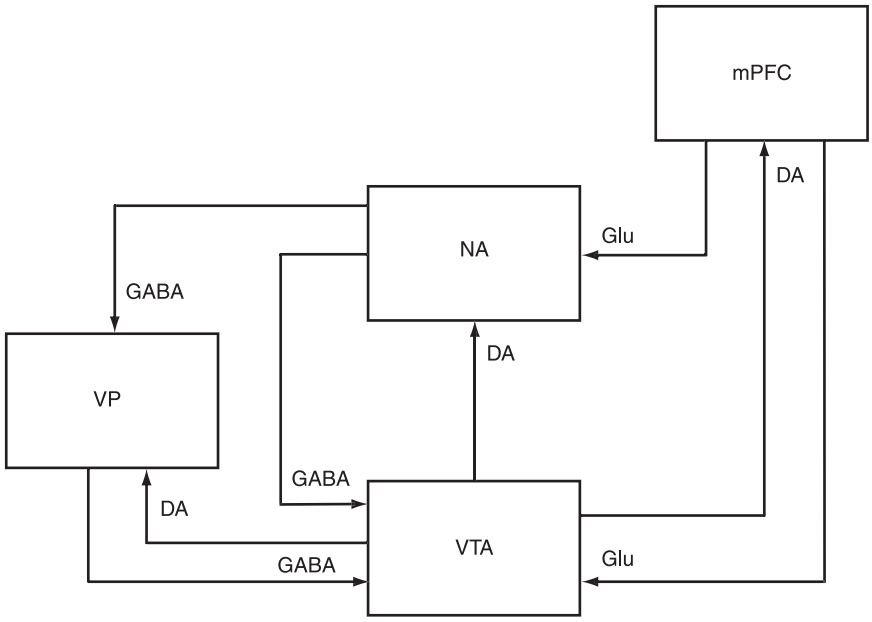



**Figure 2.1.** Les composants principaux du circuit de la récompense. VTA : ventral tegmental area = ATV : aire tegmentale ventrale NA : nucleus accumbens = Acc (ou NACC) : noyau accumbens. mPFC : medial prefrontal cortex = mPFC : cortex préfrontal médian. VP : ventral pallidum = PV : pallidum ventral. DA : dopamine. Glu : glutamate. GABA : γ-aminobutyric acid = GABA : acide γ-aminobutyrique. (Adapté de McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain renforcement mechanisms : intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. Behav Brain Res 1999 ; 101 : 129.)

de la substance P, tandis que l'expression des récepteurs $D_2$ est corrélée à l'expression des enképhalines [54]. Les récepteurs $D_1$ et $D_2$ ne se situent pas aux mêmes endroits mais les récepteurs $D_3$ (corrélés à l'expression de la substance P) se trouvent dans des sous-ensembles de neurones exprimant les récepteurs $D_1$ et $D_2$ [55]. Le caractère inhibiteur ou excitateur des récepteurs dopaminergiques dans le striatum et l'Acc est depuis longtemps l'objet d'une controverse. En fait, selon l'état du neurone, ils peuvent être l'un ou l'autre [56]. Les neurones moyens épineux GABAergiques de l'Acc et du striatum évoluent d'un état membranaire à un autre, dénommés états *up* et *down*. Les neurones qui se trouvent en état *down* sont hyperpolarisés, mais lorsqu'ils reçoivent une impulsion synaptique excitatrice temporairement convergente (par exemple, de l'hippocampe à l'Acc), ils se dépolarisent pour entrer en état *up*, à proximité du seuil de production de pics. Dans l'Acc se trouvent des microzones de transitions d'état fortement corrélées, liées par leur fonction [57]. L'activation des récepteurs dopaminergiques $D_1$ interrompt le passage de l'état *down* à l'état *up*, mais lorsqu'un neurone a atteint l'état *up*, l'activation des récepteurs $D_1$ accroît l'apparition de pics, sans doute en augmentant les courants $Ca^{2+}$ de type L et, de façon indirecte, les potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) médiés par les récepteurs AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) et NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate) du glutamate. Ainsi, la stimulation du récepteur $D_1$ active de façon sélective des ensembles neuronaux recevant un influx excitateur fortement convergent et augmente alors le rapport signal/bruit [56]. Cette modulation des cellules cibles en fonction de l'état, générée

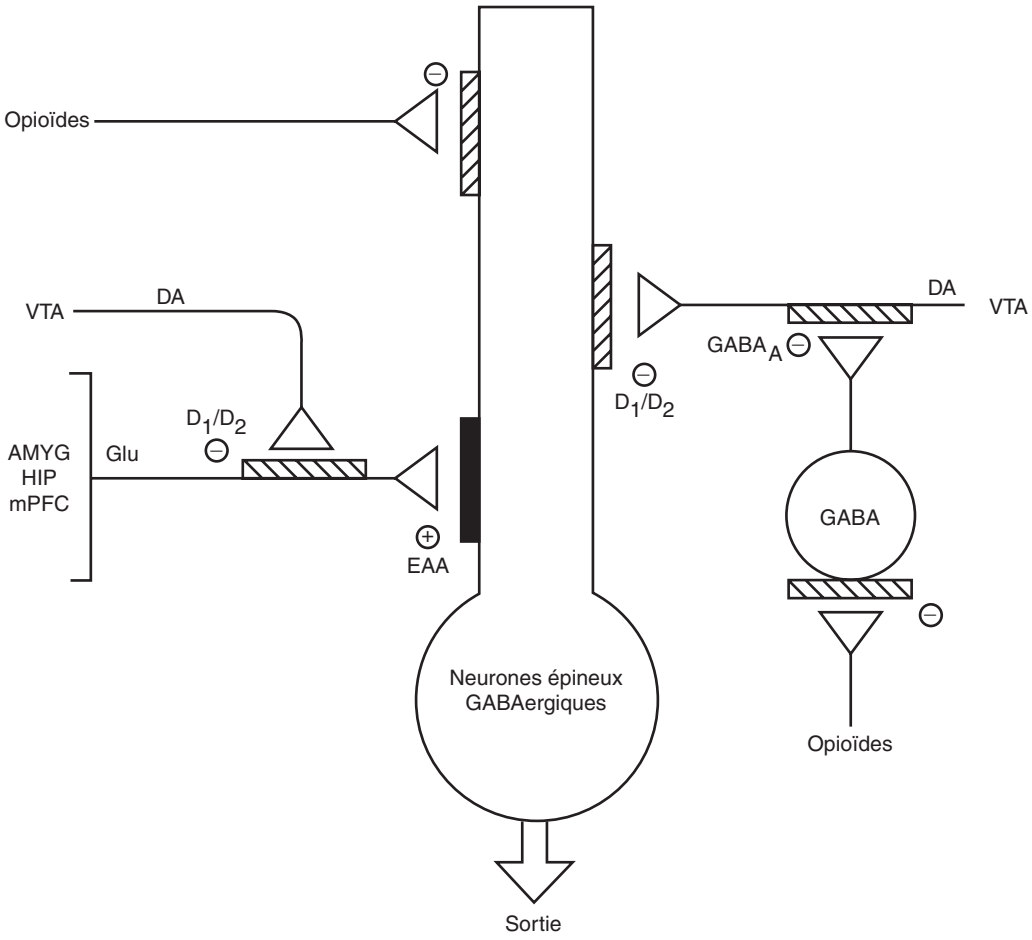



**Figure 2.2.** Interactions au sein du noyau accumbens (Acc). Le renforcement survient lorsque les neurones épineux GABAergiques à projection sont inhibés. L'activation des récepteurs dopaminergiques sur ces neurones GABAergiques réduit leur fréquence de décharge et entraîne le début du renforcement. L'activation des récepteurs dopaminergiques sur les influx glutamatergiques entrant dans l'Acc génère une inhibition supplémentaire indirecte de l'influx GABAergique sortant. Les opioïdes créent le renforcement en inhibant directement les neurones GABAergiques à projection. Ils produisent également ce renforcement en inhibant les interneurones GABAergiques dans l'ATV, désinhibant ainsi les neurones dopaminergiques de l'ATV et accentuant la libération de dopamine dans l'Acc. AMYG : amygdala = AMYG : amygdale. HIP : hippocampus = HIP : hippocampe. EAA : excitatory amino acid receptor = AAE : récepteur aux acides aminés excitateurs. $D_1/D_2$ : dopamine receptor = $D_1/D_2$ : récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs hachurés sont inhibiteurs, les récepteurs colorés en noir sont excitateurs. (Adapté de McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain renforcement mechanisms : intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. Behav Brain Res 1999 ; 101 : 129.)

par la dopamine, est probablement la raison pour laquelle il est apparu dans des études que les récepteurs dopaminergiques peuvent être à la fois excitateurs et inhibiteurs, et explique certainement les descriptions contradictoires des réponses aux drogues.

Les neurones moyens épineux GABAergiques de l'Acc expriment des récepteurs opioïdes μ et δ et sont inhibés par la morphine. Les agonistes opioïdes μ, δ, mais pas κ sont autoadministrés dans l'Acc ; cet effet est indépendant de la dopamine et persiste même après que les efférents de l'ATV vers l'Acc ont été bloqués [58-60]. Les amphétamines et la cocaïne sont elles aussi autoadministrées dans l'Acc et cette réponse est dépendante de la dopamine (si les premiers rapports sur le sujet affirmaient que la cocaïne n'était pas autoadministrée dans l'Acc, c'est probablement soit parce que le dosage était inadapté, soit parce que l'injection se faisait dans le cœur plutôt que dans l'écorce) [45]. L'administration de PCP dans l'Acc n'est pas dépendante de la dopamine ; il est probable que cette substance bloque l'excitation glutamatergique des neurones moyens épineux [61]. L'effet net de l'administration des opioïdes, des psychostimulants et du PCP semble donc être l'inhibition des efférents des neurones épineux GABAergiques (on présume que l'explication du phénomène d'activation du circuit de récompense chez les animaux par la stimulation électrique est que d'autres éléments de l'Acc que les neurones moyens épineux sont activés de manière préférentielle [31]).

### Cortex préfrontal médial

Le cortex préfrontal médial (*medial prefrontal cortex* [mPFC]) reçoit des afférents dopaminergiques issus de l'ATV et envoie des efférents glutamatergiques vers l'ATV, l'Acc et d'autres zones encore. Les animaux s'autoadministrent la cocaïne dans le mPFC. Ils s'administrent également le PCP dans le mPFC, et ces injections augmentent le renouvellement de la dopamine dans l'Acc [31,61,62]. Étonnamment, les animaux ne s'autoadministrent pas les amphétamines dans le mPFC [63,63a] et l'injection des opioïdes dans cette zone n'entraîne pas non plus de récompense [64]. Néanmoins, il faut noter que le mPFC n'est pas une structure homogène et que des lésions à divers endroits produisent des réponses de PPC et de sensibilisation différentes à la cocaïne, aux amphétamines et à la morphine. À l'intérieur du mPFC, le cortex cingulaire antérieur semble jouer un rôle significatif dans le conditionnement pavlovien [65].

### Pallidum ventral

Comme nous l'avons vu précédemment, le PV reçoit une projection GABAergique inhibitrice majeure de l'Acc et projette en retour vers l'ATV et d'autres zones limbiques, thalamiques et mésencéphaliques comprenant notamment le noyau dorsomédian du thalamus, qui est à son tour lié sur un plan de réciprocité au cortex préfrontal [65a]. En plus de moduler la sortie dopaminergique de l'ATV, le PV transmet également des informations de l'Acc vers les systèmes de neurones impliqués dans la réponse motrice, c'est-à-dire le comportement de recherche de drogue. Le PV est nécessaire à l'hyperactivité générée par la drogue. Les animaux autostimulent électriquement leur PV, et s'y autoadministrent également les amphétamines et la cocaïne [60,66]. Les agents qui, de façon directe ou indirecte, inhibent les neurones moyens épineux GABAergiques de l'Acc désinhibent le PV et activent le renforcement [45,66a].

On peut considérer l'ensemble Acc-PV comme les éléments d'un « système striatopallidal ventral », analogue au système striatopallidal dorsal (putamen, noyau caudé et globus pallidus). Ils sont d'ailleurs tous deux adjacents et formés de projections cortico-striato-pallido-corticales parallèles, et chacun est fondamentalement un circuit réentrant cortico-sous-cortical [65a]. Le système dorsal, principalement lié au cortex moteur et à l'aire motrice supplémentaire, entre en jeu dans la planification motrice, tandis que le système ventral est principalement lié aux aires préfrontale et limbique et entre en jeu dans les émotions et les récompenses.

### Striatum dorsal

Contrairement à l'Acc (striatum ventral), dont les afférences principales sont issues des structures limbiques et du mPFC, le noyau caudé et le putamen (striatum dorsal) reçoivent des afférences provenant des cortex sensitivomoteur et cérébral associatif. Le striatum ventral communique avec le striatum dorsal par l'intermédiaire de relais synaptiques récurrents dans le mésencéphale (qui comprend les

projections dopaminergiques de la SN). Cette voie est probablement impliquée dans les tout derniers stades de l'addiction. Le striatum dorsal est considéré comme le « centre cérébral de la formation des habitudes » [66b]. Une certaine plasticité synaptique du striatum peut s'avérer nécessaire à l'évolution entre usage et addiction à une drogue, l'addiction étant une forme d'habitude ressemblant au trouble obsessionnel compulsif et au syndrome de Gilles de la Tourette (qui joue également sur les circuits du striatum dorsal).

### Amygdale

L'amygdale contient trois noyaux principaux. Le noyau corticomédial reçoit des afférents majoritairement olfactifs et se projette dans les noyaux ventromédians de l'hypothalamus. Le noyau basolatéral reçoit des informations provenant de tous les modules sensitifs et transmet ces informations au noyau central, qui possède deux projections efférentes principales. La strie terminale se projette vers l'hypothalamus, le noyau du lit de la strie terminale et l'Acc. La voie amygdalofuge ventrale se projette dans le tronc cérébral, le thalamus, le gyrus cingulaire et le cortex orbitofrontal. L'amygdale joue un rôle prépondérant dans les processus de récompense et d'apprentissage. L'expression végétative des états émotionnels est médiée par des connexions entre l'amygdale et l'hypothalamus, tandis que les émotions conscientes sont médiées par des connexions entre le cortex cingulaire et préfrontal [67].

La cytoarchitecture cellulaire et les circuits du noyau central de l'amygdale (CeA) présentent des similarités avec l'écorce de l'Acc et le noyau du lit de la strie terminale, ce qui laisse penser que ces structures – qui lorsqu'elles sont considérées comme une unité sont appelées « amygdale étendue » – forment un substrat anatomique commun pour l'« interface limbique-motrice » ou, plus précisément, pour les récompenses aiguës associées aux drogues et pour l'usage compulsif de drogue ainsi que, semblerait-il, pour les effets négatifs de l'administration compulsive de drogue sur la fonction de récompense [53a,62,67a,68]. Ces trois éléments de l'amygdale étendue reçoivent de la dopamine en provenance de l'ATV et du glutamate venant du noyau basolatéral de l'amygdale [69]. Ils reçoivent également des afférences de l'hippocampe et envoient des projections importantes vers le PV et l'hypothalamus. Une micro-injection de différents neurotransmetteurs agonistes et antagonistes dans le CeA modifie les réponses induites par diverses drogues : éthanol, cocaïne, morphine, nicotine et tétrahydrocannabinol. Des lésions dans le CeA éliminent les effets potentiateurs des psychostimulants sur les réponses obtenues par un renforcement conditionné. Des effets semblables sont également constatés à la suite de lésions de l'écorce de l'Acc, confirmant les similitudes entre le CeA et l'Acc. Néanmoins, certaines manipulations du CeA et de l'écorce de l'Acc produisent des effets différents. Par exemple, les lésions du CeA éliminent le conditionnement pavlovien aversif – pas les lésions de l'écorce de l'Acc. L'amygdale étendue n'est donc pas totalement homogène sur le plan fonctionnel et pour certains anatomistes, le terme « amygdale étendue » s'applique uniquement au CeA et au noyau du lit de la strie terminale [65a].

### Hypothalamus

Les aires préoptique et basolatérale de l'hypothalamus reçoivent un influx direct en provenance de l'écorce de l'Acc et sont directement interconnectées à l'amygdale, à l'hippocampe et à d'autres structures limbiques. Les animaux s'autoadministrent la morphine dans l'hypothalamus latéral et selon d'autres études, utilisant des ligands plus sélectifs, les récepteurs opioïdes δ sont plus importants que les récepteurs μ et κ dans le processus de récompense hypothalamique [45,60,70,71].

### Hippocampe

L'hippocampe, indispensable aux fonctions de mémoire déclarative et d'apprentissage, envoie des projections glutamatergiques directement vers l'Acc, à l'intérieur duquel ce courant excitateur est modulé par un courant présynaptique inhibiteur en provenance des neurones cholinergiques locaux. Ces projections sont également modulées au sein de l'hippocampe par un courant issu des cortex préfrontal et entorhinal, de l'amygdale et du thalamus. Les animaux s'autoadministrent la morphine dans l'hippocampe, en particulier

dans la région C3, riche en récepteurs opioïdes. L'hippocampe ne semble pas avoir d'effet sur la récompense des psychostimulants [60].

### Noyau tegmental pédonculopontin

Le noyau pédonculopontin tegmental (NPPT) contient des neurones cholinergiques et glutamatergiques. Les projections inhibitrices GABAergiques provenant des ganglions de la base (striatum), de l'Acc et du PV font synapse en grande partie avec les cellules non cholinergiques. Le NPPT projette à la fois en direction rostrale et caudale : les projections cholinergiques principales sont dirigées vers la SN, le thalamus, l'hypothalamus latéral et l'amygdale. Il projette également vers l'ATV, le pons postérieur, le bulbe rachidien, le cervelet et la moelle épinière. Il semble donc que le NPPT serve d'interface supplémentaire entre les informations limbiques/motivationnelles et les réponses motrices complexes. Des lésions du NPPT élèvent le seuil du renforcement des opioïdes et des psychostimulants [60,72,73].

### Habenula et faisceau rétroflexe

L'influx principal vers les noyaux de l'habenula (médiale et latérale) provient de la strie médullaire, qui contient des projections de la région septale (en grande partie cholinergiques), la bandelette diagonale de Broca, l'Acc, l'hypothalamus, le cortex frontal, le globus pallidus (principalement GABAergiques), les noyaux du raphé, la substance grise périaqueducale du mésencéphale (SGPA), l'ATV et la SN. Les influx issus de l'ATV et de la SN sont dopaminergiques. Les projections efférentes de l'habenula traversent le faisceau rétroflexe et se dirigent vers le noyau interpédonculaire, l'ATV, les noyaux du raphé, la SN et plusieurs noyaux thalamiques et hypothalamiques. En toute logique, du fait du vaste réseau de connexions de l'habenula, des lésions de cette dernière entraînent des modifications de l'autostimulation électrique. L'habenula et le faisceau rétroflexe semblent être particulièrement vulnérables aux dommages infligés par l'administration répétée de psychostimulants [74] (voir le chapitre 4).

### Autres zones

Les autres zones susceptibles de participer au processus de récompense sont, notamment, la SGPA, la région septale et le système sérotoninergique du raphé. Les animaux s'autoadministrent la morphine dans la SGPA et les lésions septales abaissent le seuil de renforcement de la cocaïne [60,75].

## Circuit de la récompense et mémoire

Considéré comme une manifestation de l'apprentissage, le renforcement des drogues met en jeu des systèmes séparables de la mémoire et leurs substrats anatomiques [76]. Au moins trois formes de mémoire interviennent dans le renforcement. L'apprentissage motivationnel (conditionnement pavlovien classique aux composants autonomes, activateurs comportementaux et orienteurs de stimulus) génère des réponses renforçantes ou aversives et dépend de stimulus conditionnants, externes (c'est-à-dire l'environnement) ou internes (c'est-à-dire l'effet subjectif produit par une drogue). Cette forme de mémoire est inconsciente (« implicite ») et requiert l'intervention de l'amygdale. On pense qu'elle contribue au phénomène d'appétence [77]. L'apprentissage par habitude (conditionnement instrumental) fait appel aux réponses motrices répétitives (par exemple, appuyer sur une barre pour s'autoadministrer une drogue) réalisées en présence de stimulus liés à la drogue (là aussi, internes ou externes). L'apprentissage par habitude, qui est également inconscient, implique le noyau caudé et le putamen [78]. Parce qu'ils sont inconscients, les apprentissages motivationnel et par habitude entraînent des comportements nécessitant des explications a posteriori. Celles-ci sont fournies par la mémoire déclarative, qui évalue les informations en rapport avec la drogue (y compris le contexte environnemental et les états affectifs) à un niveau de cognition conscient. Pour certains chercheurs, l'écorce de l'Acc intervient de façon préférentielle dans l'apprentissage motivationnel tandis que le cœur de l'Acc intervient dans l'apprentissage par habitude [79]. L'hippocampe joue un rôle déterminant dans le processus conscient qu'est la mémoire déclarative. Bien que différentes drogues partagent les mêmes substrats anatomiques, elles n'interagissent pas de la même façon avec ces systèmes de mémoire.

## Systèmes de neurotransmetteurs et récompense

La complexité du système de la récompense se reflète dans la littérature abondante et souvent contradictoire traitant des effets des neurotransmetteurs et neuromodulateurs spécifiques sur les réponses comportementales induites par les drogues renforçantes. En voici un échantillon très sélectif.

### Neurotransmetteurs et neuromodulateurs

#### Dopamine

Comme nous l'avons vu, les propriétés dépolarisantes ou hyperpolarisantes de la dopamine sur les neurones cibles dépend de l'état de la membrane de ces neurones. La dopamine touche indirectement les potentiels postsynaptiques de la membrane par l'intermédiaire de la protéine G et des systèmes de seconds messagers (voir plus bas). Les récepteurs dopaminergiques type-$D_2$ (comprenant les sous-ensembles $D_2$, $D_3$ et $D_4$) et type-$D_1$ (comprenant les sous-ensembles $D_1$ et $D_5$), bien qu'ayant des effets opposés sur les systèmes de seconds messagers, médient chacun des effets renforçants directs, indépendamment les uns des autres [80,81]. Des études chez l'être humain à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP) et d'un ligand du récepteur $D_2$ ([$^{11}$C]raclopride) ont établi que la perception des effets de récompense induits par les psychostimulants était corrélée au niveau d'activation des récepteurs $D_2$ [78]. Il est apparu, chez l'être humain n'abusant pas des drogues soumis à une administration de psychostimulants, que les personnes décrivant les effets de la drogue comme plaisants avaient des taux plus bas de récepteurs $D_2$ (mesurés par TEP) que celles pour qui les effets étaient déplaisants. Il semble ainsi qu'il existe un intervalle de valeurs dans lequel la stimulation des récepteurs $D_2$ est perçue comme renforçante : une stimulation trop faible serait insuffisante, mais une stimulation trop importante deviendrait aversive [82].

Les animaux s'autoadministrent les agonistes sélectifs des récepteurs $D_1$ et $D_2$, et les antagonistes $D_1$, $D_2$ et $D_3$ contribuent tous trois à atténuer les effets de récompense des drogues psychostimulantes [83-87]. Les agonistes $D_2$ sélectifs des autorécepteurs (qui inhibent la libération de dopamine par rétrocontrôle négatif) ne sont pas autoadministrés. Des études portant sur les agonistes et antagonistes des récepteurs $D_3$ indiquent que ces récepteurs auraient une fonction au sein du processus d'addiction aux drogues [88-92]. Les résultats d'études sur les effets de la clozapine, un antagoniste préférentiel $D_4$, sur le renforcement de la cocaïne sont contradictoires, sans doute parce que la clozapine touche d'autres récepteurs. Les neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques présentent une densité de récepteurs $D_3$ et $D_4$ plus élevée que les neurones dopaminergiques nigrostriataux [93]. Les souris KO (*knock-out*) chez qui manquent les récepteurs $D_4$ sont très sensibles aux effets de stimulation locomotrice de la cocaïne, de la méthamphétamine et de l'éthanol (la stimulation locomotrice est considérée comme l'équivalent chez les souris de l'euphorie de l'humain) [94].

Des études portant sur les effets des agonistes et antagonistes dopaminergiques $D_1$ et $D_2$ sur le renforcement des opioïdes s'avèrent elles aussi contradictoires, probablement parce que le renforcement des opioïdes est dépendant de la dopamine au niveau de l'ATV et indépendant de la dopamine au niveau de l'Acc [95-97]. Des résultats tout aussi discordants ont été obtenus dans des études sur le renforcement de l'éthanol et des sédatifs, mais il est malgré tout important de garder à l'esprit que, comme nous l'avons dit plus haut, l'administration aiguë de toutes les drogues renforçantes augmente les taux de dopamine extracellulaire dans l'écorce de l'Acc [62]. À l'opposé, pendant le sevrage de drogues renforçantes, le taux de dopamine extracellulaire diminue dans l'Acc (ce qui reflète la diminution des taux de décharge dopaminergique et non du nombre de neurones spontanément actifs) [98]. Le sevrage de la consommation des psychostimulants, des opioïdes, de l'éthanol, du δ-9-tétrahydrocannabinol et de la nicotine, indiquant également des modifications adaptatives, est associé à un seuil élevé d'autostimulation cérébrale intracrânienne [53,62].

## Sérotonine

La majorité des 14 sous-types de récepteurs 5HT connus sont métabotropiques, et activent les voies de signalisation liées à la protéine G, mais le récepteur $5HT_3$ est ionotropique, avec un canal ionique ligand-dépendant. Les effets de la sérotonine sur le circuit de la récompense sont difficilement observables du fait de la variété de récepteurs 5HT. Chez l'animal, l'élévation des taux de sérotonine dans le cerveau par un régime alimentaire riche en tryptophane entraîne la réduction de l'autoadministration de psychostimulants ; l'administration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (la fluoxétine) réduit l'autoadministration de psychostimulants, d'héroïne et d'éthanol [99-102]. Ces observations pourraient indiquer soit une diminution de la récompense (c'est-à-dire une diminution de la motivation pour s'administrer la drogue), soit une augmentation de la récompense (c'est-à-dire qu'une dose plus faible est suffisante pour obtenir l'effet recherché). En faveur de la première hypothèse, des études ont permis de constater que l'augmentation des taux de sérotonine abaisse le point de rupture lors d'autoadministrations en rapport progressif programmé et qu'un agoniste de l'autorécepteur $5HT_1$ (qui réduirait l'activité sérotoninergique) génère un conditionnement de préférence de place [103,104]. Les administrations aiguës d'opioïdes, via les récepteurs μ, désinhibent les neurones sérotoninergiques du tronc cérébral en supprimant les projections GABAergiques inhibitrices dirigées vers eux. En revanche, l'administration chronique de morphine induit une augmentation de l'influx GABAergique, ayant pour conséquence la diminution de l'activité sérotoninergique pendant le sevrage des opioïdes [104a]. Une étude a montré que les récepteurs $5HT_{1B}$ augmentent les effets renforçants de la cocaïne [105]. D'autres études ont révélé que les antagonistes $5HT_3$ empêchent la stimulation de la transmission dopaminergique mésolimbique par les opioïdes et réduisent la prise d'éthanol chez l'animal [106-108]. Cependant, la plupart des données disponibles privilégient l'hypothèse d'un effet inhibiteur global de la sérotonine sur la récompense des drogues. Aucune étude menée jusqu'à ce jour sur les sous-types de récepteurs 5HT n'a permis de déterminer la spécificité de chaque sous-type dans ces effets inhibiteurs.

## Glutamate

Les récepteurs du glutamate, un acide aminé neurotransmetteur excitateur, sont de trois sous-types principaux. Les récepteurs glutamatergiques ionotropiques, qui activent directement les canaux ioniques, regroupent des récepteurs qui se lient au NMDA et d'autres qui ne s'y lient pas. Ces derniers sont à leur tour classés en récepteurs se liant avec l'AMPA ou avec le kainate. Les récepteurs à l'AMPA et au kainate régulent un canal perméable aux ions $Na^{2+}$ et $K^+$. Les récepteurs au NMDA régulent un canal perméable aux ions $Na^{2+}$, $K^+$ et $Ca^{2+}$. Ils possèdent en outre des sites de liaison avec la glycine, qui facilite l'activation du récepteur par le glutamate et ouvre le canal, ainsi qu'à la PCP et à la dizocilpine (MK801), qui bloquent le canal de façon non compétitive. Le troisième type de récepteurs du glutamate est métabotropique et actionne indirectement les canaux ioniques en activant les systèmes de seconds messagers [109].

Les drogues qui bloquent les récepteurs au NMDA déclenchent le circuit de récompense. La PCP et la dizocilpine génèrent un conditionnement de préférence de place chez les animaux, qui se les autoadministrent [1101,111]. Indépendamment de la dopamine, la PCP et la dizocilpine sont autoadministrées dans l'Acc [112]. Les recherches étudiant les effets des bloqueurs du NMDA sur d'autres drogues entraînant une récompense sont moins précises [113,114]. L'un des facteurs confondants potentiels est que les antagonistes perturbent de façon non spécifique certains types d'apprentissage [115].

Le rôle de la neurotransmission glutamatergique dans les processus de tolérance et de sensibilisation est complexe. Les antagonistes du NMDA ont la capacité d'empêcher l'installation d'une tolérance et d'une sensibilisation aux psychostimulants et aux opioïdes. Ces effets, qui semblent opposés, rappellent le rôle obligatoire des récepteurs du NMDA dans la potentialisation à long terme (PLT) et la dépression à long terme (DLT) [116-118]. Dans la PLT, l'activation des récepteurs de

l'AMPA, qui rend perméables les canaux sodiques, provoque une dépolarisation qui active à son tour les récepteurs du NMDA, rendant ainsi perméables les canaux calciques. Cette chaîne d'événements entraîne l'influx de calcium et l'activation de différentes kinases (en particulier calcium/calmoduline) et de leurs voies de signalisation. Ces dernières, lorsqu'elles sont activées, conduisent à la phosphorylation des récepteurs de l'AMPA ainsi qu'au recrutement de récepteurs de l'AMPA, précédemment au repos, à la membrane cellulaire post-synaptique. Ceci entraîne une réponse accrue des neurones post-synaptiques au glutamate. L'altération de l'expression génique (ce point est étudié plus loin) cause probablement une augmentation encore plus durable de l'efficacité synaptique [53,119, 120].

Selon un investigateur, « l'addiction aux drogues doit être envisagée comme une forme de plasticité dépendant du glutamate » [121]. D'autres en revanche, ayant relevé la notion d'*accentuation* de la sensibilisation aux psychostimulants par les antagonistes NMDA, ont insisté sur la complexité des interactions entre les drogues étudiées [122]. Ainsi, par exemple, les antagonistes NMDA préviennent les incidents cellulaires (augmentation de la sensibilité des récepteurs $D_1$, diminution de la sensibilité des autorécepteurs $D_2$) associés à la sensibilisation aux psychostimulants, alors qu'ils en sont la cause lorsqu'ils sont administrés seuls [123]. Une micro-injection de psychostimulants dans l'ATV entraîne l'installation d'une sensibilisation, mais la micro-injection dans l'Acc est nécessaire pour maintenir la sensibilisation ; ce « transfert » de sensibilisation de l'ATV vers l'Acc, reflétant probablement une modification du taux ou du rythme de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV et de l'Acc, requiert un courant entrant glutamatergique local et fait sans doute intervenir des récepteurs AMPA et métabotropiques, mais également NMDA. L'étude des lésions indique que les projections glutamatergiques issues du mPFC ventral, qui font synapse sur des cellules dopaminergiques et non dopaminergiques de l'ATV, jouent un rôle primordial dans le développement d'une sensibilisation [124]. Au contraire, des lésions du mPFC dorsal, qui envoie des projections glutamatergiques vers l'Acc, empêchent l'expression de la sensibilisation [125]. Cependant, les spécialistes ne parviennent pas à s'accorder sur la manière dont le glutamate et la dopamine (qui ont tous deux des récepteurs sur les mêmes neurones moyens épineux inhibiteurs GABAergiques projetant à l'extérieur de l'Acc) interagissent au niveau cellulaire pour générer une sensibilisation [116,126].

L'éthanol inhibe les récepteurs du NMDA et dans les études de discrimination, les animaux substituent les antagonistes du glutamate à l'éthanol [127]. Les antagonistes du NMDA et la nitro-L-arginine, un inhibiteur de la NO synthase, bloquent le développement d'une tolérance à l'éthanol, ce qui indique que le phénomène de tolérance impliquerait la PLT et la DLT [128].

### Acide γ-aminobutyrique

Les récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique (GABA), qui transmet les informations des synapses inhibitrices, sont de deux sortes : le récepteur $GABA_A$, ionotropique, qui active un canal $Cl^-$, et le récepteur $GABA_B$, métabotropique, qui agit par l'intermédiaire des protéines G et des systèmes de seconds messagers, et dont les effets sont entre autres l'activation d'un canal $K^+$ inhibiteur [109]. L'éthanol, les barbituriques et les benzodiazépines potentialisent les récepteurs $GABA_A$. Une étude chez l'animal a montré une augmentation de la consommation d'éthanol par voie orale causée par un agoniste $GABA_A$ et une diminution de cette même consommation suite à la prise d'un antagoniste $GABA_A$, mais comme dans toutes les études d'autoadministration, ces observations n'établissent pas de façon concluante que les agonistes ou les antagonistes aient réellement augmenté ou diminué, respectivement, la récompense [129]. Une micro-injection d'antagonistes $GABA_A$ dans le noyau central de l'amygdale réduit également l'autoadministration d'éthanol [130,131]. Selon certaines études utilisant l'agoniste $GABA_B$ baclofène, les récepteurs $GABA_B$ n'interviennent pas dans la récompense déclenchée par la prise d'éthanol [60].

La stimulation du site benzodiazépine provoque la récompense ; les animaux s'autoad-

ministrent les benzodiazépines et la plupart des études (mais pas toutes) ont observé un conditionnement de préférence de place avec elles [132,133]. Les agonistes des benzodiazépines gênent l'installation d'une préférence de place avec les amphétamines mais pas avec la morphine [134], et ils réduisent l'autoadministration de cocaïne [135].

### Acétylcholine

Des études sur le rôle de l'acétylcholine sur l'obtention d'une récompense ont mis en cause la nicotine, un agoniste cholinergique. Les études de préférence de place portant sur la nicotine sont contradictoires, suggérant que sa capacité à déclencher le circuit de la récompense est faible [136]. En faveur de cette opinion, il s'avère que l'autoadministration de nicotine chez l'animal est moins prévisible que celle de cocaïne ou d'amphétamines [137]. Le sevrage de la nicotine peut être accéléré par les antagonistes opioïdes [138].

### Opioïdes

Les agonistes opioïdes μ et δ activent le circuit de récompense, et augmentent également la récompense générée par les psychostimulants. La morphine, l'héroïne et la buprénorphine, un agoniste partiel, réduisent l'autoadministration de cocaïne (interprétée comme augmentant la récompense) et accentuent le conditionnement de préférence de place induit par cette dernière [139,140]. Les antagonistes opioïdes gênent l'installation d'un conditionnement de préférence de place avec les psychostimulants et atténuent la récompense générée par l'éthanol [141,142]. Contrairement aux récepteurs opioïdes μ et δ, les récepteurs κ ne médient pas la récompense des drogues [145], et ont plutôt tendance à produire, chez l'humain, une dysphorie [144]. La fonction de l'agoniste du récepteur κ, la dynorphine, est activée lors d'une administration chronique de cocaïne et diminue la récompense obtenue avec cette dernière, probablement en inhibant la libération de dopamine dans l'Acc via les récepteurs κ présynaptiques [145].

### Glucocorticoïdes

Chez l'homme et l'animal, le stress peut entraîner le passage d'une consommation de drogue occasionnelle à un usage compulsif. La réponse locomotrice d'un rat face à la nouveauté (un stress léger) est prédictive de la quantité de psychostimulants que l'animal s'autoadministrera par la suite [146]. Les glucocorticoïdes pourraient être des médiateurs de cette réponse comportementale au stress. Chez des rats recevant de la cocaïne ou de la morphine, il a été observé qu'une adrénalectomie réduisait les taux de dopamine extracellulaire dans l'écorce de l'Acc, et que cet effet pouvait être inversé par l'administration de corticostérone (le glucocorticoïde majeur du rat) [147]. Le mécanisme par lequel la corticostérone stimule l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV n'est pas entièrement connu. Parmi les alternatives, il est possible que la synthèse de la dopamine augmente par l'action de la tyrosine hydroxylase, que son métabolisme diminue par l'inhibition de la monoamine oxydase, que sa recapture s'affaiblisse ou encore que les récepteurs dopaminergiques répondent plus fortement à la dopamine [148].

## Mécanismes moléculaires

Lorsque l'administration volontaire d'une drogue conduit à la poursuite de sa consommation, c'est qu'un phénomène de renforcement est survenu. Comme nous l'avons vu plus haut, le défi majeur des neurobiologistes étudiant l'abus de substances est de comprendre pourquoi une consommation de drogue occasionnelle et contrôlée aboutit progressivement à un usage compulsif avec perte de contrôle, c'est-à-dire à une addiction. Les animaux dont l'accès à la cocaïne est restreint (par exemple, accès de 1 h par séance) ont une consommation faible et stable alors que la consommation des animaux ayant un accès de 6 h augmente progressivement jour après jour. Les courbes dose-réponse indiquent que ces animaux développent un « point de satisfaction hédonique » élevé : il s'agirait plus d'une tentative de conserver un état d'intoxication plus important que d'une réponse compensatoire à la tolérance générée par la drogue [149,150]. Les mécanismes de telles transformations sont à chercher au niveau moléculaire.

**Tableau 2.1.** Actions aiguës de certaines drogues entraînant l'abus

| Drogue | Action | Mécanisme de signalisation du récepteur |
|---|---|---|
| Opioïdes | Agonistes sur les récepteurs opioïdes μ, δ et κ | $G_i$ |
| Cocaïne | Agoniste indirect sur les récepteurs dopaminergiques en inhibant les transporteurs dopaminergiques | $G_i$ et $G_s$ |
| Amphétamines | Agoniste indirect sur les récepteurs dopaminergiques en stimulant la libération de dopamine | $G_i$ et $G_s$ |
| Éthanol | Facilite la fonction des récepteurs $GABA_A$ et inhibe la fonction des récepteurs NMDA | Canaux ligand-dépendants |
| Nicotine | Agoniste sur les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine | Canaux ligand-dépendants |
| Cannabinoïdes | Agonistes sur les récepteurs cannabinoïdes $CB_1$ et $CB_2$ | $G_i$ |
| PCP | Antagoniste sur les récepteurs NMDA au glutamate | Canaux ligand-dépendants |
| Hallucinogènes | Agonistes partiels sur les récepteurs 5-$HT_{2A}$ de la sérotonine | $G_q$ |
| Produits à inhaler | Inconnu | |

*Source :* adapté de Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 119-28.

## Récepteurs et signalisation intracellulaire

### Récepteurs dopaminergiques, protéines G et AMPc

Les récepteurs dopaminergiques type-$D_2$ (comprenant les sous-types $D_2$, $D_3$ et $D_4$), les récepteurs opioïdes μ et δ et les récepteurs cannabinoïdes sont tous couplés aux protéines G du type $G_i$ et $G_o$ (tableau 2.1) . Ces protéines G inhibent la formation d'adénylyl cyclase et d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Les protéines kinases liées à l'AMPc sont par conséquent désactivées, réduisant la phosphorylation de leurs protéines cibles, y compris des enzymes, des canaux ioniques et d'autres récepteurs. Les protéines $G_i$ et $G_o$ activent également de façon indirecte les canaux potassiques à rectification entrante, un effet inhibiteur [7a]. La diminution de l'activité de la protéine kinase A réduit la phosphorylation des canaux sodiques, et contribue ainsi à abaisser davantage l'excitabilité neuronale [81].

Au contraire, les récepteurs type-$D_1$ (comprenant les sous-types $D_1$ et $D_5$) sont couplés à la protéine $G_s$ stimulatrice, qui agit sur la formation d'AMPc ainsi que sur le système de phosphorylation des protéines par les seconds messagers.

Ces actions opposées suggéreraient que si les récepteurs de la classe $D_2$ (ainsi que les récepteurs μ et δ et les récepteurs cannabinoïdes) transmettent le renforcement, les récepteurs $D_1$ ne devraient pas le transmettre. Pourtant, il se trouve que la stimulation des récepteurs $D_1$ *est* renforçante, et ce même en présence d'un antagonisme du récepteur $D_2$ [151]. Ce paradoxe apparent reste sans explications. Une hypothèse de mécanisme est que les deux voies fonctionnent dans des populations neuronales distinctes. Une seconde hypothèse suggère que les propriétés des effets opposés agissant sur la voie de l'AMPc sont différentes d'un point de vue chronologique : par exemple, une hausse constante de l'activité de l'AMPc par médiation $D_1$ pourrait augmenter l'effet d'une diminution ultérieure

intermittente de l'activité de l'AMPc médiée par $D_2$ [81].

La toxine pertussique inactive les protéines $G_i$ et $G_o$ et la toxine cholérique active les protéines $G_s$. L'instillation locale de ces toxines dans l'Acc fait apparaître des preuves comportementales d'une diminution du renforcement de la cocaïne et de l'héroïne, indiquant qu'une élévation aiguë de l'AMPc jouerait le rôle d'un antagoniste du renforcement des drogues [81,152].

### DARPP-32

Dans des études similaires portant sur une étape supplémentaire dans la voie de transduction des signaux, des chercheurs ont constaté que l'injection locale dans l'Acc d'un inhibiteur de la protéine kinase liée à l'AMPc facilitait le renforcement de la cocaïne, tandis que l'injection d'un activateur de la protéine kinase avait pour effet de réduire ce renforcement [153]. Il semble donc que le renforcement des drogues soit lié à une diminution de la phosphorylation de substrats protéiques spécifiques par les protéines kinases liées à l'AMPc. Une protéine présente un intérêt tout particulier : il s'agit de la DARPP-32 (*dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein-32*, phosphoprotéine régulée par la dopamine et l'AMPc), une cible des protéines kinases A (PKA) liées à l'AMPc. La DARPP-32 est présente dans plusieurs zones du cerveau ; en grande quantité dans les régions striatale et mésolimbique, on la trouve également dans les neurones moyens épineux GABAergiques récepteurs de la dopamine de l'Acc, mais pas dans les neurones dopaminergiques de l'ATV. La DARPP-32 est modulée par les drogues renforçantes [154,155].

L'activation de la PKA entraîne la phosphorylation de la DARPP-32 en réponse à l'activation du récepteur $D_1$ et sa déphosphorylation en réponse à l'activation du récepteur $D_2$. Lorsque la DARPP-32 est phosphorylée au niveau de la thréonine 34, elle inhibe la protéine phosphatase-1 (PP-1). Ces protéines cibles incluent des canaux ioniques et des facteurs de transcription (par exemple, la protéine CREB [*cyclic AMP response element-binding protein*], protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc). D'autres phosphatases (par exemple, la calcineurine) ont la capacité de retirer les résidus thréonine-34/phosphate de la DARPP-32, ce qui a pour effet d'empêcher l'inhibition de la PP-1 par la DARPP-32 et de neutraliser les effets de la PKA. C'est pour cette raison que la protéine DARPP-32 est considérée comme un « interrupteur moléculaire », capable d'équilibrer les actions opposées de la PKA et de la calcineurine. Des souris KO présentant un déficit en DARPP-32 ont une sensibilité motrice accrue à l'administration chronique de cocaïne, indiquant ainsi que l'activation de la DARPP-32 par la PKA et l'inhibition de la PP-1 par la DARPP-32 tempéreraient les effets de la consommation excessive de cocaïne, autrement dit, elles exerceraient un rétrocontrôle négatif de compensation [156,157].

### CART

Une autre source actuelle de recherche est le CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), dont l'ARNm augmente dans l'Acc de rats soumis à une administration aiguë de cocaïne et d'amphétamines. Le CART est présent dans plusieurs zones du système nerveux central, y compris les bulbes olfactifs, le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus, la rétine et l'amygdale basolatérale (l'ATV n'en contient pas). Plusieurs fonctions physiologiques lui sont attribuées : comportement alimentaire, réponse au stress, traitement sensoriel, traitement central autonome et récompense/renforcement [158]. Le peptide CART (ou des fragments plus petits) est présent dans les boutons terminaux des axones contenant du GABA, confirmant son rôle de neurotransmetteur ou neuromodulateur. L'injection intracérébrale d'un sérum anti-CART atténue l'augmentation de l'activité locomotrice induite par la cocaïne [159,160].

## Adaptations, sevrage et sensibilisation

### Adaptations aux neurotransmetteurs

L'administration de différentes drogues renforçantes entraîne des modifications adaptatives de l'ATV et de l'Acc. Dans les premiers temps d'un sevrage des psychostimulants, des

opioïdes ou de l'éthanol, la libération dans l'Acc de dopamine basale et induite par la drogue diminue, un phénomène se reflétant en toute vraisemblance dans la tolérance et la dysphorie provoquée par une abstinence aiguë [81,161]. Le sevrage aigu est souvent suivi d'une courte période durant laquelle les consommateurs humains dépendants ne recherchent plus les drogues et se trouvent dans un état d'opposition au renforcement. Pendant cette période, chez les animaux, le seuil de stimulation électrique du cerveau s'élève [162]. Cependant, plus tard, la libération de dopamine basale remonte à un niveau normal et la libération de dopamine induite par la drogue augmente [163]. À ce stade, des injections de morphine dans l'ATV ou d'amphétamines dans l'Acc restaurent le comportement de recherche de drogue chez les animaux ayant des antécédents d'autoadministration de drogue [164]. Ces injections accentuent également le renforcement conditionné de type pavlovien généré par des stimulus environnementaux associés à une consommation antérieure de drogue [165]. L'augmentation de la libération de dopamine se reflète par conséquent dans l'augmentation de la réponse locomotrice et les effets renforçants des drogues, c'est-à-dire la sensibilisation, qui est peut-être la base de la prise compulsive de drogue par l'humain lors d'une rechute. Néanmoins, le mécanisme qui sous-tend l'augmentation de la libération de dopamine n'est pas entièrement connu et les études sur le sujet sont plutôt contradictoires. Selon certaines, l'hyposensibilité des autorécepteurs $D_2$ dans l'ATV, causée par leur stimulation excessive chronique, conduit à une diminution des taux de protéines $G_i$ et $G_o$ dans les neurones dopaminergiques [166] ; la décharge de ces neurones devrait en être augmentée. D'autres études décrivent les diminutions durables des transporteurs dopaminergiques dans l'Acc lors du sevrage [167]. Enfin, il est apparu dans plusieurs autres études une augmentation des taux de tyrosine hydroxylase et une élévation de la synthèse dopaminergique dans l'ATV [168].

Chez les animaux sensibilisés, les agonistes dopaminergiques $D_2$ restaurent de façon très marquée le comportement de recherche de la drogue, mais pas les agonistes $D_1$. Selon certaines études, les agonistes $D_1$ supprimerait l'appétence pour la cocaïne [81]. Il n'existe aucune donnée précise permettant de déterminer la raison pour laquelle les agonistes $D_1$ sont renforçants dans d'autres contextes.

Les adaptations des récepteurs glutamatergiques AMPA situés sur les neurones dopaminergiques de l'ATV interviendraient également dans l'augmentation de la libération de dopamine et de la sensibilisation. Dans une étude, une réactivité accrue de ces neurones à la stimulation des récepteurs glutamatergiques AMPA a été constatée, indiquant peut-être une augmentation de l'expression de sous-unités spécifiques des récepteurs AMPA dans les neurones de l'ATV. Dans ce sens, il est apparu que des souris génétiquement modifiées avec une surexpression de sous-unités spécifiques du récepteur AMPA dans l'ATV acquéraient une sensibilité aux effets renforçants de la morphine [169-171]. D'un autre côté, des études décrivent une diminution, et non une augmentation, de l'activité spontanée des neurones de l'ATV lors de ces mêmes périodes, indiquant que des adaptations chroniques des neurones de l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc ne peuvent à elles seules expliquer totalement la sensibilisation aux drogues [81,172].

### Adaptations aux protéines G et à l'AMPc

L'administration chronique de drogue (psychostimulants, morphine et éthanol) produit une hypersensibilité fonctionnelle des récepteurs $D_1$ dans l'Acc ne s'accompagnant d'aucune modification des récepteurs eux-mêmes, mais au contraire associée à une diminution des taux de protéines $G_i$ et $G_o$ et à une augmentation des taux d'adénylyl cyclase et de protéines kinases liées à l'AMPc [173,174]. La régulation à la hausse du système de l'AMP (*up-regulation*), lorsqu'elle est provoquée par une injection de toxine cholérique dans l'Acc, entraîne une augmentation des réponses locomotrices aux psychostimulants, en d'autres termes à une sensibilisation comportementale [175]. Cette régulation à la hausse suite à l'administration chronique de drogue semble être une adaptation homéostasique destinée à compenser l'inhibition de l'activité de l'AMPc

induite par la drogue et pourrait contribuer à la tolérance, aux symptômes de sevrage aversifs de même qu'à la sensibilisation [81,176]. Des observations confirment ce mécanisme classique : les psychostimulants, les opioïdes et d'autres drogues renforçantes provoquent une sensibilisation croisée, c'est-à-dire qu'une exposition préalable à une drogue crée une sensibilisation à d'autres drogues [176,177].

### CREB et IEG

L'exposition aux drogues altère l'expression génique, et contribue sans doute aux modifications adaptatives survenant dans le cerveau à court et à long terme. Des études portant sur des modifications adaptatives à court terme se sont intéressées à deux familles de facteurs de transcription, d'un côté la protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc (CREB), de l'autre les produits des gènes à réponse précoce (IEG) tels que les gènes c-*fos* et c-*jun* [53a]. La protéine CREB, lorsqu'elle est phosphorylée par les protéines kinases liées à l'AMPc ou au calcium, se lie à des séquences spécifiques d'ADN, les éléments de réponse de l'AMPc, et régule la transcription. Les gènes c-*fos*, c-*jun* et les composés protéiques similaires des IEG se lient à des séquences spécifiques d'ADN appelées sites de liaison AP-1 (protéine activatrice) [178].

La régulation à la hausse de la voie de l'AMPc exercée par les drogues renforçantes active la protéine CREB. Étant donné que les opioïdes, la cocaïne, l'éthanol et d'autres drogues addictives sont plus susceptibles de provoquer une inhibition aiguë de la voie de l'AMPc, cette régulation à la hausse représente probablement une réponse homéostasique de compensation [179]. La surexpression de la CREB dans une sous-unité de neurones moyens épineux GABAergiques inhibiteurs de l'Acc, contenant de la dynorphine, entraîne l'augmentation du rétrocontrôle négatif sur les terminaisons nerveuses dopaminergiques se projetant de l'ATV vers l'Acc [180,181]. La surexpression de la CREB dans l'Acc et l'ATV contribue sans doute à la dysphorie accompagnant le début d'une période de sevrage des opioïdes, et la surexpression de la CREB dans le locus cœruleus (LC) et la SGPA contribue quant à elle probablement aux signes et symptômes de la dépendance physique et du sevrage [182-184]. Cependant, la régulation à la hausse de l'AMPc et de la CREB ne dure que quelques jours, au mieux 1 semaine, après le sevrage, et ne peut expliquer à elle seule la sensibilisation à long terme et l'appétence [185].

La synthèse de c-*fos* est induite par les opioïdes et les psychostimulants dans les quelques heures qui suivent l'administration de la drogue, mais le phénomène s'interrompt en plusieurs heures à cause de l'instabilité de la protéine et de son ARNm [185-188]. D'autres membres de la famille Fos, appelés antigènes apparentés à fos (FRA) aigus, sont induits sur une longue période, mais leur induction n'est que temporaire et prend fin en moins de 12 h [185,189,190]. En revanche, des isoformes de ΔFosB, appelés FRA chroniques, sont induits très légèrement par une exposition aiguë aux drogues bien que leur stabilité leur permette de s'accumuler au fur et à mesure des administrations répétées [191]. L'accumulation de ΔFosB pourrait sous-tendre une sensibilisation relativement durable aux drogues responsables d'abus [192]. L'induction sélective de ΔFosB dans l'Acc de souris augmente significativement la sensibilité à l'activation locomotrice et à la récompense provoquées par la cocaïne et la morphine [193,194]. Des souris KO en ΔFosB perdent la sensibilisation à l'administration répétée de cocaïne [195]. Il est possible que ΔFosB contribue à la sensibilisation par le fait qu'il induise des sous-unités particulières du récepteur glutamatergique AMPA, conduisant à des « modifications durables des réponses du cerveau aux drogues responsables d'abus » [53b,196].

ΔFosB subit une protéolyse et ses taux intracellulaires retournent à la normale en 1 mois ou 2. Bien qu'il puisse être la base de la sensibilisation pendant cette période, il ne peut être la base directe de la sensibilisation pendant des mois, des années, voire toute la durée de la vie. Peut-être les changements provoqués par ΔFosB dans le cerveau finissent-ils par devenir eux-mêmes permanents [197] ?

Un autre facteur de transcription, le facteur nucléaire κB (NF-κB), est induit dans l'Acc par la cocaïne de manière aiguë chez les souris surexprimant ΔFosB et de manière chronique chez les souris sauvages. Ces observations sug-

gèrent que le NF-κB est une cible de ΔFosB et que les voies de signalisation du NF-κB jouent un rôle dans l'adaptation à long terme à la cocaïne des neurones de l'Acc [198].

### Adaptations structurelles

L'administration répétée d'opioïdes diminue la taille et le calibre des dendrites et du soma des neurones dopaminergiques de l'ATV. Par ailleurs, l'administration répétée de cocaïne ou d'amphétamines augmente le nombre de branches et d'épines dendritiques des neurones moyens épineux de l'Acc et des cellules pyramidales du mPFC, qui reçoivent tous deux un influx dopaminergique [199]. Ces modifications, qui durent au moins 1 mois, constituent peut-être le substrat neural d'une sensibilisation à long terme reflétée par les réponses comportementales à ces drogues. L'exposition chronique aux opioïdes inhibe également la neurogénèse dans l'hippocampe des rats adultes [200], et l'administration répétée de cocaïne ou de morphine diminue le niveau des protéines neurofibrillaires dans les neurones de l'ATV [201].

Ces modifications de la structure neurale et de la neurogenèse impliquent peut-être des facteurs neurotrophiques. L'administration chronique de cocaïne ou d'opioïdes modifie la réponse cellulaire au facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), au facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF) et à d'autres systèmes de facteurs neurotrophiques [202]. L'administration chronique de cocaïne élève les taux de kinase 5 cycline-dépendante (CDK5) dans l'Acc, et l'inhibition locale de la CDK5 empêche l'augmentation de densité des épines dendritiques induite par la cocaïne. La régulation à la hausse par la cocaïne de la CDK5 est transmise via le ΔFosB et les modifications structurelles qui en résultent durent longtemps après la dissipation du signal du ΔFosB [203].

### Gènes de la drosophile

Le rôle de l'altération de l'expression génique dans les réponses comportementales aux drogues a été étudié chez la mouche du vinaigre, la *drosophile*, qui présente une modification comportementale à la cocaïne dépendant de la dose : une faible dose entraîne un toilettage intensif avec une légère locomotion, une dose modérée augmente l'activité locomotrice et la rotation de l'insecte, et une dose forte produit des trémulations et une paralysie [204]. L'exposition répétée crée une sensibilisation aux réponses locomotrices et stéréotypées qui, comme chez les rongeurs, dépend des transporteurs des monoamines et des récepteurs dopaminergiques du type $D_1$ [205]. Chez la drosophile, les gènes intervenant dans le rythme circadien jouent un rôle dans la sensibilisation à la cocaïne. Ainsi, des mouches chez qui les gènes *period*, *clock*, *cycle* ou *double-time* sont manquants ont une réponse initiale normale à la cocaïne mais ne développent aucune sensibilisation, et les mouches qui ne développent pas de sensibilisation du fait de l'absence de ces gènes ne présentent pas l'induction de tyrosine décarboxylase généralement constatée après une exposition à la cocaïne [206].

### Protéines G, GRK et tolérance

La tolérance, c'est-à-dire la diminution de l'effet d'une drogue après des expositions répétées, a plusieurs natures. Avec les opioïdes, la tolérance cellulaire (pharmacodynamique) est en toute vraisemblance liée à la désensibilisation des récepteurs opioïdes couplés aux protéines G. On attribue ce phénomène à la diminution du nombre de récepteurs, qui pour sa part serait la conséquence d'une transcription/ traduction réduite, ou de l'internalisation des récepteurs [207-209]. L'un des mécanismes possibles de l'augmentation de l'internalisation est la régulation à la hausse des protéines kinases des récepteurs couplés aux protéines G (*G-protein-receptor kinases* [GRK]), responsables de la phosphorylation de formes de récepteurs liées à un agoniste, conduisant à leur internalisation. La régulation à la baisse des sous-unités α des protéines $G_i$, nécessaires au couplage des protéines G et de leurs récepteurs opioïdes [210,211], contribue également probablement à la tolérance aux opioïdes, tout comme les modifications des canaux ioniques induites par les opioïdes, dont un exemple est l'activation aiguë du canal $K^+$ à rectification entrante par les opioïdes [212]. Enfin, en plus de leurs propriétés inhibitrices (via la signalisation par $G_i$, l'inhibition de l'adénylyl cyclase, l'activation

des canaux $K^+$ et l'inhibition des canaux $Ca^{2+}$), les opioïdes ont la capacité d'activer l'adénylyl cyclase par d'autres protéines G dans certains types de cellules, et il a été démontré que ces propriétés excitatrices des opioïdes sont régulées à la hausse après une administration chronique d'opioïdes : elles s'opposent alors aux effets inhibiteurs et contribuent au phénomène de tolérance [213].

### Autres aspects neurophysiologiques du sevrage

Le sevrage d'une drogue est associé à un état mental aversif, par exemple dysphorie, anxiété ou irritabilité, mais le degré de contribution de ces symptômes au renforcement (dans ce cas un renforcement négatif) et au comportement de recherche de drogue ne fait pas l'unanimité parmi les spécialistes [81]. Il existe également des signes physiques et somatiques, par exemple des trémulations ou des modifications sympathiques, fortement variables d'une drogue à l'autre, reflétant l'intervention de différents circuits anatomiques. Les symptômes somatiques du sevrage jouent sans doute un rôle très modeste, voire même aucun, dans la motivation de la consommation de drogues, mais constituent des réponses adaptatives [62], tout comme les modifications adaptatives significatives sur le plan motivationnel produites au niveau du circuit de la récompense par l'usage chronique de drogue. Les adaptations moléculaires du système de seconds messagers AMPc du LC pendant l'administration chronique d'opioïdes favorisent l'augmentation de l'activité des neurones du LC au moment du sevrage [81,214,215], bien que le degré de contribution de cette suractivité aux symptômes somatiques du sevrage des opioïdes reste incertain [215,216]. Il est probable que des modifications adaptatives de la SGPA contribuent également aux symptômes somatiques d'abstinence des opioïdes, tout comme l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui est activé lors de l'administration chronique de drogues renforçantes [217]. Le facteur de libération de la corticotropine extracellulaire (CRF) augmente dans les structures limbiques lors du sevrage de la cocaïne, de l'éthanol et du δ-tétrahydrocannabinol [218,219], et l'administration intracérébroventriculaire d'un antagoniste du CRF chez le rat présentant une dépendance à la cocaïne, à la nicotine ou à l'éthanol, inverse les signes comportementaux du sevrage ; l'injection d'un antagoniste du CRF dans le noyau central de l'amygdale chez des animaux en sevrage soit de l'éthanol, soit des opioïdes donne le même résultat [220]. (Après des mois d'abstinence, des rongeurs ayant auparavant une consommation abusive d'éthanol présentent une diminution de la libération de CRF et les récepteurs du CRF sont régulés à la hausse. De la même façon que pour la plasticité observée avec d'autres systèmes de neuromodulateurs/neurotransmetteurs exposés aux drogues, une adaptation de ce type pourrait signifier de « nouvelles limites physiologiques hors des valeurs normales », que l'on pourrait appeler « allostasie » ou « homéostasie par le changement » [221]. Comme cela a été abordé précédemment, les corticostéroïdes modulent également le renforcement positif [148].)

## Addiction et génome

Des études épidémiologiques (portant notamment sur la famille, les jumeaux et l'adoption) ont montré que 40 à 60 % du risque d'addiction encouru par un individu est génétique, et cela que l'addiction concerne la cocaïne, les opioïdes, les sédatifs, le cannabis ou l'éthanol. Il semble exister des facteurs de risque pour certaines classes de drogue ainsi que pour l'abus de substances en général [222-224]. Dans certains cas, différentes réponses subjectives aux drogues pourraient dépendre d'une variation individuelle d'enzymes particulières du métabolisme ou de transporteurs dans le cerveau et de systèmes de récepteurs [225]. Contrairement aux troubles héréditaires qui s'expliquent par les mutations d'un gène unique, le risque d'addiction semble avoir un héritage polygénique et, alors que la survenue de troubles à hérédité monogénique (par exemple, la maladie de Huntington) est rare, les troubles à hérédité polygénique (comme l'hypertension, la schizophrénie et le risque d'addiction) sont fréquents [226]. La maladie se déclenche lorsque des gènes, peut-être jusqu'à plusieurs douzaines, sont présents sous

des combinaisons d'allèles spécifiques et que ces dispositions géniques particulières interagissent avec des facteurs environnementaux, y compris des agents infectieux ou le milieu social. Les phénotypes sont par conséquent distribués de façon plutôt quantitative que dichotomique, et les effets psychiques et comportementaux des drogues addictives sont classés par stades.

Afin de localiser différents gènes contribuant au risque d'addiction, des études ont été réalisées chez l'animal en employant des stratégies permettant de détecter les locus affectant les caractères quantitatifs (*quantitative trait loci* [QTL]). Un QTL est une région du chromosome qui contribue aux différences phénotypiques telles qu'elles apparaissent par cartographie génétique. Chaque QTL ne contribue qu'à une petite proportion du risque total, mais pris ensemble, plusieurs ou de nombreux QTL affectant un caractère (par exemple, la réponse à une drogue) sont responsables de la majeure partie, voire de la totalité, de la contribution génétique au risque de développer le phénotype en question.

Des méthodes de cartographie font intervenir des lignées pures de rongeurs chez qui les animaux d'un même sexe sont tous, pour des raisons pratiques, semblables à des jumeaux monozygotes. Le croisement de deux souches de ce type produit une génération $F_1$ qui est hétérozygote pour l'ensemble des gènes qui diffèrent chez les parents. Le croisement d'animaux issus de $F_1$ entre eux pour obtenir une génération $F_2$ ou le croisement en retour d'individus $F_1$ avec la génération des parents produit une génération ayant des différences génétiques. De nombreux individus sont ensuite examinés et les caractères quantitatifs phénotypiques exprimés (par exemple, la préférence à une drogue) sont mis en corrélation avec des allèles marqueurs spécifiques. Si la fréquence d'un allèle marqueur spécifique est statistiquement corrélée à la fréquence d'un caractère particulier, c'est qu'un gène proche (lié) modifie probablement le caractère. La stratégie identifie le voisinage du gène en question (le QTL) et la probabilité qu'un gène existe réellement au sein d'une région particulière est généralement exprimée comme le « logarithme de vraisemblance de la liaison », ou score « LOD » (*logarithm of the odds*). De ce fait, le gène en question est cartographié mais non identifié.

À la fin des années quatre-vingt-dix, la contribution de plus de 50 régions des chromosomes (QTL) aux différentes réponses à l'éthanol, à la morphine, à la cocaïne, aux amphétamines et au protoxyde d'azote avait déjà été démontrée [226,227]. Les réponses concernées étaient notamment des crises convulsives graves ou légères liées au sevrage de l'éthanol et des barbituriques, aversion gustative conditionnée par l'éthanol, préférence à l'éthanol, crises convulsives causées par la cocaïne et préférence à la morphine. Le croisement d'une souche de souris présentant une préférence à l'éthanol avec une souche de souris évitant l'éthanol a permis l'identification, dans la progéniture préférant l'éthanol, des allèles marqueurs homozygotes qui étaient présents chez les parents préférant l'éthanol ; ces allèles étaient absents chez la progéniture évitant l'éthanol. Les QTL de ces allèles ont été repérés sur les chromosomes 1, 2, 4 et 9 et bien que, comme nous l'avons vu, les QTL ne définissent pas les gènes eux-mêmes, le QTL situé sur le chromosome 9 contient deux gènes candidats probables, à savoir Drd2, codant pour le récepteur dopaminergique $D_2$ et Htr1b, codant pour le récepteur de $5HT_{1B}$ [228]. Les QTL pour la préférence à la morphine ont été identifiés sur les chromosomes 6 et 10 et la région du chromosome 10 contient un gène candidat, *Oprm*, codant pour le récepteur opioïde μ [226].

L'influence de la génétique sur la réponse aux drogues peut aussi être étudiée à l'aide de souris mutantes qui sous- ou surexpriment des gènes particuliers. Des stratégies de KO ont créé des souris manquant totalement de récepteurs $5HT_{1B}$. Ces animaux consomment deux fois plus d'éthanol que les souris contrôles et sont extrêmement sensibles à la cocaïne. Les souris ayant un déficit en récepteurs dopaminergiques $D_4$ présentent une accentuation de la sensibilité aux amphétamines, à la cocaïne et à l'éthanol.

La résolution de la carte des QTL n'est pas précise (habituellement entre 10 et 30 centimorgans), et diverses stratégies sont mises en œuvre pour l'améliorer. Une résolution suffi-

sante (par exemple d'une fraction de centimorgan) permettrait le clonage positionnel et l'identification de produits géniques. Des techniques statistiques de plus en plus sophistiquées sont utilisées pour préciser les effets uniques et courants des QTL sur un caractère spécifique. Les microréseaux (puces ADN) permettent à des milliers d'ADNc, produits par transcription inverse à partir de transcrits, de cribler l'ARNm des animaux exposés à la drogue et des animaux servant de contrôle [226]. Enfin, le Human Genome Project (« projet de génome humain ») aura sans aucun doute des répercussions importantes sur les recherches portant sur l'abus de drogues et, au final, sur la prise en charge clinique.

## Références


1. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001; 2:119.
1a. Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. Sci Am 2004; 290:78.
2. Shaham Y, Erb S, Stewart J. Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. Brain Res Rev 2000; 33:13.
3. Robinson TE, Browman KE, Crombag HS, et al. Modulation of the induction or expression of psychostimulant sensitization by the circumstances surrounding drug administration. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22:347.
4. Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanism of memory. Neuron 2000; 25:515.
5. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. Neurobiol Learning Memory 2002; 78:637.
6. Kuribara H. Effects of interdose interval on ambulatory sensitization to methamphetamine, cocaine and morphine in mice. Eur J Pharmacol 1996; 316:1.
7. Jung BJ, Dawson R, Sealey SA, et al. Endogenous GABA release is reduced in the striatum of cocaine-sensitized rats. Synapse 1999; 34:10.
7a. Genova L, Berke J, Hyman SE: Molecular adaptations to psychostimulants in striatal neurons: toward a patho-physiology of addiction. Neurobiol Dis 1997; 4:239.
8. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:170.
9. Geary N. Cocaine: animal research studies. In: Spitz HI, Rosecan JS, eds. Cocaine Abuse: New Direction in Treatment and Research. New York: Brunner/Mazel, 1987:19.
10. Koob GF, Vaccarino FJ, Amalric M, Serdlow NR. Neural substrates for cocaine and opiate reinforcement. In: Fisher S, Raskin A, Uhlenhuth EH, eds. Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects. New York: Oxford University Press, 1987:80.
11. Wise RA, Rompre P-P. Brain dopamine and reward. Annu Rev Psychol 1989; 40:191.
12. Singh J, Desiraju T. Differential effects of opioid peptides administered intracerebrally in loci of self-stimulation reward of lateral hypothalamus and ventral tegmental area–substantia nigra. NIDA Res Monogr 1988; 87:180.
13. Colpaert FC, Janssen PAJ. Factors regulating drug cue sensitivity: limits of discriminability and the role of a progressively decreasing training dose in cocaine–saline discrimination. Neuropharmacology 1982; 21:1187.
14. Woods JH, Winger GD, France CP. Reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine: analy-sis of pharmacological mechanisms. In: Fisher S, Raskin A, Uhlehuth EH, eds. Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects. New York: Oxford University Press, 1987:21.
15. Bardo MT, Rowlett JK, Harris MJ. Conditioned place preference using opiate and stimulant drugs: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 1995; 19:39.
16. Calcagnetti DJ, Keck BJ, Quatrella LA, Schechter MD. Blockade of cocaine-induced conditioned place preference: relevance to cocaine abuse therapeutics. Life Sci 1995; 56:475.
17. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. Prog Neurobiol 1998; 56:613.
18. Kornetsky C, Bain G. Neuronal basis for hedonic effects of cocaine and opiates. In: Fisher S, Raskin A, Uhlenhuth EH, eds. Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects. New York: Oxford University Press, 1987:66.
19. Johanson CE. Assessment of the dependence potential of cocaine in animals. NIDA Res Monogr 1984; 50:54.
20. Spealman RD, Goldberg SR. Drug self-administration by laboratory animals: control by schedules of reinforcement. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18:313.
21. Bozarth MA. New perspectives on cocaine addiction: recent findings from animal research. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67:1158.
22. Arnold JM, Roberts DCS. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57:441.
23. Iwamoto E, Martin W. A critique of drug self-administration as a method for predicting abuse potential of drugs. NIDA Res Monogr 1988; 81:457.
24. Johanson CE, Balster RL, Bonese K. Self-administration of psychomotor stimulant drugs: the effects of unlimited access. Pharmacol Biochem Behav 1976; 4:45.

25. Woolverton WL, Balster RL. Reinforcing properties of some local anesthetics in rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav 1979; 11:661.
26. Downs DA, Harrigan SE, Wiley JN, et al. Continuous stimulant self-administration in rhesus monkeys. Res Commun Psychol Psychiat Behav 1979; 4:39.
27. Kramer JG, Fischman VS, Littlefield DC. Amphetamine abuse: patterns and effects of high doses taken intravenously. JAMA 1967; 201:305.
28. Vaillant G. A 20-year follow-up of New York narcotic addicts. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:237.
29. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:177.
30. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954; 47:419.
31. Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. Drug Alcohol Dep 1998; 51:13.
32. LeMoal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. Physiol Rev 1991; 71:155.
33. White FJ. A behavioral/systems approach to the neuroscience of drug addiction. J Neurosci 2002; 22:3303.
34. Yeomans JS, Mathur A, Tampakeras M. Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. Behav Neurosci 1993; 107:1077.
35. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. J Neurosci 2002; 22:3306.
36. Koob GF, LeMoal M. Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. Neuropsychopharmacology 2001; 24:97.
37. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. Nature 2001; 412:43.
38. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. Science 2003; 299:1898.
39. Shizgal P, Arvanitogiannis A. Gambling on dopamine. Science 2003; 299:1856.

39a. Richmond BJ, Liu Z, Shidara M. Predicting future rewards. Science 2003; 301:179.

40. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. Curr Opin Neurobiol 1997; 7:191.
41. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat Rev Neurosci 2001; 2:695.
42. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends Neurosci 1999; 22:521.

42a. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. Annu Rev Psychol 2003; 54:25.

43. Kalivas PW. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. Brain Res Rev 1993; 18:75.
44. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. J Neurosci 1992; 12:483.
45. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. Behav Brain Res 1999; 101:129.
46. Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise R. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta, and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. J Pharmacol Exp Ther 1993; 226:1236.
47. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. J Neurosci 1994; 14:1978.
48. Museo E, Wise RA. Place preference conditioning with ventral tegmental injections of cytosine. Life Sci 1994; 55:1179.
49. Pennartz CMA, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioral, electrophysiological and anatomical data. Prog Neurobiol 1994; 42:719.
50. Zahm DS, Brog JS. On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. Neuroscience 1992; 50:751.
51. Zahm DS. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. Ann N Y Acad Sci 1999; 877;113.
52. Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in non-human primates. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:33.
53. Pontieri FE, Tanda G, DiChiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell"as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:12304.

53a. Harlan RE, Garcia MM. Drugs of abuse and immediate-early genes in the forebrain. Mol Neurobiol 1998; 16:221.

53b. Kelz MB, Chen J, Carlezon WA, et al. Expression of the transcription factor ΔfosB in the brain controls sensitivity to cocaine. Nature 1999; 401:272.

53c. Saal D, Dong Y, Bonci A, et al. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron 2003; 37:549.

54. Lu XY, Ghasemzadah MB, Kalivas PW. Expressionof D1 receptor, D2 receptor, substance P and enkephalin messenger RNAs in the neurons projecting from the nucleus accumbens. Neuroscience 1998; 82:767.
55. LeMoine C, Bloch B. Expression of the D3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: comparison with the D1 and D2 dopamine receptors. Neuroscience 1996; 73:131.
56. Nicola SM, Surmeier DJ, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. Annu Rev Neurosci 2000; 23:186.

57. Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ. Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. Nature 1998; 394:475.
58. Gracy KN, Svingos AL, Pickel VM. Dual ultrastructural localization of mu-opioid receptors and NMDA-type glutamate receptors in the shell of the rat nucleus accumbens. J Neurosci 1997; 17:4839.
59. Jiang ZG, North RA. Pre- and postsynaptic inhibition by opioids in rat striatum. J Neurosci 1992; 12:356.
60. Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. Crit Rev Neurobiol 1998; 12:37.
61. Carlezon WA, Wise RA. Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. J Neurosci 1996; 16:3112.
62. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. Neuron 1998; 21:467.
63. Carr GD, White NM. Anatomical dissociation of amphetamine's rewarding and aversive effects: an intracranial microinjection study. Psychopharmacology 1986; 89:340.
63a. Tzschentke TM. The medial prefrontal cortex as part of the brain reward system. Amino Acids 2000; 19:211.
64. Bals-Kubik R, Ableitner A, Herz A, Shippenberg TS. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264:489.
65. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Functional heterogeneity of the rat medial frontal cortex: effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced conditioned place preference and behavioral sensitization. Eur J Neurosci 1999; 11:4099.
65a. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. Am J Psychiatry 2003; 160:1726.
66. Johnson PI, Stellar JR, Paul AD. Regional reward differences within the ventral pallidum are revealed by microinjections of a mu opiate receptor agonist. Neuropharmacology 1993; 32:1305.
66a. Napier TC, Mitrovic I. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. Ann N Y Acad Sci 1999; 876:176.
66b. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, et al. It could be habit forming: drugs of abuse and synaptic plasticity. Trends Neurosci 2003; 26:184.
67. Iverson S, Kupfermann I, Kandel ER. Emotional states and feelings. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of Neural Science, 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2000:992.
67a. -Koob GF. The role of striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:445.
68. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, et al. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala–ventral striatal subsystems. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:412.
69. Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW. The basolateral amygdala–ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic striatal interactions underlying reward-related processes. Neuroscience 1991; 42:1.
70. David V, Cazala P. Differentiation of intracranial morphine self-administration behavior among five brain regions in mice. Pharmacol Biochem Behav 1994; 48:625.
71. Agmo A, Gomez M. Conditioned place preference produced by infusion of metenkephalin into the medial preoptic area. Brain Res 1991; 550:343.
72. Inglis WL, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. Prog Neurobiol 1995; 47:1.
73. Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL. Manipulations of mu-opioid and nicotine cholinergic receptors in the pontine tegmental region after cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology 1999; 145:412.
74. Ellison G, Irwin S, Keys A, et al. The neurotoxic affects of continuous cocaine and amphetamine in habenula: implications for the substrates of psychosis. NIDA Res Monogr 1996; 163:117.
75. Gong W, Neill DB, Justice JB. Increased sensitivity to cocaine place-preference conditioning by septal lesions in rats. Brain Res 1995; 683:221.
76. White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. Addiction 1996; 91:921.
77. Horacz JL, Mash DC, Sircar R. A multi-component learning model of drug abuse. Drug taking and craving may involve separate brain circuits underlying instrumental and classical conditioning, respectively. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:811.
78. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. Behav Pharmacol 2002; 13:355.
79. DiChiara G, Tanda G, Bassareo V, et al. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:461.
80. Beninger RJ, Miller R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22:335.
81. Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. Annu Rev Neurosci 1995; 18:463.
82. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. Am J Psychiatry 1999; 156:1440.
83. Koob GF, LeMoal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 1997; 278:5.
84. Epping-Jordan MP, Markou A, Koob GF. The dopamine D1 receptor antagonist SCH23390 injected into the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis decreased cocaine reward in the rat. Brain Res 1998; 784:105.
85. Woolverton WL. Effects of a D1 and a D2 dopamine antagonist on the self-administration of cocaine and piribedil by rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:531.

86. Self DW, Stein L. The D1 agonists SKF82958 and SKF77434 are self-administered by rats. Brain Res 1992; 582:349.
87. Caine SB, Koob GF. Effects of dopamine D1 and a D2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270:209.
88. Pilla M, Perachon S, Sautel F, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behavior by a partial dopamine D3 receptor agonist. Nature 1999; 400:371.
89. Caine SB, Koob GF. Modulation of cocaine self-administration in the rat through dopamine D3 receptors. Science 1993; 260:1814.
90. Caine SB, Koob GF, Parsons LH, et al. D3 receptor test in vitro predicts decreased cocaine self-administration in rats. Neuroreport 1997; 8:2373.
91. Staley JK, Mash DC. Adaptive increase in D3 dopamine receptors in the brain reward circuits of human cocaine fatalities. J Neurosci 1996; 16:6100.
92. Duaux E. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opioid dependence. Mol Psychiatry 1998; 3:333.
93. Gardner EL, Ashby CR. Heterogeneity of the mesotelencephalic dopamine fibers: physiology and pharmacology. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24:115.
94. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, et al. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. Cell 1997; 90:991.
95. Nader K, Bechara A, Roberts DCS, et al. Neuroleptics block high- but not low-dose heroin place preferences: further evidence for a two-system model of motivation. Behav Neurosci 1994; 108:1128.
96. DiChiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. Drug Alcohol Depend 1995; 38:95.
97a. Shippenberg TS, Herz A. Motivational effects of opioids: influence of D1 versus D2 receptor antagonists. Eur J Pharmacol 1988; 151:233.
98. Diana M, Pristis M, Carboni S, et al. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7966.
99. Carroll ME, Loc ST, Asencio M, et al. Intravenous cocaine self-administration in rats is reduced by dietary l-tryptophan. Psychopharmacology 1990; 100:293.
100. Peltier R, Schenk S. Effects of serotonergic manipulations on cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology 1993; 110:390.
101. Lyness WH, Smith FL. Influence of dopaminergic and serotonergic neurons on intravenous ethanol self-administration in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1992; 42:187.
102. Higgins GA, Wang Y, Sellers EM. Preliminary findings with the indirect 5-HT agonist dexfenfluramine on heroin discrimination and self-administration in rats. Pharmacol Biochem Behav 1993; 45:963.
103. McGregor A, Lacosta S, Roberts DCS. l-tryptophan decreases the breaking point under a progressive ratio schedule of intravenous cocaine reinforcement in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1993; 44:651.
104. Papp M, Willner P. 8-OH-DPAT-induced place preference and place aversion: effects of PCPA and dopamine antagonists. Psychopharmacology 1991; 103:99.
104a. Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. Neuroscience 2000; 95:433.
105. Parsons LH, Weiss F, Koob GF. Serotonin 1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. J Neurosci 1998; 18:10078.
106. Carboni EE, Acquas R, Frau R, DiChiara G. Differential inhibitory effects of a $5HT_3$ antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. Eur J Pharmacol 1989; 10:1179.
107. Grant KA: The role of $5HT_3$ receptors in drug dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 38:155.
108. LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. Biol Psychiatry 1994; 36:326.
109. Kandel ER, Siegelbaum SA. Synaptic integration. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of Neural Science, 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2000:212.
110. Layer RT, Kaddis FG, Wallace LJ. The NMDA receptor antagonist MK-801 elicits conditioned place preference in rats. Pharmacol Biochem Behav 1993; 44:245.
111. Carroll ME, Carmona GN, Rodefer JS. Phencyclidine (PCP) self-administration and withdrawal in rhesus monkeys: effects of buprenorphine and dizocilpine (MK801) pretreatment. Pharmacol Biochem Behav 1994; 48:723.
112. Carlezon WA, Wise RA. Rats self-administer the non-competitive NMDA receptor antagonists phencyclidine (PCP) and MK-801 directly into the nucleus accumbens. Soc Neurosci Abstr 1993; 19:830.
113. Kim HS, Jang CG, Park WK. Inhibition by MK801 of morphine-induced conditioned place preference and postsynaptic dopamine receptor supersensitivity in mice. Pharmacol Biochem Behav 1996; 55:11.
114. Schenk S, Valadez A, McNamara C, et al. Development and expression of sensitization to cocaine's reinforcing properties: role of NMDA receptors. Psychopharmacology 1993; 111:332.
115. Trujillo KA, Akil H. Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-d-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 38:139.
116. Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. Prog Neurobiol 1998; 54:679.

117. Trujillo KA, Akil H. Excitatory amino acids and drugs of abuse: role for N-methyl-d-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization, and physical dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 38:139.
118. Bhargava HN. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome, and self-administrative behavior. Pharmacol Rev 1994; 46:293.
119. Nestler EJ. Total recall–the memory of addiction. Science 2001; 292:2266.
120. Kandel ER. Genes, synapses, and long-term memory. J Cell Physiol 1997; 173:12.
121. Wolf ME. NMDA receptors and behavioral sensitization: beyond dizocilpine. Trends Pharmacosci 1999; 20:188.
122. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Does the noncompetitive NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK801) really block behavioral sensitization associated with repeated drug administration? Trends Pharmacosci 1998; 19:447.
123. Jake-Matthews C, Jolly DC, Queen AL, et al. The competitive NMDA receptor antagonist CGS 19755 blocks the development of sensitization of the locomotor and dopamine activating effects of amphetamine. Soc Neurosci Abstr 1997; 23:1092.
124. Tong Z-Y, Overton PG, Clark D. Stimulation of the prefrontal cortex in the rat induces patterns of activity in midbrain dopaminergic neurons which resemble natural burst events. Synapse 1996; 22:195.
125. Pierce RC, Hicks J, Reeder D, et al. Bilateral ibotenic acid lesions of the dorsal prefrontal cortex block the expression of behavioral sensitization to cocaine. Soc Neurosci Abstr 1996; 22:930.
126. Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. Brain Res Rev 1997; 25:192.
127. Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol addiction: an enigma among us. Neuron 1996; 16:909.
128. Koob GF, Roberts AJ. Brain reward circuits in alcoholism. CNS Spectrums 1999; 4:2.
129. Boyle AE, Segal R, Smith BR, Amit Z. Bidirectional effects of GABAergic agonists and antagonists on maintenance of voluntary ethanol intake in rats. Pharmacol Biochem Behav 1993; 46:179.
130. Hyttia P, Koob GF. GABAA receptor antagonism in the extended amygdala decreases ethanol self-administration in rats. Eur J Pharmacol 1995; 283:151.
131. Roberts AJ, Cole M, Koob GF. Intraamygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1289.
132. Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. Pharmacol Rev 1987; 39:251.
133. DiScala G, Oberling P, Rocha B, Sandner G. Conditioned place preference induced by RO 166028, a benzodiazepine receptor partial agonist. Pharmacol Biochem Behav 1992; 41:859.
134. Pettit HO, Batsell WR, Mueller K. Triazolam attenuates amphetamine but not morphine conditioned place preference. Psychopharmacology 1989; 98:483.
135. Goeders NE, McNulty MA, Guerin GF. Effects of alprazolam on intravenous cocaine self-administration in rats. Pharmacol Biochem Behav 1993; 44:471.
136. Calcagnetti DK, Schechter MD. Nicotine place preference using the biased method of conditioning. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1994; 18:925.
137. Donny EC, Caggiula AR, Knopf S, Brown C. Nicotine self-administration. Psychopharmacology 1995; 122:390.
138. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. Neuron 1996; 16:905.
139. Winger G, Skjoldager P, Woods JH. Effects of buprenorphine and other opioid agonists and antagonists on alfentanil- and cocaine-reinforced responding in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261:311.
140. Masukawa Y, Suzuki T, Misawa M. Differential modification of the rewarding effects of methamphetamine and cocaine by opioids and antihistamines. Psychopharmacology 1993; 111:139.
141. Trujillo KA, Belluzzi JD, Stein L. Naloxone blockade of amphetamine place preference conditioning. Psychopharmacology 1991; 104:265.
142. Samson HH, Doyle TF. Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naloxone. Pharmacol Biochem Behav 1985; 22:91.
143. Negus SS, Henriksen SJ, Mattox A, et al. Effect of antagonists selective for mu, delta, and kappa opioid receptors on the reinforcing effects of heroin in rats. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265:1245.
144. Schlaepfer TE, Strain EC, Greenberg BD, et al. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. Am J Psychiatry 1998; 155:470.
145. Hyman SE. Addiction to cocaine and amphetamine. Neuron 1996; 16:901.
146. Exner E, Clark D. Behavior in the novel environment predicts responsiveness to d-amphetamine in the rat: a multivariate approach. Behav Pharmacol 1993; 4:47.
147. Barrot M, Marinelli M, Abrous DN, et al. The dopaminergic hyper-responsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone-dependent. Eur J Neurosci 2000; 12:973.
148. Piazza PV, LeMoal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse; role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36:359.
149. Ahmed SH, Koob GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. Science 1998; 282:298.
150. Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, et al. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. Ann N Y Acad Sci 2001; 937:1.

151. Self DW, Lam DM, Kossuth SR, Stein L. Effects of D1- and D2-selective antagonists on SKF 82958 self-administration. NIDA Res Monogr 1993; 132:230.
152. Self DW, Terwilliger RZ, Nestler E, Stein L. Inactivation of Gi and Go proteins in nucleus accumbens reduces both cocaine and heroin reinforcement. J Neurosci 1994; 14:6239.
153. Self DW, Chi S, Nestler EJ. Modulation of cocaine self-administration by cyclic AMP analogues in the nucleus accumbens. Soc Neurosci Abstr 1993; 19:1858.
154. Caporaso GL, Bibb JA, Snyder GL. Drugs of abuse modulate the phosphorylation of ARPP-21, a cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in the basal ganglia. Neuropharmacology 2000; 39:1637.
155. Hemmings HC, Walaas SI, Ouimet CC, Greengard P. Dopaminergic regulation of protein phosphorylation in the striatum: DARPP-32. Trends Neurosci 1987; 10:377.
156. Fienberg AA, Greengard P. The DARPP-32 knockout mouse. Brain Res Rev 2000; 31:313.
157. Gupta A, Tsai L-H. A kinase to dampen the effects of cocaine? Science 2001; 292:236.
158. Kubar MJ, Dall Vechia SE. CART peptides: novel addiction- and feeding-related peptides. Trends Neurosci 1999; 22:316.
159. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Kuhar MJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. J Comp Neurol 1998; 391:115.
160. Adams LD, Gong W, Vechia SD, et al. CART: from gene to function. Brain Res 1999; 848:137.
161. Rosetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common featureof ethanol, morphine, cocaine, and amphetamine abstinence in rats. Eur J Pharmacol 1992; 221:227.
162. Markou A, Koob GF. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. Neuropsychophar-macology 1991; 4:17.
163. Kalivas PW, Duffy P. Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. 1. Dopamine axon terminals. J Neurosci 1993; 13:266.
164. Stewart J, Wise RA. Reinstatement of heroin self-administration habits: morphine prompts and naltroxone discourages renewed responding after extinction. Psychopharmacology 1992; 108:79.
165. Kelley AE, Delfs JM. Dopamine and conditioned reinforcement. 1. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. Psychophar-macology 1991; 103:187.
166. Wolf ME, White FJ, Nassar R, et al. Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264:249.
167. Cerruti C, Pilotte NS, Uhl G, Kuhar MJ. Reduction in dopamine transporter mRNA after cessation of repeated cocaine administration. Mol Brain Res 1994; 22:132.
168. Sorg BA, Chen S-Y, Kalivas PW. Time course of tyrosine hydroxylase expression after behavioral sensitization to cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1993; 226:424.
169. White FJ, Hu X-T, Zhang X-F, Wolf ME. Repeated administration of cocaine or amphetamine alters neuronal responses to glutamate in the mesoaccumbens dopamine system. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273:445.
170. Fitzgerald LW, Ortiz J, Hamedani AG, Nestler EJ. Regulation of glutamate receptor subunit expression by drugs of abuse and stress: common adaptations among cross-sensitizing agents. J Neurosci 1996; 16:274.
171. Carlezon WA, Boundy VA, Haile CN, et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. Science 1997; 227:812.
172. Ackerman JM, White FJ. Decreased activity of rat A10 dopamine neurons following withdrawal from repeated cocaine. Eur J Pharmacol 1992; 218:171.
173. Henry DJ, White FJ. Repeated cocaine administration causes persistent enhancement of D1 dopamine sensitivity within the rat nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:882.
174. Terwilliger RZ, Beitner-Johnson D, Sevarino KA, et al. A general role for adaptations in G-proteins and the cyclic-AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. Brain Res 1991; 548:100.
175. Cunningham ST, Kelley AE. Hyperactivity and sensitization to psychostimulants following cholera toxin infusion into the nucleus accumbens. J Neurosci 1993; 13:2342.
176. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Curr Opin Neurobiol 1997; 7:713.
177. Cunningham ST, Kelley AE. Evidence for opiate-dopamine cross-sensitization in the nucleus accumbens: studies of conditioned reward. Brain Res Bull 1992; 29:675.
178. Torres G, Horowitz JM. Drugs of abuse and brain gene expression. Psychosom Med 1999; 61:630.
179. Shaw-Lutchman TZ, Impey S, Storm D, et al. Regulation of CRE-mediated transcription in mouse brain by amphetamine. Synapse 2003; 48:10.
180. Steiner H, Gerfen CR. Dynorphin opioid inhibition of cocaine-induced, $D_1$ dopamine receptor-mediated immediate-early gene expression in the striatum. J Comp Neurol 1995; 353:200.
181. Cole RL, Konradi C, Douglass J, Hyman SE. Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of dynorphin gene regulation in rat striatum. Neuron 1995; 14:813.
182. Lane-Ladd SB, Pineda J, Boundy V, et al. CREB in the locus coeruleus: biochemical, physiological, and behavioral evidence for a role in opiate dependence. J Neurosci 1997; 17:7890.
183. Shaw-Lutchman TZ, Barrot M, Wallace T, et al. Regional and cellular mapping of cAMP response

element-mediated transcription during naltrexone-precipitated morphine withdrawal. J Neurosci 2002; 22:3663.
184. Maldonado R, Blendy JA, Tzavara E, et al: Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. Science 1996; 273:657.
185. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science 1997; 278:58.
186. Nguyen TV, Kosofsky BE, Birnbaum R, et al. Differential expression of c-Fos and Zif268 in rat striatum after haloperidol, clozapine, and amphetamine. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:4270.
187. Liu J, Nickolenko J, Sharp FR. Morphine induction of Fos in striatum is mediated by NMDA and D1 dopamine receptors. Soc Neurosci Abstr 1993; 19:1022.
188. Moratella R, Elibol B, Vallejo M, Graybiel AM. Network-level changes in expression of inducible Fos-Jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal. Neuron 1996; 17:147.
189. Hope BT, Kosofsky B, Hyman SE, Nestler EJ. Regulation of IEG expression and AP-1 binding by chronic cocaine in the rat nucleus accumbens. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:5764.
190. Hope BT, Nye HE, Kelz MB, et al. Induction of longstanding AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. Neuron 1994; 13:1235.
191. Chen J, Kelz MB, Hope BT, et al. Chronic Fos-related antigens: stable variants of ΔFosB induced in brain by chronic treatments. J Neurosci 1997; 17:4933.
192. Merlo-Pich E, Pagliusi SR, Tessari M, et al. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. Science 1997; 275:83.
193. Kelz MB, Nestler EJ. ΔFosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity. Curr Opin Neurol 2000; 13:715.
194. Colby CR, Whisler K, Steffen C, et al. Striatal cell type-specific overexpression of Delta-FosB enhances incentive for cocaine. J Neurosci 2003; 23:2488.
195. Hiroi N, Brown J, Haile C, et al. FosB mutant mice: loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and abnormality in locomotor and reinforcing responses to cocaine. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:10397.
196. Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? Trend Neurosci 2002; 25:610.
197. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001; 2:119.
198. Ang E, Chen AE, Zagouras P, Magna H, et al. Induction of nuclear factor-kappa B in nucleus accumbens by chronic cocaine-administration. J Neurochem 2001; 79:221.
199. Robinson TE, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. Eur J Neurosci 1999; 11:1598.
200. Eisch AJ, Barrot M, Schad LA, et al. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:7579.
201. Beitner-Johnson D, Guitart X, Nestler EJ. Neurofilament proteins and the mesolimbic dopamine system: common regulation by chronic morphine and chronic cocainein the rat ventral tegmental area. J Neurosci 1992; 12:2165.
202. Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA, et al. Role of GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. Neuron 2000; 26:247.
203. Bibb JA, Chen J, Taylor JR, et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. Nature 2001; 410:376.
204. Wolf ME. Cocaine addiction: clues from Drosophila on drugs. Curr Biol 1999; 9:R770.
205. McClung C, Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behav-ioral sensitization in Drosophila. Curr Biol 1998; 8:109.
206. Andretic R, Chaney S, Hirsh J. Circadian genes are required for cocaine sensitization in Drosophila. Science 1999; 285:1066.
207. Pak YS, Kouvelas A, Scheideler MA, et al. Agonist-induced functional desensitization of the mu-opioid receptor is mediated by loss of membrane receptors rather than uncoupling from G protein. Mol Pharmacol 1996; 50:1214.
208. Freedman NJ, Lefkowitz RJ. Desensitization of G protein-coupled receptors. Recent Prog Horm Res 1996; 51:319.
209. Zhang L, Yu Y, Mackin S, et al. Differential mu opiate receptor phosphorylation and desensitization induced by agonists and phorbol esters. J Biol Chem 1996; 271:1144.
210. Sim LJ, Selley DE, Dworkin SI, Childers SR. Effects of chronic morphine administration on micro opioid receptor-stimulated [$^{35}$S]GTPgamma S autoradiography in rat brain. J Neurosci 1996; 16:268.
211. Gold SJ, Ni YG, Dohlman H, Nestler EJ. Regulators of G protein signaling: region-specific expression of nine subtypes in rat brain. J Neurosci 1997; 17:8024.
212. Kovoor A, Henry DJ, Chavkin C. Agonist-induced desensitization of the mu opioid receptor-coupled potassium channel (GIRK1). J Biol Chem 1995; 270:589.
213. Smart D, Lambert DG. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. Trends Pharmacol Sci 1996; 17:264
214. Nestler EJ. Under siege: the brain on opiates. Neuron 1996; 16:897.
215. Koob GF, Maldonado R, Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. Trends Neurosci 1992; 15:186.
216. Christie MJ, Williams JT, Osborne PB, Bellchambers CE. Where is the locus in opioid withdrawal? Trends Neurosci 1997; 18:134.
217. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. Drug Alcohol Depend 1998; 51:23.

218. Merlo-Pich E, Lorang M, Yeganeh M, et al. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. J Neurosci 1995; 15:5439.
219. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, et al. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. Science 1997; 276:2050.
220. Koob GF. Drug addiction; the yin and yang of hedonic homeostasis. Neuron 1996; 16:893.
221. Goldman D, Barr CS. Restoring the addicted brain. N Engl J Med 2002; 347:843.
222. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use disorders. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:973.
223. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, et al. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a U.S. population-based sample of male twins. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:261.
224. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. The role of drug-specific and shared vulnerabilities. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:967.
225. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome. Nature 2001; 409:834.
226. Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. Trends Neurosci 1999; 22:173.
227. Kubar MJ, Joyce A, Dominguez G. Genes in drug abuse. Drug Alcohol Dep 2001; 62:157.
228. Tarantino LM, McClearn GE, Rodriguez LA, et al. Confirmation of quantitative trait loci for alcohol preference in mice. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1099.

Chapitre 3

# Les opioïdes

*Toi seul, tu donnes à l'homme ces trésors, et tu possèdes les clefs du paradis, ô juste, subtil et puissant opium.*
Thomas de Quincey

*Tout ce qu'on fait dans la vie, même l'amour, on le fait dans le train express qui roule vers la mort. Fumer de l'opium, c'est quitter le train en marche.*
Jean Cocteau

*L'héroïne n'est pas [...] un moyen de jouir davantage de la vie. L'héroïne n'est pas un plaisir. C'est un mode de vie.*
William Burroughs

*Les personnes dépendantes de la morphine sont des menteurs invétérés.*
William Osler

L'opium est dérivé des capsules de graines du pavot *Papaver somniferum*, indigène du Moyen Orient et du sud-est de l'Afrique. Le suc séché (le latex opium) contient plus de 20 alcaloïdes, et notamment la morphine et la codéine [1]. Il existe aujourd'hui sur le marché des opioïdes semisynthétiques et synthétiques qui peuvent être agonistes, antagonistes ou à la fois agonistes et antagonistes (tableau 3.1).

## Pharmacologie et études chez l'animal

### Récepteurs opioïdes et endorphines

Certains investigateurs utilisent le terme *opiacés* pour désigner les drogues morphiniques dérivées directement ou indirectement de l'opium, et *opioïdes* pour les drogues ayant une action du type morphinique mais une structure chimique tout à fait différente de la morphine. Pour éviter toute confusion, seul le mot *opioïde* est utilisé dans cet ouvrage, et il fait référence à la fois aux agonistes et aux antagonistes, que leur structure ressemble ou non à celle de la morphine. Une autre source de confusion réside dans le terme *narcotique*, qui non seulement ne donne aucune indication sur la raison pour laquelle les opioïdes sont généralement consommés (application médicale ou usage illégal), mais qui, lorsqu'il est utilisé par certaines autorités judiciaires, englobe également la cocaïne et la marijuana.

Certains agonistes-antagonistes (par exemple, la buprénorphine et la nalbuphine) sont des *agonistes partiels*, avec des effets agonistes lorsqu'ils sont administrés seuls ou en présence de faibles doses d'agonistes puissants, mais qui antagonisent ces effets aux fortes doses. D'autres agonistes-antagonistes (par exemple, la nalorphine et la cyclazocine) ont des effets agonistes à faible dose mais ils ont


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 3.1.** Les opioïdes disponibles actuellement ou récemment aux États-Unis

**Agonistes**
– Poudre d'opium
– Teinture d'opium (laudanum)
– Teinture d'opium camphrée (parégorique)
– Alcaloïdes purifiés d'opium (Pantopon®)
– Morphine (sulfate de morphine injectable ; MS Contin® ; Oramorph®)
– Héroïne (licite uniquement dans un but expérimental)
– Méthadone (Dolophine®)
– Fentanyl (Sublimaze® ; dans Innovar® ; patch Duragesic®)
– Sufentanil (Sufenta®)
– Alfentanil (Alfenta®)
– Oxymorphone (Numorphan®)
– Hydromorphone (Dilaudid®)
– Codéine
– Dihydrocodéine (Synalgos®)
– Oxycodone (Oxycontin®, et dans certains mélanges, par exemple Percodan®, Percocet®, Tylox®)
– Hydrocodone (dans certains mélanges, par exemple Hycodan®, Lortab®, Lorcet®, Tussionex®, Vicodin®)
– Lévorphanol (Lévo-Dromoran®)
– Péthidine (mépéridine ; Démérol®, Péthadol®)
– Alphaprodine (Nisentil®)
– Propoxyphène (Darvon®, et dans Darvocet®, Wygesic®)
– Diphénoxylate (dans Lomotil®)
– Étorphine (uniquement pour les animaux)
– Apomorphine

**Antagonistes**
– Naloxone (Narcan®)
– Naltrexone (Trexan®)
– Nalméfène (Revex®)

**Agonistes-antagonistes**
– Pentazocine (Talwin®, Talwin Nx® – naloxone – et dans Talacen®)
– Butorphanol (Stadol®)
– Buprénorphine (Buprenex®)
– Nalbuphine (Nubain®)
– Cyclazocine (uniquement à usage expérimental)
– Propiram (uniquement à usage expérimental)
– Profadel (uniquement à usage expérimental)
– Meptazinol (uniquement à usage expérimental)
– Dezocine (uniquement à usage expérimental)

un pouvoir psychodysleptique dysphorique à forte dose et antagonisent les effets des agonistes purs, quelle que soit la dose [2]. Ces propriétés tellement complexes sont mieux comprises depuis la découverte, en 1973, de récepteurs opioïdes stéréospécifiques dans le cerveau des mammifères puis de l'identification de peptides opioïdes endogènes (endorphines) [3-6]. De fortes concentrations de récepteurs opioïdes et d'endorphines dans des régions spécifiques du système nerveux central (SNC) et périphérique sont responsables des effets des opioïdes : euphorie, addiction, nausées, analgésie, sédation, myosis, dépression respiratoire, altération du réflexe de la toux, stimulation de l'appétit, constipation, bradycardie, hypotension, dysrégulation thermique, réactions immunitaires et crises convulsives.

En plus de leurs diverses distributions anatomiques, les opioïdes endogènes ont différentes affinités avec les récepteurs, bien que n'étant spécifiques d'aucun récepteur donné (tableaux 3.2 et 3.3) [7-9]. La β-endorphine (comme l'hormone adrénocorticotrophique [ACTH]) se forme à partir d'un précurseur, la

**Tableau 3.2.** Corrélation entre les effets des opiacés et les régions de distribution des récepteurs opioïdes [7-9,35]

| | |
|---|---|
| Analgésie | Moelle épinière, substance grise périaqueducale mésencéphalique, structures limbiques |
| Émotion | Structures limbiques, locus cœruleus |
| Sédation | Formation réticulaire du mésencéphale, cortex cérébral |
| Mémoire, apprentissage | Hippocampe |
| Myosis | Mésencéphale |
| Hypothermie | Noyau préoptique de l'hypothalamus |
| Dépression respiratoire | Centres respiratoires du tronc cérébral |
| Suppression de la toux | Bulbe |

**Tableau 3.3.** Spécificités des récepteurs des opioïdes naturels et de synthèse [7-9]

| |
|---|
| μ |
| b-endorphine |
| Morphine |
| Lévorphanol |
| Fentanyl |
| [Met] enképhalyl-Arg-Arg-Val-$Nh_2$ |
| [$_D$-Ala$^2$-NMePhe$^4$, Gly-ol] enképhaline (DAMGO) |
| [Met] enképhalyl-Arg-Arg-Val-Gly-Arg-Pro-Glu-Trp-Trp-Met-Asp-Tyr-Gln (BAM 18) |
| [Met] enképhalyl-Arg-Phe-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-$Nh_2$ |
| D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-$Nh^2$ (CTOP) |
| δ |
| [Leu] enképhaline |
| [Met] enképhaline |
| b-endorphine |
| [$_D$-Ala$^2$-$_D$-Leu$^5$] enképhaline (DADLE) |
| [$_D$-Pen$^2$-$_D$-Pen$^5$] enképhaline (DPDPE) |
| κ |
| Dynorphine A (1-17) |
| Dynorphine B |
| a-néo-b-néoendorphine |
| Dynorphine A (1-18) |
| [$_D$-Pro$^{18}$] dynorphine A (1-11) |
| U-69, 593 |
| PD 117302 |
| Kétocyclazocine |
| Pentazocine |
| Butorphanol |
| Nalbuphine |
| Nalorphine |

proopiomélanocortine. Les endroits où sa concentration est la plus forte sont la pars intermedia et la pars distalis de l'hypophyse, le noyau arqué hypothalamique, le locus cœruleus, les aires limbiques et le mésencéphale, et son affinité pour les récepteurs μ est plus grande que pour les récepteurs δ [9,10]. La méthionine encéphaline (met-encéphaline) et la leucine enképhaline (leu-encéphaline), dérivées de la pro-encéphaline, sont très présentes dans le cerveau et la moelle épinière, et plus particulièrement dans l'hypothalamus, l'amygdale et d'autres aires limbiques, ainsi que dans les zones du tronc cérébral et de la moelle épinière impliquées dans le système de la douleur (par exemple, la substance grise périaqueducale mésencéphalique, le noyau spinal du trijumeau et les couches I et II de la corne dorsale médullaire) ; des enképhalines sont également libérées, avec les catécholamines, par la moelle surrénale. Elles se lient davantage aux récepteurs δ que μ [8,9]. Les dynorphines, dérivées de la pro-dynorphine, comportent la séquence d'acides aminés de la leucine enképhaline à une de leurs extrémités et ont pourtant une affinité avec les récepteurs κ, plus importante que pour les récepteurs δ et μ dans le cas de la dynorphine A et B [8,11]. Les dynorphines, elles aussi présentes en grande quantité dans le SNC, partagent les mêmes zones cérébrales que les enképhalines, mais les groupes neuronaux qu'elles occupent au sein de ces zones ne sont pas les mêmes.

En plus de ces endorphines parfaitement bien connues, le cerveau contient un grand nombre de fragments de proopiomélanocortine, de pro-enképhaline, et de pro-dynorphine, dont la signification fonctionnelle n'a pas été établie. Les « endomorphines » sont des ligands endogènes ne contenant que

quatre acides aminés mais qui sont hautement sélectifs pour les récepteurs μ [11a]. Le rôle physiologique de la morphine, de la codéine et de la 6-acétylmorphine endogènes est encore plus énigmatique. Ces trois substances sont synthétisées dans le foie (selon les mêmes étapes que l'opium du pavot) puis transportées à travers la barrière hématoencéphalique en agissant probablement en tant qu'hormone périphérique à centrale [12]. Enfin, un peptide à 91 acides aminés, la β-lipotropine, synthétisé dans l'hypophyse et dérivant également de la proopiomélanocortine, dont les résidus 61 à 65 ont une séquence identique à la méthionine-enképhaline et les résidus 61 à 91 une séquence identique à la β-endorphine, n'a pourtant lui-même aucune activité opioïde [13].

Un récepteur en partie homologue avec le récepteur δ a une faible affinité pour les opioïdes mais se lie fortement avec un ligand connu sous le nom d'orphanine FQ/nociceptine (OFQ/N) [14]. Largement présente dans le SNC, l'OFQ/N renverse l'effet analgésique induit par les opioïdes en agissant sur des régions sensibles aux opioïdes du tronc cérébral et intervenant dans la modulation de la douleur (notamment la substance grise périaqueducale mésencéphalique et le noyau raphé magnus médullaire). Au niveau de la moelle épinière, l'OFQ/N peut produire une hyperalgésie ou une analgésie selon l'état de l'animal [15]. Elle ne provoque pas de dépression respiratoire [11a]. Les récepteurs de l'OFQ/N, qui jouent probablement un rôle dans le phénomène de dépendance aux drogues, sont présents en grande quantité dans les aires du circuit de la récompense, et l'OFQ/N libérée dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) augmente les taux d'acide γ-aminobutyrique (GABA) dans l'ATV et réduit les taux de dopamine dans le noyau accumbens (Acc). En dépit des résultats contradictoires des études sur le sujet, il semblerait que l'OFQ/N, contrairement aux antagonistes morphiniques, atténue l'effet de récompense généré par la morphine sans induire d'aversion ni supprimer la prise de nourriture [16,17].

La peau d'un amphibien, la *Phyllomedusa*, contient deux classes d'heptapeptides : les dermorphines, sélectifs des récepteurs μ, et les deltorphines, sélectifs des récepteurs δ. Il est intéressant de noter que la substitution d'un seul acide aminé confère aux deltorphines une haute affinité pour les récepteurs μ sans pour autant réduire leur affinité pour les récepteurs δ. Cette caractéristique particulière des deltorphines intéresse beaucoup les chercheurs [18].

Bien qu'étant fortement homologues, les gènes codant pour les trois récepteurs opioïdes sont présents sur différents chromosomes, indiquant que leur divergence n'est sans doute pas récente dans l'histoire de l'évolution [19].

Un peptide initialement identifié chez les mollusques, le Phe-Met-Arg-Phe-NH2 (FMRF-amide), est présent dans le SNC des mammifères, dans lequel il a des effets antiopioïdes. Les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer son importance physiologique exacte, mais il interviendrait au niveau de la tolérance et de la dépendance [20]. Les rats recevant des injections intrathécales de liquide céphalorachidien (LCR) prélevé sur des rats tolérants à la morphine développent une tolérance immédiate aux effets de la morphine, et un peptide du type du FMRF-amide déclenche l'apparition de signes d'un sevrage d'opioïdes [21].

## Répartition et fonctionnement des récepteurs et leurs sous-types

Les récepteurs opioïdes μ se trouvent en grand nombre dans le SNC ; les récepteurs δ sont principalement limités au cerveau antérieur ; et les récepteurs κ sont situés dans les aires limbiques et du diencéphale, le tronc cérébral et la moelle épinière [22-24]. La répartition des récepteurs et de leurs ligands endogènes au sein du système mésocorticolimbique de récompense est détaillée au tableau 3.4. L'affinité des récepteurs pour les opioïdes exogènes est différente d'un récepteur à l'autre. Ainsi, par exemple, les récepteurs μ ont une affinité plus grande pour la morphine, le lévorphanol et le fentanyl, et des analogues synthétiques ont été élaborés avec comme propriété un agonisme sélectif pour les récepteurs μ, δ et κ [9,25]. Il existe également des antagonistes sélectifs de ces récep-

**Tableau 3.4.** Répartition des récepteurs et des peptides opioïdes

| | Récepteurs | | | Peptides | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Région** | **μ** | **Δ** | **κ** | **POMC** | **Pro-enk** | **Pro-dyn** |
| ATV | + + | 0 | + | + + | + + | + |
| Acc | + + + + | + + + + | + + + + | + | + + + | + + |
| PV | + | + | + | 0 | + + + + | + + + |
| HL | + | 0 | + + | + + + | + + | + + + |
| AMYG (latérale) | + + + + | + + + | + + + | + + | + + + | + |
| mPFC | + + + | + + | + + | 0 | + + | + |
| SGPA | + | 0 | + + | + + + + | + + + | + |
| NPP | + + + + | + + + | + + + | 0 | + + + | 0 |

+ ++ + : très forte densité ; + ++ : forte densité ; + + : densité moyenne ; + : faible densité ; 0 : indétectable.
POMC : proopiomélanocortine ; Pro-enk : proenképhaline ; Pro-dyn : prodynorphine ; ATV : aire tegmentale ventrale ; Acc : noyau accumbens ; PV : pallidum ventral ; HL : hypothalamus latéral ; AMYG : amygdale ; mPFC : cortex préfrontal médian ; SGPA : substance grise périaqueducale ; NPP : noyau pédonculopontin.
*Source :* Shippenberg TS, Elmer GI. The neurobiology of opiate reinforcement. Crit Rev Neurobiol 1998 ; 12 : 267. Reproduit avec permission.

teurs. Quant au fonctionnement des récepteurs, il n'est pas spécifique. Par exemple, les récepteurs μ, δ et κ participent tous au processus d'analgésie mais ce sont les récepteurs μ qui interviennent le plus [8]. Les souris KO (*knock-out*) pour le récepteur μ ont des réponses nociceptives exagérées et la morphine reste sans effet sur elles [26].

L'existence de sous-types de récepteurs ($\mu_1$, $\mu_2$, $\mu_2$, $\delta_1$, $\delta_2$, $\kappa_{1\text{-}4}$) ayant des effets distincts (par exemple, analgésie ou dépression respiratoire) a été démontrée, mais la base moléculaire de ces différences reste inconnue [2,10,19,27,28]. Il est possible qu'elles soient le résultat d'une hétérodimérisation de récepteurs opioïdes divers. Il est également possible que les différentes réponses cellulaires d'un même récepteur à des agonistes spécifiques soient le résultat d'un recrutement de molécules dans le but de former avec le récepteur des « complexes de signalisation » caractéristiques [29]. Il est intéressant de constater que chez les souris KO déficientes en l'exon 1 du gène codant pour le récepteur μ, la morphine est pharmacologiquement inactive bien que son métabolite, la morphine-6-β-glucuronide (M6G), de même que l'héroïne et son métabolite la 6-acétylmorphine, continuent à avoir un effet analgésique [30]. Les récepteurs $\mu_2$ influencent la douleur et la respiration de manière identique ; les récepteur $\mu_1$ sont plus spécifiquement analgésiques [2]. Les récepteurs $\mu_2$ ont la même affinité pour la morphine que pour les enképhalines ; les récepteurs $\mu_2$ se lient davantage à la morphine qu'aux enképhalines. La naloxone antagonise les récepteurs $\mu_1$ et $\mu_2$ , la naloxonazine antagonise les récepteurs $\mu_3$ de façon sélective et bloque ainsi l'analgésie, la libération de prolactine, le renouvellement de l'acétylcholine et l'hypothermie mais pas la dépression respiratoire, la libération de l'hormone de croissance, la bradycardie, la sédation, l'inhibition de l'iléon de cobaye stimulé par électrodes ni le renouvellement de la dopamine [27,28]. D'autres agents présentant les mêmes caractéristiques de sélection ont été mis au point pour permettre l'étude des récepteurs δ et κ. Par exemple, le naltrindole antagonise les récepteurs $\delta_1$ et $\delta_2$, le BNTX (7-benzylideneraltrexone) n'antagonise que les récepteurs $\delta_1$ et le naltribène n'antagonise que les récepteurs $\delta_2$.

Bien qu'il soit possible que les récepteurs δ contribuent à la médiation de l'euphorie et du renforcement induit par les opioïdes, les principaux médiateurs restent les récepteurs μ. Les animaux s'autoadministrent la morphine

(qui est plus spécifique des récepteurs μ que n'importe quelle autre endorphine) de façon systémique de même que directement dans l'ATV, l'Acc, l'hypothalamus latéral, l'amygdale et l'hippocampe, et la manipulation génétique de souris dans le but d'augmenter la densité en récepteurs μ accentue l'efficacité de la morphine en tant que substance renforçante [31]. Les souris KO déficientes en récepteurs μ ne sont pas sensibles au conditionnement de préférence de place induit par la morphine. Les animaux s'autoadministrent également les agonistes du récepteur δ dans l'ATV et l'Acc, et une préférence de place est induite par les récepteurs $\delta_1$ ou $\delta_2$ [32]. En revanche, les agonistes des récepteurs κ ne sont pas automatiquement autoadministrés, que ce soit dans tout le système, dans l'ATV ou dans l'Acc, et ils génèrent une aversion pour l'environnement associé à leur administration [10]. Les opioïdes mixtes agonistes-antagonistes ont eux aussi des effets aversifs dans la plupart des études, sans doute à cause de leurs propriétés κ-agonistes et μ-antagonistes ; l'autoadministration constatée est sans doute occasionnée par un μ-agonisme à certaines doses [10].

La naloxone, un opioïde antagoniste non sélectif, fait perdurer un comportement associé à un renforcement négatif chez les animaux qui ne sont pas dépendants des opioïdes, indiquant la possible existence d'une voie de récompense activée de manière tonique par les opioïdes endogènes, dont la perturbation entraînerait l'aversion [10].

Les récepteurs ζ ont une affinité pour les agonistes-antagonistes, comme la cyclazocine, ainsi que pour la phencyclidine. Leurs effets ne sont pas bloqués par la naloxone et ils ne sont pas classés comme récepteurs opioïdes [33]. D'autres récepteurs ou sous-types de récepteurs opioïdes transmettent l'inhibition de la contraction des muscles lisses, de l'hypothermie ou de l'hyperthermie, ainsi que des effets proconvulsivants et anticonvulsivants [34]. Une telle diversité explique les actions complexes de certains opioïdes. Par exemple, les effets de la nalorphine sont la conséquence d'un antagonisme compétitif des récepteurs μ, d'un agonisme partiel des récepteurs κ et d'un agonisme des récepteurs ζ. Certains effets des opioïdes, cependant, ne sont pas compris en termes de combinaison de récepteurs : on ne sait pas pourquoi la morphine entraîne une sédation chez certains sujets et pas chez d'autres [2].

L'existence de multiples types de récepteurs opioïdes permet également d'expliquer pourquoi les syndromes de privation de la morphine, de la cyclazocine et de la nalbuphine, par exemple, sont différents. Un agoniste partiel tel que la nalbuphine soulage les symptômes de privation chez les sujets qui ne reçoivent plus de morphine, en occupant les sites vacants des récepteurs, mais déclenche l'abstinence chez les sujets totalement dépendants de la morphine en remplaçant un agoniste puissant par un agoniste faible. Un agoniste-antagoniste comme la cyclazocine déclenche l'abstinence des sujets dépendants de drogues en occupant les types de récepteurs pour lesquels il est un antagoniste compétitif, mais il ne déclenche pas l'abstinence lorsqu'il est agoniste des mêmes récepteurs que la drogue dont le sujet est dépendant. On dit qu'ils présentent une tolérance croisée [2].

Les différentes actions des divers opioïdes sont représentées dans l'hippocampe, qui possède des récepteurs μ et δ et des enképhalines ainsi que des récepteurs κ et des dynorphines. Les enképhalines augmentent les réponses excitatrices des cellules pyramidales du CA1 de l'hippocampe en inhibant, au niveau présynaptique, les interneurones GABAergiques inhibiteurs. Elles facilitent ainsi la potentialisation à long terme (PLT), qui est absolument essentielle aux fonctions de l'apprentissage et de la mémoire. Par le même mécanisme, elles sont également épileptogènes. En revanche, les dynorphines inhibent la neurotransmission glutamatergique excitatrice au niveau de l'extrémité de la voie perforante du gyrus denté, dans l'hippocampe. Les dynorphines inhibent ainsi la PLT, l'apprentissage et l'épileptogenèse. Les opioïdes permettent donc un « réglage » très précis de l'excitabilité de l'hippocampe [35,35a].

Les actions opposées des récepteurs μ et κ s'observent également dans d'autres régions. Bien que les agonistes des récepteurs κ soient eux-mêmes des analgésiques faibles, ils inver-

sent les propriétés analgésiques des agonistes des récepteurs μ au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral. Les agonistes des récepteurs κ, qui n'ont aucun effet renforçant (et qui génèrent une dysphorie chez l'être humain), bloquent les effets renforçants de la morphine dans les modèles d'autoadministration et de conditionnement de préférence de place et suppriment la tolérance à la morphine [36].

## Opioïdes et contrôle de la douleur

Le contrôle de la douleur par les opioïdes comporte au moins deux éléments anatomiques et fonctionnels. Le premier est en rapport avec le seuil de perception de la douleur. Les β-endorphines, les enképhalines et les dynorphines sont toutes fortement concentrées dans la substance grise périaqueducale mésencéphalique, dont la stimulation électrique entraîne une analgésie inversée par la naloxone. L'analgésie survient également suite à l'injection de morphine dans cette zone. La substance grise périaqueducale mésencéphalique fait partie d'un système descendant dont la finalité est d'inhiber les impulsions nociceptives dans la corne dorsale de la moelle épinière. Il est presque certain qu'elle contribue aux effets analgésiques associés à l'administration d'un placebo, à l'acupuncture, à la stimulation nerveuse transcutanée, à la peur, ainsi qu'à d'autres sources de stress comme le combat, l'excitation sexuelle, la privation de nourriture ou les changements de température. Les effets analgésiques consécutifs à ces situations sont tous réversibles par l'action de la naloxone [11a,37,38]. Les voies descendantes responsables sont complexes sur les plans anatomique et pharmacologique, possèdent des relais dans le noyau raphé magnus médullaire et font intervenir la sérotonine, la norépinéphrine, la dopamine, l'acétylcholine, l'histamine, la somatostatine, l'hormone libérant la thyrotropine (TRH), la neurotensine et la cholécystokinine.

Le second élément du contrôle de la douleur implique une réponse psychologique. L'analgésie induite par la morphine dépend tout autant du soulagement de l'anxiété et de la tension qui accompagne la douleur que de l'élévation du seuil de perception de la douleur. Cette action met en jeu des structures limbiques ; dans les études d'imagerie fonctionnelle sur des volontaires sains à qui était appliquée une douleur continue, une libération d'agonistes endogènes du récepteur μ a été observée dans le thalamus, l'amygdale, l'insula et le cortex préfrontal [39]. La douleur ressentie est d'au moins deux types : phasique ou tonique. La douleur *phasique* (brusque, vive) est médiée par le faisceau spinothalamique latéral et est principalement relayée dans le cortex sensitif. La douleur *tonique* (persistante) est sous-tendue par un système plus médian et est pour majorité relayée dans les aires limbiques. Les opioïdes semblent avoir un effet sur la douleur tonique au niveau limbique plutôt que spinal. Il est intéressant de noter que bien que la douleur phasique soit fortement tolérante aux effets analgésiques des opioïdes, ce n'est pas du tout le cas de la douleur tonique [40].

## Renforcement et dépendance

Comme nous l'avons vu précédemment, les agonistes des récepteurs μ et δ sont autoadministrés directement dans l'ATV et l'Acc. C'est une preuve du rôle primordial du système de récompense mésocorticolimbique sur le renforcement positif des opioïdes. Ceux-ci augmentent la décharge des cellules dopaminergiques de l'ATV en inhibant les interneurones GABAergiques inhibiteurs locaux dans l'ATV. Le renforcement de l'autoadministration dans l'Acc est cependant indépendant des neurones dopaminergiques de l'ATV et semble entraîner des actions inhibitrices directes sur les neurones GABAergiques à projection au sein de l'Acc (voir le chapitre 2). Les antagonistes dopaminergiques $D_1$, $D_2$ et $D_1$-$D_2$ ne diminuent pas l'autoadministration d'héroïne chez le rat, et les lésions de l'Acc causées par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) [qui détruit de façon sélective les terminaisons nerveuses dopaminergiques] diminue l'autoadministration de cocaïne sans modifier l'autoadministration d'héroïne. De l'autre côté, les antagonistes $D_1$ dopaminergiques et les lésions de l'Acc causées par la 6-OHDA empêchent véritablement l'installation d'un conditionnement de préférence de place induit par l'héroïne. Il est possible que la

dopamine soit impliquée dans l'acquisition du comportement d'autoadministration des opioïdes, étant nécessaire à l'attribution d'un « caractère prépondérant » et à l'acquisition de réponses conditionnées, mais pas à la rétention du comportement d'autoadministration des opioïdes une fois que celui-ci est établi. Les rôles relatifs de l'écorce et du cœur de l'Acc sont tout aussi peu connus [41].

Le pallidum ventral (PV), considéré comme une région nécessaire à l'expression motrice du comportement de recherche généré par les aires limbiques (voir le chapitre 2), reçoit des projections GABAergiques et opioïdes en provenance de l'Acc, des projections glutamatergiques venant du cortex préfrontal et du noyau basolatéral de l'amygdale ainsi que des projections dopaminergiques venant de la substance noire et de l'ATV. La transmission des opioïdes dans l'ATV tend à atténuer les influences du GABA et de la dopamine tout en potentialisant l'efficacité du glutamate. L'effet global obtenu est une « diminution de l'influence du renforcement (ATV et l'Acc) dans la transduction de la cognition (cortex préfrontal) et des émotions (amygdale) dans le comportement » [42].

La récompense induite par les opioïdes a une vaste répartition anatomique. Par exemple, une injection locale d'un antagoniste opioïde dans le noyau du lit de la strie terminale et des lésions du noyau tegmental pédonculopontin du tronc cérébral réduisent tous deux la récompense obtenue par l'administration d'opioïdes [16,43].

Les agonistes des récepteurs κ diminuent les taux de dopamine extracellulaire dans l'Acc en activant les récepteurs κ au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques [44]. Comme d'autres drogues renforçantes, l'éthanol, la nicotine et le cannabis augmentent les taux de dopamine dans l'Acc. Ce phénomène peut être bloqué par la naloxone ou la naltrexone. Il apparaît donc que ce sont des systèmes opioïdes qui sous-tendent la récompense induite par un grand nombre de drogues [45-47].

Il n'existe aucun opioïde exogène ou endogène connu ayant des effets analgésiques puissants sans créer de dépendance physique (étonnamment, l'association de l'analgésie et du potentiel d'abus est également constatée avec plusieurs drogues non opioïdes, et notamment les anticholinergiques, les agonistes α2-adrénergiques, les agonistes dopaminergiques $D_2$, les cannabinoïdes et les antagonistes de l'adénosine [par exemple, la caféine] [48]). D'un autre côté, l'antagoniste $\mu_1$ naloxonazine réduit l'effet analgésique de la morphine chez les rats sans empêcher l'apparition d'une dépendance physique, et le naltrindole-5'-isothiocyanate, un antagoniste du récepteur $\delta_2$, diminue l'autoadministration d'héroïne mais pas l'antinociception [49]. Cette dissociation entre analgésie et dépendance physique a motivé la recherche d'agonistes plus sélectifs.

La recherche de la récompense et la dépendance physique sont également dissociables. Les rats s'autoadministrent la morphine directement dans l'ATV à intervalles trop longs pour générer des signes de dépendance physique [50] et, dans des modèles de préférence de place et d'autoadministration intraveineuse, ils présentent un comportement de recherche de l'héroïne plusieurs semaines après avoir reçu des doses trop petites pour entraîner une dépendance physique [51,52]. En revanche, l'injection chronique de méthionine-enképhaline, de β-endorphine ou de morphine dans la substance grise périaqueducale de rongeurs provoque des signes de dépendance physique suite à une compétition avec la naloxone, ce qui n'est pas le cas lors de l'injection dans l'ATV [28,50]. Les animaux ne s'autoadministrent pas la morphine dans la substance grise périaqueducale et les opioïdes qui y sont injectés de façon passive inhibent la récompense plus qu'ils ne la facilitent [7]. Des souris KO déficientes en récepteurs dopaminergiques $D_2$ ne développent pas de réponses renforçantes aux opioïdes alors qu'elles présentent tous les signes d'une dépendance physique : les mécanismes dopaminergiques interviennent donc dans la récompense induite par les opioïdes tandis que la dépendance physique est contrôlée par des mécanismes non dopaminergiques [53,54]. Il est bien évident que le désir de soulager les symptômes du sevrage peut contribuer au comportement de recherche de drogue, mais les rôles relatifs de la récom-

pense et de l'abstinence font l'objet d'un débat, qu'il s'agisse des opioïdes ou d'autres drogues [55].

Peut-il y avoir une dépendance physique aux endorphines endogènes ? C'est en tout cas ce que suggère la capacité de la naloxone à déclencher un sevrage caractéristique des opioïdes chez des souris soumises à un stress physique [56]. Chez l'humain, l'exercice physique intense entraîne une hausse des taux plasmatiques de β-endorphine [38]. Un enfant souffrant d'apnée récurrente et ayant une élévation des β-endorphines dans le LCR présentait les signes d'un sevrage des opioïdes suite à un traitement par la naltrexone [57].

Les comportements de recherche de drogue, de tolérance ou de dépendance physique sont-ils associés à des modifications de la concentration des endorphines ou alors du nombre ou de la sensibilité des récepteurs opioïdes ? L'administration chronique, mais pas aiguë, d'agonistes des récepteurs μ entraîne une régulation à la baisse des récepteurs μ, et l'antagoniste opioïde non spécifique naltrexone génère une régulation à la hausse des systèmes opioïdes [38]. Les rats soumis à une administration chronique de morphine ont des taux accrus d'enképhalinase dans le cerveau et des taux atténués de β-endorphine et d'enképhalines dans l'hypophyse et le cerveau [58]. Les taux plasmatiques de β-endorphine sont plus faibles chez les individus dépendants de l'héroïne et augmentent lors du sevrage [59]. Chez ces personnes, les β-endorphines du LCR augmentent également pendant le sevrage et les taux de méthionine-enképhaline du LCR augmentent si le sevrage est accompagné de séances d'acupuncture [60]. Le rythme circadien de sécrétion des peptides dérivés de la proopiomélanocortine, de l'ACTH, de la β-lipotropine et des β-endorphines est anormal chez les consommateurs d'héroïne [61]. Les taux d'endorphine dans le LCR sont anormalement élevés chez les humains soumis à une administration à long terme de méthadone et les consommateurs d'héroïne, chez qui ces taux sont très variables, ont tendance à avoir une réponse plus forte à un traitement de maintenance par la méthadone lorsque les taux en prétraitement sont anormalement bas ou élevés [62]. Bien que ces observations impliquent que des perturbations des endorphines ou de leurs récepteurs contribuent aux symptômes et aux signes qui se manifestent chez les utilisateurs des opioïdes, elles présentent rarement un tableau cohérent.

## Interactions avec d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs

Parmi les autres systèmes influencés par les opioïdes se trouvent ceux de la norépinéphrine, de la sérotonine, de l'acétylcholine, de l'adénosine, du glutamate, du GABA, de l'oxyde nitrique et de la cholécystokinine (tableau 3.5) [63-67]. Comme très souvent sur ce sujet, les études sont contradictoires. Une attention toute particulière a été portée sur la norépinéphrine. Les neurones du locus cœruleus contiennent de fortes concentrations de récepteurs opioïdes et déchargent en réponse aux stimulus douloureux, un effet bloqué par les opioïdes exo- ou endogènes. Les cellules du locus cœruleus possèdent également des récepteurs de la norépinéphrine et les agonistes α2-adrénergiques du type clonidine diminuent la décharge cellulaire. La naloxone inverse l'effet dépresseur des opioïdes mais pas celui de la clonidine ; le piperoxan, un antagoniste α2-adrénergique, inverse l'inhibition induite par la clonidine et provoque, chez les primates non humains, un comportement proche de l'abstinence des opioïdes et imputable à l'hyperactivité noradrénergique. Des effets similaires suivent l'électrostimulation du locus cœruleus et peuvent être inversés avec les opioïdes ou la clonidine. Un phénomène de tolérance s'installe lors de la suppression des neurones du locus cœruleus par les opioïdes exogènes [67]. Chez l'être humain, la clonidine provoque une analgésie, un myosis, une sédation et une dépression respiratoire, et l'arrêt brusque de la consommation génère des symptômes ressemblant à ceux constatés lors du sevrage des opioïdes, avec une augmentation des taux plasmatiques de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG). En outre, la clonidine allège les symptômes de la privation et diminue les taux de MHPG, augmentés suite au sevrage des opioïdes chez l'humain [68]. Le rat et le

**Tableau 3.5.** Interactions des opioïdes avec les systèmes de neurotransmetteurs et de signalisation non dopaminergiques

| |
|---|
| **Norépinéphrine** |
| La clonidine réduit les symptômes du sevrage des opioïdes et produit des symptômes similaires lorsque l'administration est interrompue |
| Les animaux s'autoadministrent la clonidine |
| **Sérotonine** |
| La sérotonine accélère l'installation de la tolérance à la morphine |
| La destruction chimique des neurones sérotoninergiques diminue la tolérance à la morphine et atténue les signes de la dépendance |
| **Acétylcholine** |
| Le sevrage des opioïdes chez le rat dépendant est accentué par les agonistes cholinergiques et allégé par les antagonistes |
| Chez le chien non dépendant des opioïdes, l'injection de carbachol dans la substance grise périaqueducale du mésencéphale entraîne l'apparition de signes indissociables du sevrage des opioïdes |
| **Adénosine** |
| L'adénosine et toutes les substances qui agissent sur le récepteur $A_1$ de l'adénosine suppriment in vitro les contractions de l'iléon de cobayes dépendants aux opioïdes provoquées par le sevrage déclenché par la naloxone et, in vivo, les signes du sevrage de la morphine |
| Les alkylxanthines (théophylline, caféine), qui bloquent le fonctionnement de l'adénosine, antagonisent l'analgésie de la morphine et déclenchent l'apparition de signes indicatifs d'un sevrage des opioïdes |
| **Glutamate** |
| Le MK-801, qui antagonise les récepteurs au *N*-méthyle-D-aspartate (NMDA), atténue chez le rat l'installation de la tolérance aux effets analgésiques de la morphine ainsi que la dépendance physique à la morphine |
| L'injection directe de glutamate dans le locus cœruleus déclenche le sevrage chez le rat dépendant de la morphine |
| L'injection de CNQX, un antagoniste non NMDA, dans le locus cœruleus ou l'amygdale atténue le sevrage déclenché par la naloxone |
| L'acamprosate, qui antagonise les récepteurs NMDA, supprime la sensibilisation induite par la morphine de l'activité locomotrice |
| **Cannabinoïdes** |
| Les antagonistes du récepteur $CB_1$ ou l'élimination du récepteur $CB_2$ empêchent l'acquisition du comportement d'autoadministration de la morphine |
| **Acide γ-aminobutyrique (GABA)** |
| Les agonistes des récepteurs μ inhibent les neurones GABAergiques dans l'ATV |
| Les benzodiazépines atténuent la tolérance à l'analgésie de la morphine et suppriment les signes du sevrage déclenché par la naloxone chez les animaux dépendant de la morphine |
| **Oxyde nitrique** |
| Les inhibiteurs de la NO synthase (NOS) atténuent l'installation de la tolérance à la morphine |
| L'administration chronique des agonistes des récepteurs μ et κ augmente l'activité NOS |
| **Hormone libérant la thyrotropine (TRH)** |
| La TRH antagonise les effets sédatifs et hypothermiques, mais pas analgésiques, de la morphine. Elle prévient le développement de la tolérance à l'analgésie de la morphine et inhibe le sevrage déclenché par la naloxone |
| **Peptide dérivé du gène de la calcitonine α (αCGRP)** |
| Les souris KO (–/–) pour le αCGRP présentent une diminution significative des signes du sevrage de l'héroïne |
| **Substance P** |
| La récompense induite par la morphine et la dépendance physique à la morphine diminuent chez les souris KO pour le récepteur de la substance P |
| **Cholécystokinine** |
| L'effet analgésique de la morphine appliqué à la moelle épinière du rat est neutralisé par la libération de cholécystokinine, un neuropeptide, dans la moelle épinière ; cet effet antianalgésique pourrait jouer un rôle dans la tolérance aux opioïdes |
| L'administration chronique de morphine régule à la hausse les récepteurs à cholécystokinine situés dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus |
| Un antagoniste de la cholécystokinine réduit les signes du sevrage chez le rat dépendant de la morphine |

singe s'autoadministrent la clonidine [69,70]. Rien ne permet cependant d'affirmer avec certitude que ces observations signifient que le locus cœruleus est le substrat principal des signes de sevrage des opioïdes. L'excitabilité des neurones de la substance grise périaqueducale induite par le sevrage est également atténuée par les agonistes α2-adrénergiques [71], et l'activation des récepteurs β du noyau du lit de la strie terminale, recevant des projections adrénergiques en provenance de la moelle du tronc cérébral plutôt que du locus cœruleus, est nécessaire pour l'expression des signes de sevrage des opioïdes [72].

Le grand nombre de récepteurs 5HT complique les interactions des opioïdes avec la sérotonine (5HT). Chez le rat, l'inhibiteur de la recapture de 5HT, la dexfenfluramine, supprime l'autoadministration de l'héroïne ; les sous-types de récepteur impliqués sont probablement les $5HT_1$ ou $5HT_2$ [10,73]. La ritansérine, un antagoniste $5HT_2$, atténue cependant le conditionnement de préférence de place induit par la morphine, de même que l'ondansétron, un antagoniste du récepteur $5HT_3$ [10]. La morphine augmente la libération de 5HT dans l'Acc ; le mécanisme en est probablement l'inhibition des neurones GABAergiques inhibiteurs dans le noyau raphé dorsal du tronc cérébral [74].

## Opioïdes et signalisation intracellulaire

Quels que soient les effets des opioïdes sur la dopamine et d'autres neurotransmetteurs, ils sont indirects et n'expliquent pas la totalité du fonctionnement des opioïdes. Ceux-ci induisent une hyperpolarisation membranaire et une inhibition neuronale [75]. Les récepteurs opioïdes font partie de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G [10,76]. Les opioïdes, agissant à travers les protéines membranaires $G_i/G_o$, diminuent la production d'adénylyl cyclase et d'AMPc. Leurs effets inhibiteurs sur l'excitabilité neuronale sont certainement le résultat de l'inhibition des conductances calciques excitatrices et de la facilitation des courants potassiques inhibiteurs à rectification entrante. Ils ont également une fonction de régulation des protéines kinases activées par un mitogène (MAP kinases), conforme à leur rôle sur la croissance et la différenciation ainsi que sur la réponse immunitaire. Néanmoins, les actions des opioïdes ne sont évidemment pas simples. Il existe au moins neuf isoformes d'adénylyl cyclase et les opioïdes, en fonction du protocole expérimental, peuvent en stimuler certains au lieu de les inhiber. De la même manière, dans certaines conditions, les agonistes des récepteurs κ vont stimuler les canaux calciques de type L au lieu de les inhiber [29]. Les récepteurs μ, δ et κ agissent malgré tout de façon globalement similaire au niveau moléculaire : ils diminuent la production d'adénylyl cyclase et d'AMPc, ils inhibent les courants calciques et facilitent les courants potassiques. Les effets des agonistes des récepteurs μ, δ et κ s'opposent car dans les régions du cerveau où ils coexistent, ils agissent sur différents types de neurones. Par exemple, il est possible que les récepteurs μ atténuent la neurotransmission GABAergique inhibitrice et que les récepteurs κ atténuent la neurotransmission glutamatergique excitatrice [36].

Dans les cultures de cellules de neuroblastomes/gliomes possédant des récepteurs opioïdes, la tolérance s'installe suite à la réduction des taux d'adénylyl cyclase induite par les opioïdes, et une augmentation rebond des taux d'AMPc dépassant les taux mesurés avant administration de la drogue est constatée lors du sevrage [77]. L'injection de toxine pertussique, qui a pour propriété d'inactiver les protéines $G_i$ et $G_o$, dans l'ATV ou l'Acc antagonise l'autoadministration de morphine [78]. La désensibilisation et la régulation à la baisse des récepteurs induites par un agoniste sont la conséquence d'une phosphorylation des récepteurs induite par un agoniste. La β-arrestine entre alors en compétition avec la protéine G pour se lier au récepteur phosphorylé. Le couple β-arrestine-récepteur peut ensuite être internalisé, déphosphorylé et recyclé dans la membrane [29,79-81].

Les gènes des récepteurs sont régulés par l'activation de facteurs de transcription comme la protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMP cyclique (CREB). Des études sur des souris font intervenir la protéine

**Tableau 3.6.** Localisation chromosomique des gènes du système opioïde humain

| | Gène | Emplacement |
|---|---|---|
| Récepteur μ opioïde | | 6q24-25 |
| Récepteur δ opioïde | *8q11.2* | |
| Récepteur κ opioïde | | 1p34.3-36.1 |
| Proopio-mélanocortine | *2p23.3* | |
| Enképhaline | | 8q23-q24 |
| Dynorphine | *20p12-pter* | |

*Source :* Laforge KS, et al. Eur J Pharmacol 2000 ; 410 : 249.

CREB dans la tolérance et la dépendance physique ; lorsque le gène codant pour la protéine CREB mute, les signes du sevrage de la morphine sont considérablement atténués [82]. Les souris KO déficientes en β-arrestine-2 (qui se lie aux récepteurs couplés à la protéine G après qu'ils ont été phosphorylés) ne développent pas de tolérance aux effets analgésiques de la morphine bien qu'elles présentent malgré tout une dépendance physique [83].

## Génétique

Des études réalisées sur des jumeaux montrent que l'héritabilité de l'utilisation d'héroïne est de 0,54, mais qu'elle ne partage pas les facteurs de vulnérabilité génétique des autres drogues à risque d'abus [87]. Des souches pures de souris présentent des différences importantes de sensibilité et de préférence pour la morphine [88]. La base moléculaire de ces influences génétiques est inconnue.

Les gènes codant pour les récepteurs et ligands principaux des opioïdes ont été identifiés et clonés (tableau 3.6) . Pour chacun d'entre eux, différents polymorphismes ont été repérés et des corrélations ont été recherchées entre des polymorphismes particuliers et des propriétés pharmacologiques. Par exemple, un polymorphisme du gène codant pour le récepteur μ est associé à une augmentation par trois de ses liaisons avec la β-endorphine. Des études ont également tenté de corréler ces polymorphismes à la probabilité de l'addiction aux opioïdes. Ainsi, plusieurs études ont découvert une association entre des allèles spécifiques du gène du récepteur μ et la dépendance aux opioïdes (de même que la dépendance à l'éthanol et à d'autres drogues). La plupart de ces découvertes sont cependant contradictoires ou négatives [89]. Les études réalisées chez l'homme et chez l'animal ne sont pas non plus parvenues à impliquer les altérations des récepteurs ou transporteurs dopaminergiques, des récepteurs ou transporteurs sérotoninergiques, des récepteurs GABAergiques ou des récepteurs cannabinoïdes [90]. Dans une étude, l'allèle TaqIA(1) du récepteur $D_2$ de la dopamine, dont l'association avec l'alcoolisme et d'autres comportements addictifs ne fait pas l'unanimité chez les spécialistes, est associé chez les personnes dépendantes de l'héroïne à une mauvaise réponse au traitement de maintien à la méthadone [91]. Une association a également été décrite entre l'addiction à l'héroïne et un polymorphisme particulier du gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) [92].

Une enzyme du cytochrome, la CYP2D6, est nécessaire à la transformation de codéine, d'oxycodone et d'hydrocodone en morphine, oxymorphone et hydromorphone, et des individus homozygotes ou hétérozygotes pour les allèles défectueux de ce gène ont une réponse moindre à ces analgésiques. Il est également possible qu'ils soient moins à risque de devenir dépendants de ces opioïdes oraux [93].

## Contexte historique et épidémiologie

Le pavot est cultivé depuis plus de 6000 ans pour les opioïdes qu'il contient. Apparu dans

l'art assyrien et égyptien ancien, il était utilisé pour ses vertus analgésiques. Nous ne savons cependant pas si cette utilisation initiale était également récréative [5,94]. Au v^e^ siècle avant notre ère, Hérodote, alors qu'il rendait visite aux Massagètes au nord de la mer Caspienne, décrit leur coutume de faire brûler des têtes de pavot pour en inhaler la fumée dans le but d'induire l'euphorie [95]. L'opium a été importé en Europe par les croisés, et son utilisation s'est répandue au milieu du xvi^e^ siècle ; on dit que c'est Paracelse qui mit au point le laudanum (une teinture d'opium contenant souvent d'autres composants tels que le safran, le clou de girofle ou la cannelle), et les médecins du xviii^e^ siècle en avaient détecté le potentiel de dépendance [1,96]. Dès le xix^e^ siècle, l'opium était populaire dans de nombreux pays pour ses propriétés euphorisantes [97,98]. En 1839, les Britanniques entamèrent une campagne militaire contre la Chine, la « guerre de l'opium », afin de préserver le commerce fructueux de l'opium, et à la même époque, en Europe, le laudanum était librement accessible. Certains de ses consommateurs ont été célébrés : Thomas de Quincey et Samuel Taylor Coleridge (ces « mangeurs d'opium », comme ils se qualifiaient eux-mêmes, étaient en fait des « buveurs d'opium »).

C'est pendant et après la guerre de Sécession que l'utilisation des opioïdes s'est répandue aux États-Unis. La morphine était disponible avec ou sans ordonnance et l'opium entrait dans la composition de produits médicaux en vente libre tels que Dover's Powder®, Godfrey's Cordial®, Darby's Carminative® et Mrs Winslow's Soothing Syrup®. L'invention de la seringue hypodermique conduisit à la mise au point de morphine injectable, permettant d'obtenir des effets plus rapides et plus intenses qu'avec tous les autres types de préparation orale. L'opium continuait d'être importé légalement, la morphine légalement fabriquée à partir de l'opium et les pavots à opium légalement cultivés [99]. Le nombre d'Américains dépendants des opioïdes à la fin de xix^e^ siècle n'est pas établi avec certitude : les estimations vont de 200 000 à plus de 1 million de personnes (soit 4 % de la population). La majorité de ces consommateurs était des femmes blanches, appartenant à la classe moyenne et qui prenaient l'opium soit dans des médicaments brevetés, soit sous la forme de morphine injectable [100] (une explication possible de cette population de consommateurs à majorité féminine est que les femmes n'étaient pas admises dans les *saloons*). Dans les années 1890, l'héroïne fut proposée comme une alternative opioïde « non addictive » pour traiter la dépendance à la morphine et comme antitussif en vente libre [101,102].

Un toxicomane notable de cette époque était le chirurgien William Halsted, qui « soigna » son addiction aliénante à la cocaïne en substituant à cette dernière de la morphine ; avec une administration quotidienne de 180 mg, il parvint à maintenir une activité professionnelle productive et à rester mentalement et physiquement sain aux yeux de ses collègues et amis pendant plus de 30 ans [103]. À cette époque, il était très courant d'essayer de convertir les alcooliques à la morphine.

Les premières étapes vers une prohibition des opioïdes aux États-Unis ont été motivées par des raisons raciales : les ouvriers immigrés chinois avaient apporté avec eux leur coutume de fumer l'opium dans leurs établissements, et de nombreuses localités, pendant les années 1880, ont interdit ces établissements et ont limité les préparations d'opium à inhaler. Le résultat fut un report à grande échelle de la consommation sur la morphine [99]. En 1914, le Harrison Narcotics Act restreignit le droit des médecins à prescrire des opioïdes aux personnes dépendantes, interdit leur vente pour un usage autre que médical et réglementa leur fabrication et mise en vente. Déterminer si cette loi a permis de réduire l'addiction aux opioïdes dépend des chiffres que l'on retient pour le nombre de personnes dépendantes avant qu'elle soit votée. En 1918, le nombre d'Américains dépendants de l'opium était estimé à 238 000. Au moins 12 000 d'entre eux recevaient quotidiennement et en toute légalité de la morphine dans des centres médicaux mis en place par les services de santé locaux. Néanmoins, en 1924, le ministère des Finances américain décida de fermer ces établissements, et, à la

suite de cette mesure, l'addiction aux opioïdes fut considérée comme un acte criminel [104] (en 1952, la Cour suprême des États-Unis jugea qu'une peine d'emprisonnement pour le seul fait d'être dépendant était une « punition cruelle et inhabituelle » et de ce fait inconstitutionnelle ; l'« achat » et la « possession » étaient toujours passibles d'une peine de prison, et il était ainsi difficile de devenir dépendant des opioïdes illicites sans enfreindre la loi [99]).

Dans les années trente, la plupart des personnes abusant des opioïdes fumaient l'opium. Seuls 13 % d'entre elles s'injectaient de l'héroïne et 17 % seulement de ces personnes étaient des Noirs [105]. Après la Seconde Guerre mondiale, une épidémie de consommation d'héroïne s'est répandue dans les communautés noires, par exemple à Chicago dans les années quarante, et touchait en grande majorité des adolescents non délinquants. Pendant les années cinquante, le nombre de décès liés à l'héroïne a augmenté de façon constante dans la ville de New York, passant de 50 décès en 1950 à 311 en 1961, et c'est au sein de la minorité noire que plus de la moitié des décès ont eu lieu. Au milieu des années soixante, l'usage d'opioïdes dans les minorités s'est répandu, et plus particulièrement parmi les jeunes hommes sans travail ayant eu une activité criminelle avant de consommer des drogues. En 1972, on estimait le nombre d'héroïnomanes aux États-Unis à plus de 600 000, dont plus de la moitié vivaient dans la ville de New York [106]. À la fin des années quatre-vingt, une étude estimait que plus de 2 millions d'Américains avaient consommé au moins une fois de l'héroïne, parmi lesquels 1,3 % d'adolescents en classe de terminale [107,108].

Au début des années soixante-dix, lorsque la Turquie décida de diminuer sa production d'opium (estimée à environ 80 t en 1960), la pureté de l'héroïne que l'on pouvait se procurer dans la rue était en moyenne de 3 à 5 %. Quelques années plus tard, avec l'augmentation de la production d'opium en Iran, en Afghanistan et au Pakistan, l'héroïne qui circulait dans les rues de New York était pure à 17 % [109]. Pendant cette même période, de l'héroïne très pure (*China White* ou « blanche de Chine », *China Cat*) était également importée du triangle d'or en Asie du Sud-Est (à la jonction des frontières de la Thaïlande, du Laos et de la Birmanie). Dans la ville de New York, en 1991, la pureté de l'héroïne dans la rue était généralement de 40 à 45 % et son prix avait considérablement baissé [110]. Au milieu des années quatre-vingt-dix, l'héroïne importée du Moyen-Orient et de l'Asie du Sud-Est a été remplacée par l'importation d'une héroïne encore plus puissante, provenant d'Amérique du Sud et du Mexique [111,112]. Pendant les années quatre-vingt-dix, alors que le prix de l'héroïne achetée dans les rues baissait de 220 000 dollars à 60 000 dollars par kilo, le nombre de consommateurs réguliers aux États-Unis passait de 600 000 à près de 1 million de personnes. Dès 2003, la majeure partie de l'héroïne vendue à l'est du Mississippi était de la *Colombian white*, (« blanche colombienne »), d'une pureté excédant souvent 90 %. En revanche, l'héroïne circulant à l'ouest du Mississippi était principalement de la *Mexican brown*, habituellement moins pure (et appelée *black tar*, « goudron noir », ou *Mexican mud* lorsqu'elle est de mauvaise qualité). Le marché américain de l'héroïne se divise grossièrement en trois régions contrôlées chacune par une ethnie différente : les Mexicains, au sud de la Californie, les Nigériens, basés à Chicago, et les Dominicains (servant de façade aux Colombiens) à New York. Des gangs chinois de petite taille sont encore en activité à New York et à San Francisco [113,114].

Ces transferts économiques ont été accompagnés de modifications des habitudes de consommation [115]. Les utilisateurs les plus âgés, habitant les centres-villes, ont arrêté de s'injecter l'héroïne et préfèrent la priser ou la fumer [116]. Parallèlement, l'usage d'héroïne est devenu une véritable épidémie parmi la classe moyenne des banlieues et les communautés rurales, et la proportion d'utilisateurs par injection augmente de façon constante [117,118]. La multiplication par deux du nombre de consommateurs d'héroïne au cours de la décennie 1990 concerne principalement les jeunes adultes et les adolescents [119].

En 1998, sur 198 000 écoliers de la cinquième à la terminale, à Long Island aux États-Unis, ayant répondu à une enquête, 3,5 % ont admis consommer de l'héroïne et 1 % étaient de gros consommateurs réguliers [120]. Selon l'enquête fédérale National Household Survey on Drug Abuse, le nombre de jeunes de 18 à 25 ans ayant consommé de l'héroïne au cours du mois précédent est passé de 26 000 en 2000 à 67 000 en 2001 [114]. Les décès par surdosage ont augmenté de façon similaire [121,122].

En 1996, le coût de l'addiction à l'héroïne aux États-Unis était estimé à 21,9 milliards de dollars (perte de productivité : 11,5 milliards de dollars ; activités criminelles : 5,2 milliards de dollars ; soins médicaux : 5 milliards de dollars ; aide sociale : 0,1 milliard de dollars) [123].

Une reprise de l'utilisation d'héroïne a également frappé l'Europe dans les années quatre-vingt-dix, avec l'Afghanistan pour fournisseur principal [124]. En 2000, sous le régime taliban, la culture du pavot a été interdite dans ce pays et pendant toute l'année qui a suivi cette interdiction, la production d'opium afghan est tombée de plus de 4000 t (70 % de tout l'opium produit dans le monde) à 82 tonnes (provenant en majorité de pavots cultivés dans la partie du pays sous le contrôle de l'Alliance du Nord) [125]. Néanmoins, ni le traitement ni le trafic n'étaient interdits, et ainsi de larges stocks de réserve ont permis de maintenir les prix de l'héroïne à un niveau stable en Grande-Bretagne, en Allemagne et dans d'autres pays européens. Bien qu'une interdiction de cultiver et de traiter le pavot ainsi que d'en faire le trafic ait été instaurée en 2002 par le gouvernement afghan ayant succédé aux talibans, il s'est avéré impossible de la faire respecter [126]. Dès 2003, la production d'opium dans ce pays avait été multipliée par 19 et représentait la principale source d'héroïne au monde [126a].

Les tentatives des gouvernements des États-Unis de faire cesser l'utilisation de l'héroïne en court-circuitant l'approvisionnement en opium venant de l'étranger se justifient par le fait que la quantité d'héroïne entrant tous les ans aux États-Unis ne représente que 2 % de la production mondiale d'opium, une quantité ne nécessitant pas plus de 40 $km^2$ de culture de pavot [104]. Des pays comme la Birmanie et l'Afghanistan produisent plusieurs fois la quantité nécessaire à l'ensemble du marché américain de l'héroïne. Le procédé de fabrication de l'héroïne est très simple et seule une faible proportion de l'héroïne arrivant illégalement aux États-Unis est saisie [127].

On oublie trop souvent que la majorité des utilisateurs d'héroïne n'ont pas une consommation quotidienne. La plupart en font l'expérience pendant quelques mois avant qu'une dépendance nette ne s'installe et interrompent leur consommation à plusieurs reprises – parfois pendant plus de 1 an – après être devenus physiquement dépendants [128,129]. La compétition avec la naloxone révèle que de nombreux candidats aux programmes de maintenance par la méthadone ne dépendent pas physiquement des opioïdes [130]. En fait, on estime que la prévalence américaine des consommateurs ayant une consommation intermittente ou « contrôlée » d'héroïne (appelés *chippers* ou *joy poppers* aux États-Unis) est de 4 millions [131]. Contrairement aux consommateurs abusifs de psychostimulants, qui se « consument » souvent et arrêtent tout usage au terme de plusieurs années, les consommateurs d'héroïne sont plus susceptibles d'avoir un rythme de consommation stable sur plusieurs années. Dans une étude de suivi réalisée chez des héroïnomanes de sexe masculin ayant reçu un traitement obligatoire par drogue 33 ans auparavant, 40,5 % signalaient un usage d'héroïne au cours de l'année précédente [132]. La relation existant entre usage d'opioïdes et crime est complexe, bien qu'il soit établi que les taux de criminalité urbaine augmentent parallèlement au prix de l'héroïne dans la rue [133,134]. Les héroïnomanes vivant en centre-ville commettent quotidiennement des délits (autres que le trafic ou l'utilisation de drogue), principalement des vols, des falsifications de chèques ou de la prostitution. Cependant, l'activité criminelle précède souvent l'usage d'héroïne [135], et les crimes violents liés à la drogue, y compris les homicides, impliquent fréquemment des utilisateurs et des revendeurs (*dealers*) [106,128].

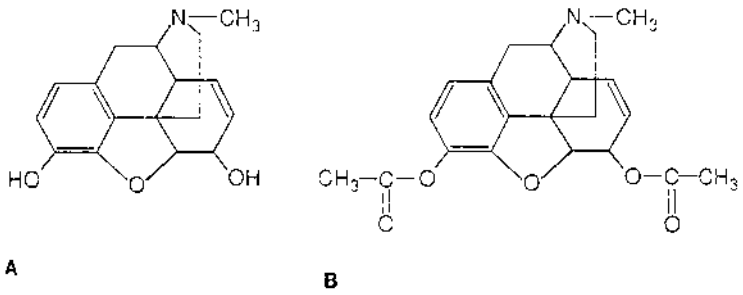



**Figure 3.1.** Morphine (a) et héroïne (b).

## Préparations

L'héroïne (diacétylmorphine) traverse la barrière hématoencéphalique plus rapidement que ne le fait la morphine, puis est métabolisée en 6-acétylmorphine (qui agit comme les opioïdes) et en morphine. Trois milligrammes d'héroïne sont équivalents à 10 mg de morphine (figure 3.1) [1]. Les utilisateurs expérimentés ne savent pas faire la différence entre l'héroïne et la morphine lorsqu'elles sont administrées par voie sous-cutanée, mais reconnaissent souvent ces substances lorsqu'elles sont injectées [136]. Néanmoins, nous ne savons pas encore si la rapidité des effets de l'héroïne augmente le risque de dépendance qu'elle induit (cette éventualité, ainsi que l'efficacité, les effets indésirables et la possibilité de détournement de la substance, est importante dans le débat sur les avantages comparatifs de l'héroïne et de la morphine dans le cadre du traitement de la douleur cancéreuse [137] ; d'autres données compliquent davantage la tâche : il est apparu que chez le rat, l'héroïne et le 6-acétylmorphine induisent une récompense plus grande que la morphine [138], et chez la souris et le rat, l'héroïne possède des récepteurs spécifiques directs dans le SNC, contrairement à la morphine [139]).

Les principaux métabolites de la morphine sont la morphine-3-glucoronide (M3G) et la M6G. Suite à l'administration d'une faible dose de morphine (entre 3 et 12 mg), la présence de morphine est détectable dans les urines pendant 1–1,5 j [139a]. La M6G est un agoniste du récepteur μ et contribue certainement à l'analgésie et à la dépression respiratoire. Chez l'animal, la M3G antagonise l'analgésie et la dépression respiratoire induites par la morphine ; il est donc tout à fait possible qu'elle intervienne dans l'installation de la tolérance. Les études chez l'homme et l'animal indiquent que la M3G pourrait être responsable de l'hyperalgésie/allodynie et des crises convulsives/myoclonie non médiées par les opioïdes observées après l'administration de fortes doses de morphine ou d'héroïne [140].

L'héroïne illicite – « cheval », « héro », « blanche » (héroïne de bonne qualité), « bombe », *brown*, « chinoise », « poudre », « fée blanche », « H », « limonade » (héroïne de mauvaise qualité), « meumeu », « rabla », « dré », « drepou » – était traditionnellement vendue dans des enveloppes en papier cristal (« képa ») contenant environ 90 mg de poudre blanche, dont la concentration en héroïne pouvait aller de 0 à plus de 90 % (jusqu'à la fin des années quatre-vingt, la plupart des « képas » contenaient entre 5 et 10 mg d'héroïne). Les échantillons recueillis à New York contiennent souvent de la quinine, à l'origine ajoutée dans les années trente pour ses propriétés antipaludiques et dont l'utilisation a été maintenue du fait de ses effets vasodilatateurs, qui sont assimilés par certains consommateurs à une accentuation du *high* et qui, du point de vue du revendeur, permet par son goût acide de masquer la véritable quantité d'héroïne [141] (sur la côte ouest des États-Unis, la présence de quinine n'est pas systématique dans les préparations

d'héroïne). Parmi les autres adultérants pharmacologiquement actifs, on trouve de façon variable : diazépam, lidocaïne, procaïne, éphédrine, théophylline, caféine, diphénhydramine, thioridazine, tripolidine, phénylpropanolanine, thiamine, nicotinamide, aminopyrine, acétaminophène, hydroxyzine, amitriptyline, méthylparaben, aspirine et strychnine. Certains adultérants inertes sont également adjoints aux préparations d'héroïne : mannitol, amidon, lactose, cellulose, chlorure de sodium et dextrose ; de la poudre de curry et des produits ménagers de type Cif® ou Ajax® ont même été retrouvés dans certains cas [115,142,143]. L'augmentation rapide du nombre de consommateurs d'héroïne aux États-Unis et en Europe a eu pour conséquence une diversification de la « clientèle », dont font désormais partie des salariés travaillant en ville, des adolescents des quartiers aisés et des résidents du centre-ville. La réponse des trafiquants a été de proposer une offre ciblée en commercialisant des flacons (ou, pour l'injection, des capsules de gel) comportant des codes de couleur pour indiquer la quantité, la pureté et le prix du produit vendu [113].

Après avoir été versée dans une capsule de bouteille ou une cuillère puis dissoute dans de l'eau non stérile et chauffée avec une allumette, l'héroïne est aspirée à l'aide d'une pipette ou d'une seringue à travers un morceau de coton (dont les utilisateurs pensent qu'il permet de filtrer les impuretés) puis injectée par voie intraveineuse (*mainlining*) ou sous-cutanée (*skinpopping*). Les consommateurs qui fument ou sniffent (prisent) l'héroïne présentent un risque moins important de devenir des utilisateurs quotidiens compulsifs que les utilisateurs de drogues injectables, bien que certains puissent devenir fortement dépendants sans même s'injecter la substance [144,145]. Un autre avantage de ce type de consommation est la quasi-impossibilité d'être victime d'un surdosage. (À l'échelle mondiale, un nombre croissant de consommateurs « chassent le dragon » : ils placent la drogue sur du papier aluminium et la chauffent par-dessous ; la vapeur ainsi produite est chassée et inhalée à l'aide d'une paille ou d'un tube [146]. La popularité de cette technique semble être la conséquence de l'émergence d'une héroïne « brune » impure, difficile à dissoudre pour être injectée [147,148].)

L'opium peut aussi être consommé sous forme de latex séché, qui est prisé ou fumé, et sous forme de thé fabriqué à partir d'opium ou de graines de pavot [149]. L'opium, qui ne peut être injecté, est fumé ou mangé depuis des millénaires en Chine, en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien. Toutes les tentatives faites par les gouvernements de ces pays pour éradiquer l'utilisation d'opium se sont soldées par une substitution massive de l'opium par l'héroïne et une propagation rapide du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'augmentation de l'intérêt pour l'opium en Amérique du Nord est associée aux réfugiés asiatiques, et en particulier laotiens [150].

Une pratique consiste également à inhaler de la fumée puis à l'insuffler dans la bouche d'une autre personne (« soufflette ») [151].

## Effets aigus

### Effets produits aux doses prévues

L'héroïne et la morphine entraînent une somnolence, des difficultés à se concentrer et une euphorie, bien qu'elles provoquent parfois la peur ou l'anxiété, surtout chez les sujets non dépendants et ne souffrant d'aucune douleur (tableau 3.7) [des effets psychotomimétiques et des hallucinations visuelles peuvent se produire après l'administration de morphine ou d'héroïne, mais ils sont plus souvent associés aux agonistes-antagonistes tels que la pentazocine (152)]. L'effet analgésique se fait davantage ressentir en cas de fortes douleurs que de légère gêne ; le seuil de perception de la douleur et la capacité à tolérer la douleur augmentent tous deux. Des nausées et vomissements surviennent moins souvent chez le sujet dépendant que chez le consommateur naïf, mais peuvent s'avérer graves chez les utilisateurs quotidiens qui ne voient pas cela comme une gêne, mais plutôt comme une « bonne maladie » [153]. Le myosis peut être tellement marqué (« tête d'épingle ») que le réflexe pupillaire – qui n'est pas interrompu

**Tableau 3.7.** Effets aigus de l'héroïne

| |
|---|
| « Montée » |
| Euphorie ou dysphorie |
| Somnolence, action de « piquer du nez » |
| Analgésie |
| Nausées et vomissements |
| Myosis |
| Sécheresse buccale |
| Prurit |
| Sueurs |
| Suppression du réflexe de toux |
| Dépression respiratoire |
| Hypothermie |
| Hypotension orthostatique |
| Constipation |
| Spasmes de la voie biliaire |
| Diminution de la sécrétion d'acide gastrique |
| Rétention urinaire |
| Suppression de la phase de sommeil à mouvement oculaire |

par les opioïdes – est difficilement détectable (le myosis induit par les opioïdes est généralement attribué à une désinhibition des neurones responsables de la constriction pupillaire dans le noyau d'Edinger-Westphal ; dans une étude, cependant, une instillation de naloxone dans la conjonctive a produit une dilatation pupillaire chez les sujets dépendants des opioïdes mais pas chez les sujets de contrôle [154]). Les autres effets aigus sont notamment : sécheresse buccale, prurit, sudation, suppression du réflexe de toux, dépression respiratoire, hypothermie, hypotension orthostatique, constipation (conséquence d'une augmentation du tonus du sphincter anal et d'une diminution du péristaltisme intestinal), diminution de la sécrétion d'acide gastrique, spasme biliaire et rétention urinaire. Le tracé électroencéphalographique est ralenti, comme pendant le sommeil naturel, mais le temps passé en phase de mouvement oculaire (REM) (ou *rapid eye movement*) est plus court [155]. Avec des doses élevées, l'électroencéphalogramme peut présenter des caractéristiques irritatives, et des myoclonies multifocales ou des crises convulsives se manifestent plus rarement [136,156-158]. La production d'hormone antidiurétique (ADH), de prolactine et de calcitonine augmente tandis que la sécrétion d'ACTH, d'hormone lutéinisante et d'hormone de croissance diminue [1,104,159-162]. La libido diminue, bien que les premiers stades de la dépendance soient parfois caractérisés par une augmentation de la capacité sexuelle [163,164]. La réponse insulinique au glucose est réduite et les altérations des plaquettes et de la coagulation ressemblent à celles qui se manifestent chez les diabétiques [165-167].

L'administration d'héroïne par voie parentérale produit un « flash », un sentiment d'extase, durant environ 1 min, souvent comparé à l'orgasme mais dont le centre serait le ventre, et qui s'accompagne de démangeaisons et d'un érythème. Il arrive alors que le consommateur « pique du nez », littéralement, et entre dans une phase de somnolence rêveuse agréable, alternant entre sommeil et réveil ; la tension des muscles squelettiques du cou et du visage diminue, et le sujet semble dormir debout (les brûlures de cigarette sur la poitrine sont le signe pathognomonique d'un consommateur qui « pique du nez »). L'utilisateur peut au contraire se retrouver dans un état d'excitation, avec une augmentation de l'activité psychomotrice et une loquacité vantarde (« harangueur de foules »).

Une tolérance significative s'installe pour l'euphorie, l'analgésie et la dépression respiratoire ; l'administration quotidienne de morphine atteint des doses de 500 mg en seulement 10 j et des personnes dépendantes ont pu recevoir jusqu'à 5000 mg de morphine sans conséquence grave. La tolérance pour les effets des muscles lisses est moindre (par exemple : constipation et myosis) [104,168, 169]. La plupart du temps, les utilisateurs dépendants ont tendance être dysphoriques, déprimés, hypocondriaques, irritables et en marge de la société, sauf dans les instants qui suivent une injection, et la tolérance pour l'excitation est plus grande que pour l'effet « piquer du nez » [170].

## Surdosage

Le surdosage provoque un coma avec myosis – mais les pupilles restent réactives –, dépression respiratoire ou apnée [171-173]. Des lésions cérébrales anoxiques peuvent cependant entraîner la dilatation des pupilles, qui ne réagissent plus. Des décès suite à un surdosage ont été constatés après des administrations parentérales (y compris l'injection dans

**Tableau 3.8.** Traitement du surdosage des opioïdes

| |
|---|
| Assistance respiratoire |
| Si l'hypotension ne répond pas rapidement à la ventilation, injection de fluides en intraveineuse (l'utilisation d'hypertenseurs est rarement nécessaire) |
| Envisager l'intubation préventive |
| En cas de dépression respiratoire, naloxone, 2 mg en intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutané, puis plusieurs administrations de 2 à 4 mg jusqu'à 20 mg au maximum. Si absence de dépression respiratoire, naloxone, 0,4 à 0,8 mg en intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutané, et si le patient ne répond pas, plusieurs administrations de 2 mg, autant qu'il est nécessaire |
| Hospitalisation et observation constante, avec naloxone supplémentaire si nécessaire |
| Envisager le surdosage d'autres drogues, en particulier de la cocaïne et de l'éthanol |

*Source :* Nelson LS. Opioids. In : Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Levin NA, et al., éds Toxicologic Emergencies, 6e édition. Stamford, CT : Appleton & Lange, 1998 ; 975.

le pénis [174]) mais pas uniquement : inhaler, priser et ingérer la drogue peut également causer le décès [175]. Même s'il est presque impossible d'arriver à un surdosage par inhalation (cf. section précédente), des consommateurs se sont suicidés après avoir prisé de l'héroïne [176].

Le traitement d'un surdosage commence par la prise en charge de l'apnée ou du choc (tableau 3.8) . Chez les patients dépendants d'une assistance respiratoire par stimulus hypoxique, l'utilisation d'oxygène doit être surveillée attentivement, car les opioïdes réduisent la sensibilité au dioxyde de carbone du tronc cérébral [1]. L'hypotension répond habituellement rapidement à une correction de l'hypoxie et à l'administration de fluides (qui doit cependant être réalisée avec précaution du fait de la présence éventuelle d'un œdème pulmonaire dû à l'héroïne) ; l'utilisation de vasopresseurs et de substituts du plasma est rarement nécessaire [171].

Dans les cas de dépression respiratoire, la naloxone est administrée à une dose initiale de 2 mg par injection intraveineuse [172]. Si les signes de dépression respiratoire ne disparaissent pas rapidement, des bolus de 2 à 4 mg sont administrés à plusieurs reprises pour une dose totale de 20 mg. De fortes doses peuvent être nécessaires en cas de surdosage de propoxyphène, pentazocine, diphénoxylate, nalbuphine, butorphanol ou buprénorphine, mais en cas de non-réponse à une dose de 20 mg, il faut chercher d'autres diagnostics, la présence de lésions cérébrales anoxo-ischémiques ou d'autres drogues. Les patients chez qui il est difficile de trouver une veine adéquate et qui ne sont pas hypotendus peuvent recevoir la naloxone par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Les patients dont la sensibilité est réduite mais qui respirent normalement doivent recevoir des doses initiales plus faibles pour éviter de dépasser la dose nécessaire et de déclencher l'apparition de signes de manque ; on donne tout d'abord 0,4 à 0,8 mg de naloxone et, si aucune réponse ne se produit, on augmente la dose à 2 mg, que l'on administre toutes les 2 à 3 min. L'effet maximal obtenu avec la naloxone survient entre 2 et 3 min après l'administration intraveineuse, mais seulement 15 min après les injections intramusculaire et sous-cutanée. Certains centres pratiquent l'intubation endotrachéale de façon quasi systématique avant l'administration de naloxone à cause des vomissements qu'elle provoque. Bien qu'un excès de naloxone puisse déclencher l'apparition de symptômes de sevrage des opioïdes, son action est beaucoup plus brève que celle de la plupart des opioïdes, et des patients ne bénéficiant pas d'une surveillance attentive risquent de sombrer de nouveau dans le coma et l'apnée. Il est impératif de suivre de près les patients pendant au moins 24 h pour un surdosage de morphine ou d'héroïne, et 72 h pour la méthadone ou le propoxyphène, et il peut s'avérer utile d'administrer la naloxone pendant cette période soit par bolus de 5 mg toutes les heures soit par perfusion (la perfusion de naloxone peut être réglée sur un débit par heure des deux tiers de la dose nécessaire, quelle qu'elle soit, pour inverser la dépression respiratoire ; le débit pourra ensuite être

adapté en fonction de la résurgence de la dépression respiratoire ou de l'apparition de signes de sevrage). Des rapports mineurs font état de crises convulsives, d'arythmie cardiaque et d'agitation sévère parmi les complications rares des doses classiques de naloxone [173].

Le nalmefène, un antagoniste des opioïdes possédant une longue demi-vie, ne rétablit pas une ventilation normale aussi vite que la naloxone, et peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage imprévus et durables [173,177].

Une des caractéristiques typiques (entre 10 et 15 % des cas) d'un surdosage des opioïdes est l'œdème pulmonaire non cardiogénique, qui se manifeste dès le début ou au cours des 24 premières heures d'hospitalisation. Il peut être consécutif à une administration d'héroïne parentérale ou intranasale et son étiologie n'est pas entièrement connue. Il est possible qu'il soit le résultat d'une réaction anaphylactique, d'une hypoxie ou de lésions vasculaires provoquées par l'ajout d'un adultérant à la préparation achetée dans la rue, en particulier de la quinine [178]. L'aspiration complique encore davantage le tableau clinique. Le traitement se fait par ventilation en pression positive et à l'oxygène, sans digitaliques, diurétiques ni morphine [1,172]. Des études ont montré que la naloxone pouvait provoquer un œdème pulmonaire non cardiogénique en inversant la vasodilatation et le *pooling* veineux induits par les opioïdes, avec une augmentation du retour veineux vers les poumons. C'est pourquoi certains soignants estiment que l'administration de naloxone chez des patients en surdosage présentant un bilan hémodynamique stable doit être évitée [179].

Lorsque l'héroïne est associée à une injection parentérale de cocaïne ou d'amphétamines (*speedball*), une psychose paranoïaque peut dominer le tableau clinique ou être révélée par la prise de naloxone [180]. L'héroïne peut être fumée avec de la cocaïne sous forme de « crack » ou de la phencyclidine [181] (dans les études d'autoadministration chez l'animal, la combinaison héroïne-cocaïne entraîne une activation plus importante du système de la récompense que lorsque l'une ou l'autre drogue est utilisée seule ; cette combinaison synergique hausse le taux de dopamine extracellulaire dans l'Acc [182,183]). Les opioïdes, lorsqu'ils sont pris avec des barbituriques, des benzodiazépines, des antidépresseurs ou de l'éthanol, génèrent des signes atypiques tels qu'un coma ne répondant pas à la naloxone [184-187]. En revanche, des rapports indiquent que la naloxone peut inverser les signes d'une intoxication à l'éthanol, peut-être en inhibant le GABA ; il est donc possible que la réponse obtenue ne soit pas spécifique des opioïdes (voir le chapitre 12) [188]. Le cannabis et la scopolamine sont parfois ajoutés à l'héroïne (*polo*, *super Buick*, *homicide*) [189-190].

## Dépendance et sevrage

### Abstinence aiguë et continue

Une dépendance psychique et physique ainsi que des signes et symptômes de sevrage accompagnent la tolérance aux opioïdes (tableau 3.9) [104,191,192]. Le phénomène d'appétence (*craving*) apparaît 4 à 6 h après l'administration de la dernière dose d'héroïne. Entre 8 et 12 h après la dernière dose, l'irrita-

**Tableau 3.9.** Symptômes et signes du sevrage des opioïdes

| |
|---|
| Appétence pour la drogue |
| Irritabilité, anxiété |
| Larmoiements |
| Rhinorrhée |
| Sueurs |
| Bâillements |
| Myalgie |
| Mydriase |
| Horripilation |
| Anorexie, nausées et vomissement |
| Diarrhée |
| Bouffées de chaleur |
| Fièvre |
| Tachypnée |
| Toux productive |
| Tachycardie |
| Hypertension |
| Crampes abdominales |
| Spasmes musculaires |
| Érection, orgasme |

bilité et l'anxiété deviennent significatives et s'accompagnent d'une faiblesse, de larmoiements, d'une rhinorrhée, de sueurs et de bâillements, souvent suivis par une période de sommeil agité de plusieurs heures dont le toxicomane se réveille encore plus mal en point et souffrant éventuellement des symptômes suivants : douleurs, mydriase, horripilation (*cold turkey*), anorexie grave, nausées, vomissements, crampes et douleurs abdominales, transit intestinal bruyant, diarrhées, bâillements brusques et profonds, bouffées de chaleur, fièvre, tachycardie, hypertension et alternance de sueurs et de frissons. Des spasmes musculaires et des mouvements des jambes sont associés à des douleurs dorsales et des membres. Une érection ou une éjaculation peuvent survenir chez l'homme et un orgasme ou une ménorragie chez la femme. La réponse respiratoire au dioxyde de carbone est exagérée et s'accompagne d'une augmentation de la fréquence respiratoire. Une hypersécrétion des glandes muqueuses bronchiques produit des expectorations claires et des ronchus soulagés par la toux. L'excrétion urinaire d'épinéphrine et de 17-hydroxycorticostéroïdes augmente, et on note une leucocytose. La déshydratation et la cétose conduisent rarement au collapsus cardiovasculaire, mais contrairement à l'abstinence de l'éthanol ou des barbituriques, le sevrage des opioïdes ne provoque ni crises convulsives (excepté chez les nouveau-nés), ni hallucinations, ni delirium tremens et met très rarement en jeu le pronostic vital. En fait, on compare fréquemment le syndrome à une « mauvaise grippe », et son caractère désagréable n'explique pas entièrement la force de l'appétence. L'intensité des symptômes atteint un pic entre la 24$^{e}$ et la 72$^{e}$ heure avec la morphine et l'héroïne, et ils durent entre 7 à 10 j, bien que le rétablissement total nécessite plus de temps – parfois même beaucoup plus de temps.

L'*abstinence continue* comporte deux phases : la première est caractérisée par des anomalies comportementales légères et une augmentation du pouls, de la pression artérielle, de la température et de la sensibilité au dioxyde de carbone et dure plusieurs semaines ; elle est suivie d'une phase de plusieurs mois au cours de laquelle les valeurs du pouls, de la pression artérielle, de la température, de la sensibilité au dioxyde de carbone et de la taille des pupilles sont inférieures à ce qu'elles étaient avant que le sujet ne soit dépendant. Cette phase s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'épinéphrine, de la réponse au froid, de la réponse du système nerveux autonome aux stimulus nociceptifs, et des anomalies répétées du sommeil en REM [192].

L'abstinence continue s'observe également chez l'animal. Les singes présentent les signes d'une abstinence aiguë jusqu'à plusieurs mois après un sevrage de la morphine, et les rats ont un tracé électroencéphalographique anormal, des tremblements de type WDS (de l'anglais *wet-dog shakes*), et présentent fièvre, hypermétabolisme, augmentation de la consommation d'eau et comportement de recherche de la drogue pouvant durer jusqu'à 1 an [193,194]. L'abstinence continue peut être mise en relation avec les récepteurs dopaminergiques. Chez le rat dépendant de la morphine, les liaisons des récepteurs dopaminergiques $D_2$ du striatum augmentent de manière anormale, tandis que chez le rat abstinent continu, ces mêmes récepteurs se lient anormalement peu [195]. On ne sait pas encore dans quelle mesure l'abstinence continue contribue à la persistance de l'appétence pour les drogues chez l'être humain, mais il est certain que ce paramètre doit être pris en compte pour établir la prise en charge thérapeutique.

Chez les anciens dépendants aux opioïdes, la diminution de la sensibilité à la douleur persiste et ne réagit pas à l'administration de naloxone. Ceci est probablement dû à une régulation à la hausse des systèmes non opioïdes de suppression de la douleur [196].

La méthadone agit pendant 24 à 36 h et entraîne un syndrome de privation semblable, débutant 8 à 24 h après la prise de la dernière dose, et atteignant un pic entre le 3$^{e}$ et le 8$^{e}$ jour ; les symptômes les plus graves peuvent durer jusqu'à 3 semaines (figure 3.2) [197]. La rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques (mais pas le valproate) accélèrent le métabolisme de la méthadone et déclenchent l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients sous

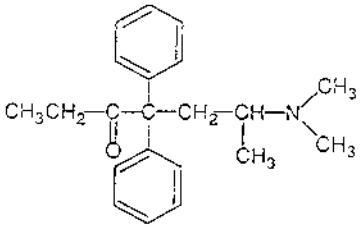


**Figure 3.2.** Méthadone.

traitement de maintenance [198-200]. Par des mécanismes qui restent inconnus, la métapyrone déclenche également l'abstinence des opioïdes [201].

Les études réalisées chez l'animal indiquent que la tolérance et la dépendance physique pourraient s'installer après la prise d'une seule dose d'opioïde [202]. Cette allégation n'est cependant pas soutenue par tous : comme nous l'avons vu précédemment, il existe des modèles animaux pour lesquels des doses faibles d'opioïdes, dont les prises sont éloignées, génèrent un comportement de recherche de la récompense alors que les animaux ne présentent aucun signe de tolérance ni de dépendance physique. Les sujets soumis à plusieurs administrations quotidiennes pendant 2 semaines développent des symptômes de privation lorsque les administrations sont interrompues. La naloxone déclenche l'apparition de symptômes graves de privation après une administration de morphine de seulement 2 j, et entraîne des symptômes légers lorsqu'elle est administrée dans les 24 h qui suivent l'administration d'une dose unique de morphine ou dans la semaine qui suit une dose unique de méthadone – à un moment où les effets aigus des opioïdes ne peuvent plus être mesurés [203-205]. La gravité du syndrome de privation dépend de la dose, jusqu'à 500 mg de morphine par jour.

## Traitement du sevrage

La méthadone par voie orale permet généralement de soulager les symptômes de privation des opioïdes, à raison d'une ou deux administrations de 20 mg pendant les premières 24 h, après quoi la dose est déterminée en fonction des symptômes [171]. Ces doses doivent parfois être augmentées pour les patients recevant déjà de fortes doses de méthadone dans le cadre d'une thérapie de maintenance. Environ un quart de chaque dose administrée le jour précédent permet d'éviter la résurgence des symptômes (l'administration d'opioïdes dans le but de soulager les symptômes de privation, à l'exception des cas « urgents » tels que des patients hospitalisés ou au sein de programmes thérapeutiques validés par le gouvernement, constitue une violation de la loi fédérale américaine [206]). Il est apparu dans une étude britannique que la prise d'héroïne par voie orale permet d'éviter les symptômes de sevrage des opioïdes de manière efficace, mais la fréquence des administrations était importante et la dose d'héroïne moyenne (55 mg) était beaucoup plus élevée que la dose de méthadone équivalente (36 mg) [207].

Les restrictions quant à l'utilisation des opioïdes pour traiter le sevrage des opioïdes chez les patients en ambulatoire ont motivé la recherche de thérapies efficaces n'ayant pas recours aux opioïdes [197]. La clonidine, contrairement à la méthadone, fait disparaît les signes et symptômes dépendants du système nerveux autonome sans occuper les récepteurs aux opioïdes. Son efficacité est probablement liée à son action inhibitrice sur le locus cœruleus, mais il est possible que d'autres mécanismes interviennent ; chez les sujets dépendants de l'héroïne et les sujets de contrôle, la clonidine augmente les taux plasmatiques de β-endorphine. Lorsqu'elle est combinée à la méthadone, la clonidine diminue le temps nécessaire à la désintoxication d'une consommation de méthadone de longue durée [68]. Comparativement à la méthadone elle-même ou à un placebo, la clonidine diminue de façon significative les signes et symptômes de sevrage chez les patients désintoxiqués de l'héroïne ou de la méthadone [208]. Des résultats comparables ont été obtenus avec la lofexidine, une drogue semblable. Chez certains patients, la clonidine supprime les signes autonomes du sevrage de la morphine mais pas la gêne subjective ni l'appétence [209]. L'hypotension orthostatique, un effet indésirable fréquent de la clonidine, se manifeste moins souvent avec la lofexidine

[210]. Un abus de clonidine accompagné de dépendance psychique a été observé chez deux patients sous traitement de maintenance par la méthadone [211].

La guanfacine, un agent α2-adrénergique plus spécifique, a procuré dans une étude un soulagement plus important des symptômes autonomes (par exemple : larmoiement, sudation, bouffées de chaleur, orgasme) que psychologiques (anxiété), neuromusculaires (douleurs, trémulations) ou gastro-intestinaux (crampes abdominales, diarrhées), et l'appétence était toujours présente [212]. Dans une autre étude, tous les symptômes, à l'exception des « troubles du sommeil », ont été atténués chez plus de 80 % des patients [213]. Dans un essai randomisé contrôlé, la guanfacine s'est avérée supérieure à la clonidine mais inférieure à la méthadone [214].

Les associations clonidine/naltrexone et lofexidine/naltrexone ont été administrées afin de procéder simultanément au sevrage des opioïdes et à la mise en place d'une thérapie de maintenance par un antagoniste [215-218]. Ces agents, administrés à forte dose, entraînent une désintoxication rapide et confortable en moins de 4 j. Une autre approche de la désintoxication rapide consiste à substituer la buprénorphine (2 à 8 mg par jour sublingual) à l'héroïne ou à la méthadone. Après 1 mois de traitement, la buprénorphine est arrêtée de façon brusque et une forte dose (35 g) de naloxone est alors administrée ; le syndrome de privation qui s'ensuit est habituellement léger et bien toléré [218,219]. La substitution par la buprénorphine a déjà également été suivie par une désintoxication en 1 j avec une association naltrexone/clonidine [217].

La désintoxication « ultrarapide » décrit une transition directe en contexte ambulatoire entre l'héroïne ou la méthadone et le naltrexone par voie orale après traitement sédatif profond par une benzodiazépine et une prise en charge des symptômes par la clonidine et l'ondansétron ou l'octréotide (pour les nausées et vomissements) [220,221]. Cette procédure extrêmement critiquée est jugée inutile et potentiellement dangereuse. Une revue de neuf études effectuée en 1998 révèle que seules deux de ces études prévoyaient un suivi des patients supérieur à 2 semaines, et les taux de rechute dans ces études étaient élevés [222]. Dans l'une, les symptômes de sevrage étaient toujours présents 24 h après la désintoxication et le suivi à 6 mois a montré que 80 % des patients avaient rechuté [223]. En 1999, la procédure de désintoxication ultrarapide a été associée à plusieurs décès dans une seule clinique dans le New Jersey, aux États-Unis [224].

Il a parfois été constaté que l'ibogaïne, un alcaloïde, bloquait les signes du sevrage des opioïdes et offrait un soulagement continu au phénomène d'appétence [225], mais aucune étude contrôlée contre placebo n'a fait l'objet d'un rapport.

De même, les rapports faisant état d'un soulagement des signes du sevrage et de l'appétence chez les personnes dépendantes de l'héroïne par le dextrométhorphane, un antitussif non opioïde, ne sont pas non plus significatifs. On pense que l'un des mécanismes serait l'antagonisme de la drogue au niveau des récepteurs glutamatergiques *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) [226] (il est intéressant de remarquer que la méthadone, contrairement à la morphine, est également un antagoniste des récepteurs NMDA [227]).

Ainsi que les études sur les endorphines auraient pu permettre de le prévoir, l'acupuncture peut soulager les symptômes de l'abstinence [228]. Chez l'animal, la stimulation cérébrale transcrânienne potentialise l'analgésie et atténue les signes d'un manque d'opioïdes [229].

## Sevrage du nouveau-né et effets sur le fœtus

Les nouveau-nés de mères dépendantes aux opioïdes présentent des signes de sevrage pouvant être graves, voire fatals (tableau 3.10) . Lors d'une exposition à l'héroïne, ces signes se manifestent généralement dans les 24 h suivant l'accouchement. Le cri est aigu et prolongé, le nouveau-né souffre de diarrhées explosives, de vomissements, et s'alimente mal alors que la succion du pouce ou du poing est frénétique. Des myoclonies ou des crises convulsives, qui peuvent s'avérer diffi-

**Tableau 3.10.** Sevrage des opioïdes chez le nouveau-né

| |
|---|
| Irritabilité |
| Trémulations, agitation |
| Augmentation de la tonicité musculaire et des réflexes tendineux |
| Cris |
| Éternuements |
| Bâillements |
| Larmoiements |
| Sueurs |
| Peau pâle ou tachetée |
| Fièvre |
| Tachypnée et détresse respiratoire |
| Tachycardie |
| Vomissements |
| Diarrhée |
| Myoclonie, crises convulsives (?) |

ciles à différencier d'une agitation sévère, surviennent probablement chez 1 à 4 % des bébés exposés à l'héroïne, la plupart du temps au cours de la 1re ou de la 2e semaine de vie [230,231]. Sans traitement, la mortalité peut atteindre 90 % et les signes sont similaires aux signes associés à une hypoglycémie néonatale, une hypocalcémie, une hémorragie intracrânienne, une méningite ou une septicémie, qui pourraient chacune être concomitante [232-234]. Les signes de sevrage sont particulièrement graves chez les nouveau-nés de mères prenant de l'héroïne et de la cocaïne [235]. Les troubles du sommeil et de la respiration peuvent persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Le sevrage brutal des opioïdes durant la grossesse comporte un risque élevé de travail prématuré, de détresse fœtale, d'inhalation du méconium et de mort fœtale [236,237]. Un sevrage progressif par la méthadone ou d'autres agents est impossible à mettre en place lorsque, comme cela est bien souvent le cas, la mère se présente pour la première fois dans un établissement médical alors que le travail a déjà commencé. Même si une désintoxication lente est réalisée plus tôt au cours de la grossesse, il est peu probable que la mère parvienne à l'abstinence jusqu'au terme. Un traitement de maintenance par la méthadone entraîne son propre syndrome de sevrage. Les signes se manifestent au 2e ou 3e jour de vie, durent plus longtemps et, selon certains chercheurs, sont plus graves que pour l'héroïne ; des crises convulsives sont rapportées chez 5 à 20 % de ces nourrissons [230,231,234, 238,239].

Le traitement recommandé comprend des barbituriques, des benzodiazépines, des phénothiazines, de la méthadone et de l'élixir parégorique (une teinture d'opium camphrée, avec une concentration de 45 % d'éthanol) [232,240]. Sur la base d'un seul essai randomisé prospectif comparant les opioïdes aux sédatifs [241] – ainsi que des considérations théoriques de tolérance croisée – le Center for Substance Abuse Treatment a recommandé en 1992 de privilégier l'utilisation de l'élixir parégorique [231]. Une analyse du centre Cochrane datant de 2002 a établi que le traitement par les opioïdes était préférable à une thérapie par sédatifs dans le cadre du traitement du sevrage des opioïdes chez le nouveau-né. Le phénobarbital est même apparu plus efficace qu'un traitement global de soutien [241a]. Au moment où cette analyse a été réalisée, une étude était conduite pour déterminer l'efficacité du phénobarbital associé à un opioïde. Dans le même temps, le phénobarbital intraveineux est indiqué pour le traitement des crises convulsives de sevrage en série.

Ces nourrissons ont généralement un poids de naissance faible et sont petits pour leur âge gestationnel [242]. Le réflexe de Moro est hyperactif et persiste après les 20 semaines habituelles [243]. La présence d'un syndrome de détresse respiratoire est courante et la fréquence de la mort subite du nourrisson est plus de cinq fois supérieure à celle des bébés n'ayant pas été exposés aux opioïdes [244,245]. Plus tard dans la vie, les enfants souffrent d'hyperactivité, de troubles du sommeil ou de déficits cognitifs [245,246]. Chez l'animal, l'exposition intra-utérine aux opioïdes provoque un petit poids à la naissance et des anomalies comportementales. Les rats exposés à la morphine dans l'utérus ont une densité neuronale inférieure aux autres rats ainsi qu'une diminution des connexions axonales et de l'arborisation dendritique, alors qu'une exposition intra-utérine à la naloxone

augmente la densité neuronale et la durée du processus [249]. Chez les souris, en revanche, l'exposition fœtale à la méthadone génère des petits de taille réduite pour leur âge, sans causer néanmoins d'anomalies du développement cérébral [250]. Des signes physiologiques d'une insuffisance de la fonction cholinergique de l'hippocampe ont été observés chez des souris soumises à une exposition prénatale à l'héroïne [251]. Les mères et les progénitures animales ou humaines présentaient des aberrations chromosomiques [252-254].

Certains de ces rapports posent malgré tout des problèmes. En effet, plusieurs études menées sur ces enfants au cours des premières années de vie n'ont détecté aucune séquelle au niveau du développement ou de la cognition [255]. Il est cependant possible que les différences entre utilisateurs et non-utilisateurs soient masquées par le fait que bien souvent, les mères ne déclarent pas leur consommation réelle de drogue pendant la grossesse. Les études ayant découvert des anomalies n'ont pas systématiquement pris en compte la qualité des soins prénataux, y compris la prise d'autres drogues comme l'éthanol ou le tabac, des facteurs tels que les caractéristiques psychopathologiques de la mère ou une faible intelligence [242, 256-259]. Une étude contrôlée a montré que les enfants en âge préscolaire de mères ayant pris de l'héroïne ou de la méthadone pendant leur grossesse avaient des « performances intellectuelles dans la frange basse de la moyenne et légèrement en retard », mais la corrélation a été établie avec des soins prénataux inadaptés, un « score de risque prénatal » et l'environnement du domicile, et non avec l'utilisation en soi d'opioïdes par la mère [260]. D'autres études de suivi portant sur les nourrissons exposés aux opioïdes ont obtenu des résultats plutôt contradictoires, notamment concernant le déficit d'attention, les compétences communicationnelles, la tonicité ou la coordination motrice [261]. Par rapport à des sujets de contrôle, les nourrissons âgés de 1 mois ayant subi une exposition prénatale aux opioïdes présentent des retards des réponses évoquées auditives [261a].

## Complications médicales et neurologiques

### Violence, surdosage et mort subite

Avant l'épidémie du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), le taux moyen de létalité des héroïnomanes aux États-Unis et en Europe était de 1 à 2 % par an [262-265]. À la fin des années soixante, les décès liés à l'héroïne représentaient l'essentiel des décès survenant chez les hommes résidant à New York et âgés de 15 à 35 ans. Parmi ceux-ci, 40 % étaient le résultat de la violence, en particulier d'un homicide. Un peu plus de la moitié étaient consécutifs à un surdosage ou à une réaction indésirable à l'opium ou à un adultérant. Les grandes différences dans les préparations de l'héroïne « de rue » entraînaient un risque permanent de surdosage. Les sujets qui décèdent dans les 3 h suivant l'injection ont des taux sanguins de morphine plus élevés que ceux dont le décès survient plus tard, et la corrélation entre le diagnostic clinique du surdosage et les concentrations cérébrales de morphine est très forte [266]. La fréquence de mort subite au sein d'une communauté est corrélée de façon positive avec la quantité d'héroïne contenue dans les sachets vendus dans la rue et est proportionnellement inversée aux prix pratiqués [267-270].

Les passeurs d'héroïne, ou « mules », avalent ou enfoncent dans les orifices de leur corps des préservatifs remplis de drogue afin d'introduire illégalement la drogue dans un pays ou d'éviter d'être repérés par la police [271,272,272a]. Ils peuvent alors être victimes d'une intoxication aux opioïdes, d'une occlusion intestinale ou d'une mort soudaine, et les interventions visant à retirer les « boulettes » par voie endoscopique risquent d'entraîner leur rupture [273]. Dans un cas connu, la concentration sanguine de morphine a été mesurée à 120 mg/l et celle de 6-acétylmorphine à 184 mg/l [274]. Une tentative d'avaler un paquet d'héroïne s'est soldée par une mort par asphyxie [275]. De plus en plus de drogues sont introduites illégalement aux États-Unis par cette méthode ; à New York, un jeune garçon de 12 ans en provenance du Niger avait avalé 87 préserva-

**Tableau 3.11.** Complications médicales non infectieuses de la consommation d'héroïne

| |
|---|
| Mort subite non provoquée par un surdosage : |
| – œdème pulmonaire |
| – asthme |
| – toxicité cardiaque de la quinine |
| Thrombophlébite, embolie pulmonaire |
| Hypertension pulmonaire |
| Hépatotoxicité |
| Pseudo-occlusion intestinale |
| Myalgie/périarthrite |
| Néphropathie : |
| – immune |
| – amyloïde |
| Diminution de la tolérance au glucose |
| Thrombocytopénie |

tifs remplis d'héroïne [276]. Certains passeurs ont été retrouvés morts à proximité d'aéroports internationaux, éventrés dans le but de récupérer l'héroïne dans leur abdomen [277].

La forte augmentation du nombre de surdosages ayant entraîné la mort au Nouveau Mexique en 1985 a été imputée à la circulation d'une héroïne mexicaine appelée *black tar* (« goudron noir »), difficile à diluer à des niveaux sublétaux [278].

Certains patients dans le coma ou décédés suite à la prise d'opioïdes ne sont pas victimes d'un surdosage réel (tableau 3.11) . L'aiguille peut être encore fichée dans la veine, indiquant une mort subite. L'œdème pulmonaire est fréquent, et, même en l'absence d'autres drogues ou de lésions cérébrales anoxiques/ischémiques, il est possible que le coma ne réponde pas à la naloxone [267]. De très petites quantités d'héroïne et même une prise de méthadone ont été responsables de décès [279], et les taux d'opioïdes sanguins voire cérébraux ne sont parfois pas plus élevés que ceux mesurés chez les consommateurs d'héroïne décédés pour d'autres raisons. Les opioïdes seuls peuvent provoquer un œdème pulmonaire (comme l'a découvert Osler il y a plus d'un siècle) [280] ; d'autres adultérants endommagent les capillaires pulmonaires et la quinine entraîne des anomalies de la conduction cardiaque, une vasodilatation périphérique et une fibrillation ventriculaire. Une toxicité liée à la quinine a été constatée chez des consommateurs d'héroïne [281]. La plupart des patients qui décèdent suite à une administration aiguë d'héroïne ont des taux sanguins d'éthanol ou de benzodiazépines significatifs [173]. L'héroïne et l'éthanol sont également associés, individuellement, à l'arythmie cardiaque, et une synergie entre héroïne, éthanol et quinine pourrait sous-tendre une mort subite due à l'héroïne [267, 270,281-283]. Des réactions d'hypersensibilité ou un asthme secondaire à une libération d'histamine sont également possibles [178, 263,267,284]. L'inhalation d'héroïne peut déclencher un état de mal asthmatique, qui s'avère parfois fatal [285]. La manœuvre de Valsalva pratiquée lors d'une inhalation d'héroïne peut causer un pneumomédiastin [286].

Un décès a été provoqué par l'injection intraveineuse de *speedball* ; l'autopsie a révélé la présence d'une aiguille épidermique cassée ayant cheminé jusqu'au ventricule droit, où elle a provoqué une embolie [287].

## Lésions diverses des organes

Les autres complications médicales qui surviennent chez les consommateurs d'héroïne sont notamment une thrombophlébite et une embolie pulmonaire [285] ; une hypertension pulmonaire causée par l'injection de talc, à l'origine d'un embole [286] ; une hépatotoxicité [287] ; des douleurs abdominales chroniques et une pseudo-occlusion intestinale [288] ; et un syndrome de fièvre, myalgie et périarthrite [289]. La néphropathie induite par l'héroïne, probablement un trouble d'ordre immunologique (peut-être lié aux adultérants plus qu'à l'héroïne elle-même), peut entraîner des maladies neurologiques ou non, y compris une urémie, une hypertension maligne, une encéphalopathie hypertensive ou un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique [290,291]. Des lésions rénales secondaires à une amyloïdose ou à une glomérulonéphrite à immunocomplexes d'endocardite bactérienne sont également possibles [292]. La fonction pulmonaire est couramment modifiée chez les consommateurs d'héroïne et, comme nous l'avons souligné, l'inhalation d'héroïne a parfois déclenché un asthme entraînant le décès. Les utilisateurs

**Tableau 3.12.** Complications infectieuses non VIH de la consommation d'héroïne

| |
|---|
| Hépatite |
| Abcès cutané, cellulite |
| Pyomyosite |
| Fasciite |
| Pneumonie |
| Septicémie |
| Pseudoanévrisme veineux infecté |
| Endophtalmie |
| Choriorétinite |
| Épisclérite |
| Arthrite, y compris sacro-iliite pyogène et chondrite sternale et costale |
| Ostéomyélite, dont vertébrale |
| Endocardite |
| Paludisme |
| Fièvre récurrente à tiques |
| Tétanos |
| Botulisme |
| Candidose, y compris cardiaque et disséminée |
| Nocardiose |
| Mucormycose |
| Tuberculose |

d'héroïne ont une tolérance moins grande au glucose. Une thrombocytopénie est associée aux anticorps antiplaquettes.

## Infection

### Hépatite

Avant l'épidémie de sida, les infections représentaient 5 % des décès parmi les héroïnomanes new-yorkais (tableau 3.12) . L'infection la plus courante était l'hépatite virale. Une enquête, réalisée en 1989 sur une population d'utilisateurs de drogues injectables new-yorkais, a trouvé chez 86 % d'entre eux les signes d'une infection par le virus de l'hépatite B [296], et dans une autre enquête, réalisée cette fois aux Pays-Bas au sein d'une population identique à la précédente, 74 % des toxicomanes étaient séropositifs pour le virus de l'hépatite C [297]. Sur 110 héroïnomanes espagnols souffrant d'une hépatite aiguë, 35 étaient atteints d'hépatite C et 63 d'hépatite B ; près de la moitié de ces derniers étaient également infectés par le virus de l'hépatite D. Tous les patients atteints d'hépatite C et 75 % de ceux atteints d'hépatite D ont développé une hépatopathie chronique [298]. Au début des années quatre-vingt, un lien a été établi entre l'épidémie d'hépatite A qui a sévi dans la ville de Portland, dans l'État américain de l'Oregon, et l'utilisation abusive de drogue par voie intraveineuse [299]. En 2000, une flambée de cas d'hépatite B a touché 60 utilisateurs de drogues injectables dans l'État de Washington, aux États-Unis, et trois d'entre eux, co-infectés par le virus de l'hépatite D, en sont morts [300].

Dès 2001, près de 4 millions de personnes aux États-Unis avaient une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) [301]. L'utilisation de drogue était responsable de 50 % de ces infections chroniques et de près des deux tiers de tous les nouveaux cas. De 80 à 95 % des 1,5 millions d'Américains qui s'injectent des drogues sont infectés par le VHC [302,303]. Une cirrhose apparaît dans 20 % des cas d'infection chronique par le VHC, entraînant de 8000 à 10 000 décès tous les ans aux États-Unis et jusqu'à près de 10 % des décès de patients new-yorkais sous traitement de maintenance par la méthadone [301,304]. On prédit que d'ici plusieurs années, chez ces patients, les décès dus à l'infection par le VHC seront plus nombreux que ceux liés au sida [304].

Les différentes approches de traitement adoptées pour les toxicomanes infectés par le VHC sont souvent critiquées. En 1997, une recommandation émise par le National Institute of Health préconisait de retirer au patient son traitement – l'association interféron/α-ribavirine – jusqu'à l'interruption de l'usage de drogues illicites pendant au moins 6 mois [301]. Les justifications d'une telle mesure étaient la probabilité de faible observance, la forte prévalence dans cette population de patients de troubles psychiatriques comorbides considérés comme une contre-indication au traitement par interféron, un abus d'éthanol concomitant et l'accès aux aiguilles. Il est inutile de dire que cette recommandation continue de faire l'objet de critiques violentes [304a,304b].

### Bactéries, mycoses, paludisme

Les infections bactériennes dont souffrent les utilisateurs abusifs de drogues injectables touchent pratiquement tous les organes et

sont souvent dues à des organismes « exotiques ». Les consommateurs par voie sous-cutanée souffrent d'abcès, de cellulite et de pyomyosite, tandis que les consommateurs de drogues injectables de tous types encourent un risque permanent de septicémie et de pneumonie, et sont les hôtes d'infections directes ou transmises par le sang [305].

La survenue d'une endocardite est fréquente et touche de façon égale les valvules mitrale, aortique et tricuspide, et sa cause est la plupart du temps le *Staphylococcus aureus*, que les antibiotiques achetés dans la rue ont rendu résistant à la méticilline et à l'oxacilline [263,306-308]. La source de l'organisme n'est ni la drogue elle-même ni le matériel servant à l'injection ; celui-ci est véhiculé par le nez [309]. Les autres organismes fréquemment retrouvés sont notamment les *Pseudomonas* (qui peuvent s'établir dans une zone de fibrose valvulaire cardiaque causée par les additifs présents dans les préparations d'héroïne « de rue ») [310] et le *Candida* (qui peut rendre nécessaire le remplacement chirurgical d'une valve) [311], ainsi que des organismes plus rares comme *Neisseria subflava*, *Wangiella* et *Gemella morbillorum* [312-314].

La trace d'une épidémie de paludisme qui s'est déclarée chez des consommateurs d'héroïne en Californie a pu être remontée jusqu'à un vétéran de la guerre du Vietnam [315]. Des cas semblables en Espagne ont été attribués à un voyageur en provenance d'Afrique [316].

Au cours d'un seul été, quatre consommateurs d'héroïne ont été admis dans le même hôpital à Séville, en Espagne, avec une fièvre récurrente à tiques (borreliose) [317].

En 2000, 35 utilisateurs d'héroïne au Royaume-Uni et en Irlande sont morts des suites d'une gangrène gazeuse et d'une septicémie provoquées par *Clostridium novyi*. Il s'agissait dans chaque cas de personnes s'injectant en intramusculaire un mélange d'héroïne et d'acide citrique, connu pour favoriser la survie de cet organisme anaérobie [318].

Un consommateur d'héroïne par voie sous-cutanée a été atteint d'un anthrax cutané localisé accompagné d'un choc septique et d'une méningite [319].

Des épidémies de bactériémies nosocomiales à *P. picketti* et *Serratia marcescens* ont été attribuées à une contamination de stocks hospitaliers de fentanyl, utilisé de façon illicite par les employés de l'hôpital [320,321].

## Complications des infections dans le système nerveux

De telles infections touchent le système nerveux de façon directe ou indirecte. L'hépatite infectieuse ou la cirrhose provoquent une encéphalopathie et, lorsque des troubles de la coagulation surviennent, prédisposent aux hémorragies intracrâniennes traumatiques ou même spontanées.

L'ostéomyélite vertébrale cause des douleurs dorsales ou cervicales, une radiculopathie, et parfois une compression médullaire [322-324]. Les infections cervicales sont particulièrement fréquentes chez les toxicomanes qui s'injectent leur produit dans la veine jugulaire [325]. Les symptômes précèdent généralement le diagnostic de plusieurs semaines. Dans les premiers temps de la maladie, la radiographie cervicale standard ne présente bien souvent aucune anomalie ; la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) offrent une meilleure sensibilité. Sur une série de 14 infections, le *S. aureus* a été incriminé dans 10 cas [326], tandis que pour d'autres, les organismes prépondérants étaient des bactéries à Gram négatif, surtout *Pseudomonas* [327-329]. Une tétraplégie subaiguë est survenue chez un utilisateur d'héroïne par voie intraveineuse suite à un abcès intramédullaire de la colonne vertébrale causé par *S. aureus* [330]. Une paraparésie qui s'est déclenchée chez un autre consommateur d'héroïne par intraveineuse était le résultat d'une spondylodiscite et d'un abcès épidural causés par *C. albicans* [331].

Les endocardites sont responsables d'abcès du cerveau ou de la moelle épinière intra- ou extraparenchymateux, de méningites, d'infarctus cérébraux, de vascularites diffuses et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes dues à la rupture d'un anévrisme septique (« mycotique ») [332-335]. Des symptômes neurologiques ou systémiques discrets ou évoluant

**Tableau 3.13.** Évolution de l'anévrisme mycotique lors d'une antibiothérapie

| Évolution pendant le traitement | Nombre d'anévrismes |
|---|---|
| Saignements avant le traitement, exérèse précoce | 4 |
| Saignements avant le traitement, puis grossissement pendant le traitement | 1 |
| Saignements pendant le traitement, puis poursuite du grossissement | 1 |
| Saignements pendant le traitement, après grossissement | 1 |
| Saignements pendant le traitement, puis exérèse précoce | 2 |
| Saignements après le traitement, puis exérèse précoce | 1 |
| Aucun saignement, exérèse précoce | 1 |
| Aucun saignement, mais grossissement ou état stable pendant ou après le traitement | 7 |
| Aucun saignement, rétrécissement ou disparition pendant ou après le traitement | 10 |
| Total | 28 |

*Source :* Brust JCM, Dickinson PCT, Hughes JEO, Holtzman RHH. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysm. Ann Neurol 1999 ; 27 : 238.

de façon insidieuse, comme un mal de tête, une fièvre, une syncope, une hémiparésie ou une aphasie sont fréquents dans les cas d'anévrisme mycotique ; l'apparition soudaine indiquant une hémorragie sous-arachnoïdienne est moins fréquente qu'avec les anévrismes sacculaires, et une pléocytose du LCR à leucocytes précède parfois la rupture. Bien qu'il arrive que les anévrismes mycotiques disparaissent avec un traitement antimicrobien, ils peuvent également persister, grossir ou éclater. Dans deux hôpitaux new-yorkais, le Harlem Hospital et le St Luke's-Roosevelt Hospital, 28 anévrismes mycotiques cérébraux ont été identifiés chez 17 patients ; cinq patients ont subi une rupture d'anévrisme pendant ou après un traitement antimicrobien, et sur 20 anévrismes suivis par angiographie, 10 ont diminué en taille ou ont disparu alors que les 10 autres sont restés identiques ou ont grossi, dont un qui s'est rompu avec une issue fatale (tableau 3.13) [336]. Ce caractère imprévisible justifie les examens angiographiques précoces de détection et les interventions chirurgicales prioritaires chez les patients souffrant d'une endocardite et présentant des symptômes neurologiques inexplicables. Chez certains consommateurs d'héroïne, des anévrismes mycotiques se sont formés sur les artères carotides, sous-clavières et pulmonaires [337-339].

### Tétanos

Généralement grave, le tétanos est particulièrement fréquent chez les adeptes de la voie sous-cutanée présentant de multiples abcès, rendant ainsi impossible toute identification de la lésion d'entrée de *C. tetani* [340]. La quinine, qui aggrave les maladies causées par les organismes anaérobies, favorise la croissance du bacille [341-343]. Au centre hospitalier de Harlem, parmi 34 patients admis pour tétanos sur une période de 8 ans, 30 étaient des consommateurs d'héroïne. Le taux de létalité était de 70 % chez les toxicomanes et de 50 % chez les autres. Le recours à la curarisation était souvent nécessaire chez les toxicomanes, afin de contrôler les spasmes, mais même chez les patients dont les spasmes étaient correctement maîtrisés, plusieurs arrêts cardiaques inexplicables sont survenus (tableau 3.14) [341]. Un cas de tétanos fatal a été constaté : il s'agissait d'un héroïnomane par voie parentérale dont les titres des anticorps antitétaniques (avant l'administration d'immunoglobuline antitétanique) étaient 16 fois supérieurs au niveau estimé protecteur [344].

### Botulisme

Pendant la décennie quatre-vingt-dix, le botulisme par effraction cutanée, accompagné de dysphagie, dysphonie, diplopie, mydriase

**Tableau 3.14.** Causes de décès des patients atteints de tétanos dans le centre hospitalier de Harlem

| | |
|---|---|
| Héroïnomanes | |
| Spasmes du tétanos mal contrôlés | 5 |
| Infection | 3 |
| Embolie pulmonaire | 1 |
| Arrêt cardiaque : | |
| – secondaire à une insuffisance respiratoire | 3 |
| – sans cause apparente | 9 |
| Non-héroïnomanes | |
| Perforation des viscères | 1 |
| AVC | 1 |

*Source :* Brust JCM, Richter RW. Tetanus in the inner city. N Y State J Med 1974 ; 74 : 1735.

et de paralysie descendante, s'est répandu chez les utilisateurs de drogues injectables aux États-Unis et en Europe [345-352]. Sur 102 personnes atteintes de botulisme en Californie entre 1951 et 1998, 101 consommaient des drogues injectables [352a]. Ces cas de botulisme en Californie sont associés aux injections sous-cutanées ou intramusculaires d'héroïne brune *black tar*, une forme épaisse de la drogue, produite au Mexique et contaminée par des fibres de papier imbibées de cirage noir et sans doute par de la terre [353]. Un utilisateur d'héroïne par voie parentérale atteint de botulisme a reçu un traitement par immunoglobulines en intraveineux pour le syndrome de Miller-Fisher, une variante du syndrome de Guillain-Barré, jusqu'au 14e jour de sa maladie, où le drainage des abcès qu'il avait aux fesses a révélé la présence de *C. botulinum* [353a]. Un « injecteur » d'héroïne souffrait de botulisme récurrent un an après sa première injection [353b]. Chez une consommatrice d'héroïne enceinte, la contamination par *C. botulinum* a nécessité la réalisation d'une césarienne à la 34e semaine de gestation [354]. Dans l'État de Washington, aux États-Unis, le botulisme s'est développé en moins de 5 j chez quatre consommateurs d'héroïne brune « *black tar* » par voie injectable non intraveineuse [354a].

## Immunodépression et infection

Tous les utilisateurs d'héroïne sont immunodéprimés, même en l'absence d'une infection par le VIH [355,356]. Les opioïdes endogènes régulent l'activation de cellules tueuses (*natural killer* [NK]) et la prolifération des lymphocytes T, tandis que la morphine diminue les taux d'interférons chez les souris [357,358]. Les infections tuberculeuses et fongiques sont donc courantes chez les héroïnomanes VIH-négatifs ; certains articles incluent également la mucormycose cérébrale, une infection dévastatrice, la candidose intravertébrale, la méningite cryptococcique, l'abcès cérébral à *Nocardia* et la chromoblastomycose du tronc cérébral [359-364].

La candidose localisée ou disséminée, en Europe, est associée à la pratique de dissoudre de l'héroïne brune « iranienne » dans du jus de citron, un très bon milieu de culture pour diverses espèces de *Candida* [365-368]. Un cas de candidose disséminée s'est déclaré chez un résident suisse qui s'injectait des comprimés de buprénorphine après les avoir dissous dans un peu de jus de citron en bouteille, dont la culture a révélé la présence de *C. albicans* [369]. Des cas d'endophtalmie à *Candida* ont été rapportés en Allemagne et en Espagne [370,371]. Des prélèvements urinaires britanniques et hollandais se sont avérés être contaminés par l'aflatoxine, qui pourrait renforcer l'immunodépression [372].

## Infection par le VIH et sida

Au terme de l'année 2000, aux États-Unis, les consommateurs abusifs de drogues injectables non homosexuels représentaient 25 % des 765 559 adultes et adolescents ayant le sida déclarés auprès du centre de contrôle des maladies américain (Centers for Disease Control [CDC]) [et la moitié des cas de sida connus chez les femmes]. Les consommateurs abusifs de drogues injectables homosexuels de sexe masculin en représentaient 6 %. Pendant la décennie quatre-vingt-dix, le taux de croissance de l'épidémie de sida a diminué parmi les hommes homosexuels mais a augmenté dans la population des utilisateurs de drogues injectables [373,374]. En 1982, 29 % des patients qui suivaient un programme de traitement de maintenance par la

méthadone avaient des anticorps anti-VIH ; 2 ans plus tard, cette proportion était de 87 % [375], et 75 % des consommateurs abusifs de drogue par voie parentérale hospitalisés présentaient une inversion du rapport lymphocytes T auxiliaires/suppresseurs [376]. Une enquête réalisée en 1989 sur 242 héroïnomanes en Italie du Nord a révélé que 76 % d'entre eux étaient séropositifs [377]. La prévalence de l'infection par le VIH est particulièrement élevée dans les communautés dans lesquelles les aiguilles sont partagées ; dans les « *shooting galleries* », les toxicomanes empruntent des ustensiles non stérilisés et ayant déjà servi [378,379]. Ces pratiques contribuent à la plus grande incidence du sida chez les toxicomanes hommes que chez les femmes.

Petit à petit, les toxicomanes habitués à partager leur matériel ont commencé à le nettoyer à l'eau de Javel, et les programmes d'échange d'aiguilles en Europe et aux États-Unis ont contribué à diminuer le recours au partage [380-382]. En 1999, une enquête réalisée sur 110 programmes d'échange d'aiguilles aux États-Unis a montré qu'au cours de l'année précédente, près de 20 millions de seringues ont été échangées ; les centres de distribution ont fourni en plus de l'eau de Javel et des préservatifs, ont envoyé les toxicomanes en cure, ont pratiqué des tests de VIH et d'hépatite B et C et ont recherché toutes traces de tuberculose et de maladie sexuellement transmissible. L'idéologie politique représente un obstacle au développement de tels programmes.

Pour de nombreuses raisons – saturation des groupes ayant un comportement à haut risque, retrait de toxicomanes séropositifs au VIH de la population de toxicomanes actifs, entrée de nouveaux toxicomanes séronégatifs au VIH dans cette population et diminution consciente des comportements à risque – la séroprévalence du VIH semblait s'être stabilisée en 1987 à environ 60 % chez les utilisateurs de drogues injectables new-yorkais [382a]. Ce phénomène a également été constaté dans d'autres villes américaines et en Europe, malgré le fait que d'autres communautés aient commencé à être touchées par l'épidémie de sida dans les années quatre-vingt-dix. Le lien entre sida et toxicomanie existant au niveau mondial s'est manifesté par des flambées d'infections au VIH entre l'Inde et la Chine, le long des routes empruntées pour le trafic de l'héroïne provenant de la Birmanie et du Laos [383].

Étant donné que le sida est une maladie sexuellement transmissible qui touche les partenaires hétérosexuels des personnes infectées et qu'un tiers des femmes traitées pour abus d'opioïdes se prostituent, les victimes de cette maladie ne présentent pas les facteurs de risques habituels [384]. Aux États-Unis, le sida se déclare chez 13 à 30 % des enfants nés de mère séropositive au VIH, ces mères étant pour la plupart soit toxicomanes par voie parentérale soit les partenaires sexuels de toxicomanes par voie parentérale [373].

Les complications neurologiques de l'infection par le VIH constatées chez les utilisateurs de drogues injectables sont les mêmes que pour les autres groupes à risque, et comprennent infections opportunistes du SNC, néoplasmes, AVC, neuropathie périphérique, myélopathie vacuolaire et encéphalopathie primaire à VIH (tableau 3.15) . Les inquiétudes portent principalement sur la tuberculose, dont la prévalence a connu une diminution constante aux États-Unis puis a recommencé à augmenter fortement à la fin des années quatre-vingt [385]. Une tuberculose avec signes cliniques apparents survient chez 10 % des patients infectés par le VIH, et les consommateurs de drogues injectables présentent un risque tout particulier ; la tuberculose extrapulmonaire – y compris la méningite, le mal de Pott et le tuberculome ou l'abcès du SNC – se rencontre beaucoup plus fréquemment que chez les tuberculeux VIH-négatifs [386-389]. Les tests à la tuberculine PPD (*purified protein derivative*, dérivé protéinique purifié) s'avèrent fréquemment négatifs chez les utilisateurs de drogues injectables, qui doivent être considérés comme positifs lorsque l'induration atteint 2 mm (et non les 5 mm habituels) ; une anergie doit également être recherchée [390]. Comme si l'immunodépression n'était pas suffisante, au début des années quatre-vingt-dix, les patients atteints de sida ont été de plus en plus nombreux à être infectés par un bacille tuber-

**Tableau 3.15.** Complications neurologiques majeures de l'infection au VIH

| |
|---|
| Méningite VIH |
| Neuropathie périphérique : |
| – précoce, de type Guillain-Barré |
| – tardive, sensitive, douloureuse |
| Zona |
| Infection opportuniste du SNC |
| Toxoplasmose |
| Méningite à cryptocoques ou granulome |
| Leucoencéphalopathie multifocale progressive |
| Cytomégalovirus |
| *Candida, Mucor, Nocardia* et autres champignons |
| Herpès simplex |
| Tuberculose (méningite, mal de Pott, abcès cérébral ou tuberculome intraparenchymateux) |
| Syphilis |
| Lymphome du SNC |
| AVC (endocardite thrombotique non bactérienne, vascularite cérébrale, hémorragie intracrânienne) |
| Myélopathie vacuolaire : |
| – encéphalopathie à VIH (complexe démence-sida) |

culeux résistant aux antimicrobiens classiques [391]. Pendant la décennie quatre-vingt-dix, la tuberculose a été diagnostiquée chez 263 patients du centre hospitalier de Harlem ; 81 % étaient séropositifs au VIH.

La syphilis est un autre des problèmes de cette population [392-401]. Les ulcères génitaux et la promiscuité constituent des facteurs de risque supplémentaires pour l'infection au VIH chez les toxicomanes. La méningite syphilitique, la syphilis méningovasculaire et la parésie générale sont susceptibles de causer les mêmes symptômes que ceux des autres infections liées au sida (y compris l'encéphalopathie à VIH) ; on passe donc facilement à côté du diagnostic de ces maladies [392]. De plus, selon certains rapports, la syphilis se caractérise chez les sujets séropositifs au VIH par une sérologie négative (y compris un résultat négatif à l'examen VDRL en présence de neurosyphilis) [393], une évolution rapide [394] et un échec thérapeutique nécessitant un traitement de maintenance [395]. Dans une étude réalisée à Miami, aux États-Unis, 12 patients atteints du sida sur 829 (1,5 %) avaient une neurosyphilis ; au moins 4 d'entre eux étaient des toxicomanes par voie parentérale et 4 autres avaient suivi un traitement pour une syphilis primaire [396]. Sur 42 individus d'une étude menée à Houston souffrant de neurosyphilis et infectés par le VIH, 5 avaient un LCR anormal mais ne présentaient aucun symptôme, 9 avaient les symptômes d'une méningite, dont 5 plus 15 autres souffraient d'une neuropathie crânienne, et 11 personnes avaient été victimes d'un AVC [397]. Une alternative conseillée au traitement de maintenance par la pénicilline pour la syphilis primaire non compliquée est une administration de trois doses de $2{,}4 \times 10^6$ unités de benzathine pénicilline ; pour la neurosyphilis, 12 à $24 \times 10^6$ unités de pénicilline sont nécessaires quotidiennement et pendant 10 j [398].

Chez plus de 90 % des patients atteints du sida, l'autopsie révèle des anomalies neuropathologiques, jusqu'à 92 % présentent des signes et symptômes neurologiques [402-409] (chiffre issu d'une étude prospective portant sur des patients séropositifs au VIH symptomatiques du centre hospitalier de Harlem [409]). Selon une enquête rétrospective sur les cas de sida déclarés au CDC, les utilisateurs abusifs de drogues injectables ont un risque plus élevé que les autres groupes à risque d'être atteints d'une méningite à cryptocoque et de toxoplasmose du SNC [410]. L'étude du centre hospitalier de Harlem n'a montré aucune différence entre la prévalence de ces infections ou de symptômes neurologiques tels que démence, hémiparésie, crises convulsives, ataxie ou neuropathie périphérique chez les utilisateurs de drogues injectables par rapport aux homosexuels non toxicomanes [409]. Dans la ville de Baltimore, des études neuropsychologiques contrôlées réalisées sur des utilisateurs de drogues injectables séropositifs au VIH et asymptomatiques n'ont détecté aucun signe de déficit cognitif significatif – comme chez les homosexuels non toxicomanes, porteurs du VIH et asymptomatiques [411]. L'occurrence et l'évolution du déclin cognitif secondaire à l'infection par le VIH est le même chez les utilisateurs de drogues injectables infectés par le VIH que chez les autres groupes à risque [412].

Une étude canadienne a déterminé que « l'utilisation de diverses drogues récréatives » n'augmentait pas le risque de déclarer le sida pour les hommes séropositifs au VIH [413], et une étude à Baltimore a montré qu'au-delà d'une période de 18 mois, le compte des CD4 ne diminue pas plus vite chez les toxicomanes par voie parentérale porteurs du VIH que chez les autres groupes de porteurs [414]. Une étude dans la ville de New York n'a trouvé aucune différence entre le taux de déclaration du sida chez les toxicomanes par voie parentérale séropositifs au VIH par rapport aux non-toxicomanes ; néanmoins, la morbimortalité antérieure au sida, et en particulier par infection bactérienne, était plus élevée chez les toxicomanes [415].

Deux toxicomanes par voie intraveineuse ont été victimes d'une co-infection par le VIH et le cytomégalovirus, probablement inoculés tous deux par un partage d'aiguilles. Il est possible que la maladie de type mononucléose qui s'ensuivit ait été le résultat d'une accentuation de la réplication de chaque virus par l'autre [416].

### HTLV-1 et HTLV-2

Les utilisateurs abusifs de drogues par voie parentérale sont également sujets à des infections à l'un ou l'autre des rétrovirus HTLV-I ou II (virus T-lymphotrope humain) [417-420]. Dans une enquête du CDC portant sur 3217 toxicomanes par voie parentérale répartis dans 29 centres de traitement américains, les taux de séroprévalence du HTLV étaient compris entre 0,4 % et 18 %, le maximum étant atteint par les villes de Los Angeles, La Nouvelle-Orléans et Seattle ; 84 % des échantillons positifs l'étaient au HTLV-II [420]. Une prévalence et une prépondérance du HTLV-II semblables ont été observées dans une population d'utilisateurs de drogues injectables en Italie du Nord [421]. Des cas de myélopathie à l'évidence due au HTLV-I ont été rapportés chez plusieurs utilisateurs de drogues par voie parentérale en Louisiane, en Floride et à Washington D.C. [422-426]. Une myélopathie associée au HTLV-II a été observée chez un utilisateur de drogues injectables de Baltimore [427]. En revanche, sur 25 patients souffrant d'une myélopathie associée au virus HTLV-I déclarés auprès du CDC entre 1988 et 1990, trois seulement étaient des consommateurs de drogues par voie parentérale [428].

## Accident vasculaire cérébral

### Observations

Les héroïnomanes ont une prédisposition aux AVC sans rapport avec une hépatopathie ou une néphropathie, une endocardite ou le sida. Le centre hospitalier de Harlem a établi un rapport sur six patients âgés de 25 à 38 ans [429]. Quatre d'entre eux, tous normotendus, ont souffert d'un infarctus cérébral associé à une perte de conscience après l'injection intraveineuse d'héroïne. Pour l'un d'entre eux, l'angiographie cérébrale ne présentait aucune anomalie. Un autre patient avait une sténose du siphon carotidien et de l'origine de l'artère cérébrale antérieure, ainsi qu'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne ; les modifications indiquaient plus une angiopathie primaire que la présence d'emboles. Deux autres consommateurs actifs d'héroïne ont été victimes d'un AVC occlusif non consécutif à un surdosage ni même à une injection récente. Chez un patient normotendu, l'angiographie cérébrale semblait confirmer la présence d'une artérite diffuse des petits vaisseaux. Deux patients paraissaient souffrir d'hypersensibilité : l'un avait une éosinophilie sanguine, une hypergammaglobulinémie et un résultat positif au test de Coombs direct, et l'autre avait une vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée et une fixation positive au latex.

D'autres rapports faisant état d'AVC occlusifs chez des utilisateurs d'héroïne incluent un jeune homme de 19 ans ayant consommé de l'héroïne par voie intraveineuse pendant 1 an ainsi que le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), et chez qui une aphasie globale s'est installée de façon soudaine ; l'angiographie cérébrale indiquait une angéite diffuse [430]. Une femme de 21 ans a été victime d'une hémiparésie 2 semaines après le début d'une prise quotidienne d'héroïne et 6 h après une injection intraveineuse ; les symptômes concomitants suggé-

raient une anaphylaxie, avec une éosinophilie et des modifications à l'angiographie correspondant à une artérite cérébrale [431]. Un infarcissement cérébral a suivi la première injection d'héroïne après plusieurs mois d'abstinence d'un homme de 20 ans qui présentait une tortuosité artérielle à l'angiographie cérébrale [432]. Un homme de 34 ans a été victime d'une hémiparésie alors qu'il prisait de l'héroïne ; l'angiographie cérébrale était normale [433]. Un autre jeune homme a souffert d'un infarctus dans le territoire de l'artère choroïdienne antérieure gauche après avoir prisé de l'héroïne [434]. Deux patients danois âgés de 30 et 35 ans se sont réveillés après un surdosage présumé en souffrant d'une aphasie et d'une hémiparésie droite ; l'angiographie cérébrale était normale dans chaque cas [435]. Une injection intra-artérielle d'héroïne a été suivie chez un patient par une ataxie cérébelleuse sévère aiguë [436]. Une hémorragie intracérébrale s'est déclarée chez un jeune Allemand dans les minutes qui ont suivi une injection intraveineuse d'héroïne [437]. Une femme d'âge moyen ayant consommé de l'héroïne pendant de nombreuses années par voie nasale a connu une rupture d'une malformation vasculaire cérébelleuse [438]. D'autres infarctus associés à la prise d'héroïne ont entraîné une aphasie et une cécité corticale [439,440]. Un jeune consommateur d'héroïne avec infarctus en zone frontière a présenté une maladie occlusive des artères cérébrales basilaires et des artères collatérales d'aspect Moya-Moya ; il a été estimé que l'événement primaire était une vascularite [446a].

Un homme consommant de l'héroïne par intraveineuse après 2 années d'abstinence a été victime d'un coma et d'une apnée réagissant à la nalorphine puis une quadriparésie progressive, une anarthrie, une dysphagie et une perte sensorielle se sont installées en plusieurs heures, indiquant la présence d'une lésion pontine ventrale ; l'étiologie vasculaire n'a pas pu être établie avec certitude [441].

## Mécanismes de l'accident vasculaire cérébral

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'un AVC lors de la prise d'héroïne (tableau 3.16) [142,442]. L'hypoventilation entraîne une hypotension et une diminution de la perfusion cérébrale, et un infarcissement du *globus pallidus* se rencontre fréquemment lors des autopsies d'héroïnomanes [443,444]. Une hémiplégie est apparue chez un patient qui se réveillait d'un coma répondant à la nalorphine et dans certains cas, le surdosage a provoqué une démence, une quadriparésie spastique, une surdité, des crises convulsives, une dystonie et un ballisme [445,446]. L'IRM a révélé un infarcissement en zone frontière dans le cerveau et la moelle épinière [446a]. Dans certains cas, une position anormale du cou lors d'un coma dû au surdosage peut avoir tordu l'artère carotide, diminuant ainsi davantage la perfusion cérébrale [435]. Une encéphalopathie postanoxique à retardement peut également survenir [447].

**Tableau 3.16.** Causes possibles d'AVC chez les héroïnomanes

| |
|---|
| Hypertension (néphropathie) |
| Troubles de la coagulation (hépatopathie, thrombocytopénie) |
| Endocardite (infarctus embolique, rupture d'anévrisme mycotique) |
| Surdosage, hypoperfusion |
| Embolie d'une particule |
| Vascularite allergique |
| Vascularite toxique |

Des particules réfringentes sont visibles dans la peau des héroïnomanes, et même s'il arrive parfois que ceux qui s'injectent l'héroïne directement dans la veine jugulaire atteignent accidentellement l'artère carotide, il existe peu de sources mentionnant l'embolisation de corps étrangers vers le cerveau chez les consommateurs d'héroïne [448,449]. Ce sont plutôt les toxicomanes par voie parentérale utilisant d'autres substances qui sont concernés [141,450]. Dans les années soixante-dix, l'usage abusif de pentazocine (Talwin®) et de tripelennamine (Pyribenzamine®) – *T's and blues* – était largement répandu à Chicago et dans d'autres villes du Midwest américain [451,452]. Les comprimés oraux étaient réduits en miettes puis dissous dans l'eau avant d'être filtrés à travers un morceau de coton ou de filtre à cigarette, afin d'être injectés par la voie intraveineuse,

entraînant hémorragies et infarctus cérébraux [453]. Au moment de l'autopsie, la présence d'une occlusion des artérioles pulmonaires causée par de la cellulose microcristalline ou des particules de silicate de magnésium (talc) a souvent été constatée [454,455]. Ces microemboles sont fortement susceptibles d'atteindre le cerveau, en particulier lorsque de multiples emboles pulmonaires ont causé une hypertension pulmonaire et créé des courts-circuits artérioveineux fonctionnels [142]. Chez les patients victimes d'un AVC et prenant du *T's and blues*, l'angiographie fait apparaître des lésions indiquant une vascularite cérébrale.

Des microemboles de talc ont été découverts dans le foie, la rate et le cerveau d'un consommateur abusif de parégorique par voie parentérale lors de son autopsie [456]. Un jeune homme qui injectait régulièrement dans ses veines des comprimés de péthidine pulvérisés et non filtrés souffrait de crises convulsives occasionnelles après l'injection puis de troubles de la mémoire et de la vision ; l'examen du fond d'œil a montré des hémorragies, et les occlusions artériolaires de même que les symptômes ont disparu dès l'abstinence [457]. L'injection intraveineuse d'un suppositoire d'hydromorphone a entraîné une occlusion de l'artère cérébrale postérieure, probablement par une embolie provoquée par le beurre de cacao contenu dans le produit.

Les anomalies immunologiques sont fréquentes chez les héroïnomanes et indiquent la présence d'une vascularite allergique ; les anomalies observées incluent notamment un complément abaissé, une hypergammaglobulinémie (y compris l'élévation du taux d'immunoglobuline M [IgM] indépendamment de l'IgG et de l'IgA), des complexes immuns circulants, des anticorps antimuscles lisses et antilymphocytes et un résultat faussement positif au test sérologique de la syphilis [458]. L'opium, la morphine, la codéine et la péthidine peuvent être à l'origine d'une urticaire, d'un œdème angioneurotique et de l'anaphylaxie [459]. Chez certains toxicomanes et lors d'essais sur des animaux, une liaison des gammaglobulines à la morphine a pu être observée [460,461].

Au cours du sevrage de l'héroïne, le nombre de récepteurs adrénergiques α2-plaquettaires et l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine augmentent [462]. Des utilisateurs de drogues injectables diminuent volontairement leur coagulation par addition d'héparine ou d'autres anticoagulants dans la préparation injectée [463].

## Myélopathie induite par l'héroïne

La myélopathie induite par l'héroïne est probablement d'origine vasculaire. L'injection est rapidement suivie d'une paraparésie aiguë, d'une perte sensorielle et d'une rétention urinaire, généralement après une période d'abstinence. Les symptômes se manifestent parfois au réveil d'un coma [464-475]. Chez certains patients, le maintien de la proprioception indique un infarcissement du territoire de l'artère spinale antérieure, et dans le cas d'un patient victime d'un infarctus bilatéral du pallidum, l'examen par IRM a mis en évidence un infarcissement en zone frontière de la moelle épinière [444]. Un homme qui s'était réveillé avec une paralysie flasque des jambes et une rétention urinaire plusieurs heures après avoir « sniffé » de l'héroïne présentait des signes de myélite transverse aiguë dans la région médiothoracique [476]. Une autopsie a révélé une nécrose « presque entièrement confinée » à la substance grise de la moelle épinière dans la région thoracique haute, et il a été découvert dans une autre autopsie une implication de la face antérieure des colonnes postérieures et d'un des cordons pyramidaux de la moelle thoracique basse [471]. Les causes possibles de ces lésions, comme pour les AVC causés par l'héroïne, sont notamment un infarctus de la moelle épinière en « zone frontière » pendant un coma et une hypotension, une embolie provoquée par un corps étranger et une toxicité directe ou une hypersensibilité. Cette dernière cause est confirmée par le cas d'un homme qui, bien que restant éveillé, souffrait d'engourdissements et de faiblesse des deux jambes quelques minutes après chaque injection [472]. Onze jours après une injection, un adolescent a développé un érythème au niveau du thorax et des pieds puis, consécutivement à une nouvelle injection 6 j plus tard,

**Tableau 3.17.** Complications neurologiques non infectieuses de l'abus d'héroïne

| |
|---|
| AVC |
| Myélopathie |
| Crises convulsives |
| Lésion des nerfs périphériques |
| Neuropathie périphérique |
| Plexopathie brachiale et lumbosacrée |
| Neuropathie crânienne |
| Rhabdomyolyse |
| Myosite fibreuse |
| Amblyopie induite par la quinine |
| Saturnisme |
| Encéphalopathie induite par la chloroquine |
| Encéphalopathie spongiforme |
| Parkinsonisme (MPTP) |

une paraplégie [474]. Une biopsie de la colonne vertébrale pratiquée chez un autre patient a révélé la présence d'une vascularite touchant principalement les petites artères et les artérioles, avec des « fragments réfringents doubles » dans les tissus enflammés [468]. Au centre hospitalier de Harlem, un patient a été victime d'une paraparésie ainsi que d'une rétention urinaire après qu'un ami a injecté de l'héroïne dans un vaisseau situé au-dessus de la moelle médiothoracique ; la myélographie ne présentait aucune anomalie, et les médecins ont estimé que les origines intercostales courantes des artères et veines cutanées et spinales postérieures avaient permis l'accès du produit injecté. Dans un autre cas, une injection d'héroïne a été suivie du syndrome de l'artère spinale avec quadriplégie [477].

## Lésions nerveuses périphériques

De nombreuses autres complications neurologiques touchent les consommateurs d'héroïne (tableau 3.17) . Les facteurs de risque de polyneuropathie sont notamment le sida, un traitement antirétroviral, un abus concomitant d'éthanol et la malnutrition [477a]. Des sources citent également le syndrome de Guillain-Barré [478-480]. Les nerfs périphériques sont également endommagés par les injections directes, les infections locales ou les paralysies dues à la pression pendant un coma [481]. Une paralysie ulnaire bilatérale est survenue consécutivement à une ostéomyélite de la diaphyse ulnaire [482]. Deux cas d'infarcissement du psoas-iliaque ont été diagnostiqués au moyen d'un examen tomodensitométrique et d'une biopsie ; l'un des deux patients souffrait également d'une neuropathie du nerf fémoral [483]. Les plexopathies douloureuses brachiales et lumbosacrées ressemblent à la névralgie amyotrophiante, indiquant une origine immunologique [484-491]. Des anévrismes septiques des artères sous-clavières ou axillaires ont également entraîné des plexopathies brachiales [492] ; une angiographie devrait être pratiquée pour les patients présentant les symptômes appropriés. Des injections répétées dans la veine jugulaire ont provoqué une paralysie persistante des cordes vocales [493,494], et un jeune Thaïlandais, alors qu'il prenait sa première dose d'héroïne depuis plusieurs mois, s'est réveillé avec une surdité de perception bilatérale, grave et permanente ; le site touché n'a pu être déterminé [495].

## Myopathie

Une rhabdomyolyse et une myoglobinurie avec insuffisance rénale peuvent survenir consécutivement à un coma prolongé et sont probablement dues à une compression musculaire directe. Elles peuvent également se manifester suite à une injection sans perte de conscience, indiquant une hypersensibilité potentielle [485,487,496-510] ; dans un cas, une seconde injection a été suivie d'une myoglobinurie récidivante [504]. Dans deux cas, une rhabdomyolyse a été associée à une plexopathie brachiale ou lumbosacrée [489, 510], et est même survenue suite à la prise nasale d'héroïne [511]. Il est également arrivé que la rhabdomyolyse s'accompagne de lésions myocardiques avec insuffisance ventriculaire aiguë [512]. Un jeune homme souffrant de rhabdomyolyse suite à un surdosage d'héroïne présentait le taux sérique de myoglobine le plus élevé qui ait été mesuré chez une personne ayant survécu au surdosage (> 400 000 µg/l) ; un arrêt cardiaque hyperkaliémique et une hypercalcémie avec dépôt diffus de calcium dans les tissus ont compliqué son tableau clinique [513]. Il est possible qu'une rhabdomyolyse induite par

l'héroïne ne touche que les jambes et ressemble ainsi fortement à une myélite transverse [514]. Un syndrome de loge consécutif à une injection d'héroïne peut nécessiter le recours à la fasciotomie afin d'éviter la perte d'un membre [515,516].

Au centre hospitalier de Harlem, un patient qui s'injectait régulièrement de l'héroïne dans les deltoïdes a développé une myosite fibreuse ainsi qu'une contracture scapulaire en abduction [517]. Il n'a pas été possible de déterminer si l'origine de cette myopathie devait être attribuée au traumatisme non spécifique provoqué par l'introduction répétée de l'aiguille ou à une toxicité locale de l'héroïne ou d'un adultérant, mais des études réalisées sur des animaux recevant de la morphine systémique suggèrent une toxicité chimique pour les muscles [518].

## Amblyopie induite par la quinine

Un cas d'atrophie optique a été rapporté au centre hospitalier de Harlem chez un patient dont la préparation d'héroïne lui apportait de très fortes doses de quinine : environ 5 g par jour. Étant également *dealer*, il a eu la possibilité de contrôler ses propres préparations et de les réaliser sans quinine, ce qui eut pour conséquence d'améliorer sa vision [519]. Un homme ayant pris 6 g de sulfate de quinine pour soulager les crampes musculaires provoquées par une désintoxication de l'héroïne a souffert d'une perte semblable de la vision [520]. Un rapport du Sri Lanka indique que 83 % des héroïnomanes sont atteints de dyschromatopsie. La quinine n'a pas été mentionnée, et 40 % des patients inhalaient l'héroïne [521].

## Saturnisme

Plusieurs Italiens ont souffert de douleurs abdominales et de tétraplégie d'évolution ascendante après avoir consommé de l'héroïne brune non raffinée provenant d'un lot contaminé par des sels de plomb [522]. L'héroïne contaminée par le plomb a entraîné une plexopathie brachiale bilatérale chez un autre Italien [523], ainsi que des coliques et une encéphalopathie chez un Espagnol [524].

## Empoisonnement à la chloroquine

Une adjonction de chloroquine dans une préparation d'héroïne a causé des céphalées, une confusion et des troubles de la vision chez un consommateur de nationalité britannique [525].

## Encéphalopathie spongiforme

Quarante-sept Néerlandais, consommant l'héroïne en « chassant le dragon », ont été atteints d'encéphalopathie spongiforme [526]. Les premiers symptômes furent une apathie, une bradyphrénie ainsi qu'une dysarthrie et une ataxie cérébelleuses ; certains ont ensuite été victimes d'une hémi- ou d'une quadriparésie septique, de trémulations, d'une chorée, d'une myoclonie, d'une paralysie pseudobulbaire, de fièvres, d'une cécité et 11 d'entre eux sont décédés. L'examen tomodensitométrique a révélé une radiotransparence de la substance blanche cérébrale et cérébelleuse, et l'autopsie a permis d'établir la présence d'un œdème et d'une dégénérescence spongiforme de la substance blanche, y compris de la moelle épinière. Tous les échantillons d'héroïne provenaient d'Amsterdam et contenaient diverses quantités de procaïne, phénacétine, caféine, antipyrine, strychnine, quinine, lidocaïne et diéthylcarbonate. La maladie n'a pas pu être reproduite chez le rat ou le lapin, et il n'a pas été possible d'identifier la toxine responsable. Un peu plus tard, cinq cas identiques se sont déclarés à Turin, où les chercheurs ont pu montrer un allongement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral chez de nombreux toxicomanes asymptomatiques habitués à « chasser le dragon » [527,528]. Deux Allemands, consommateurs d'héroïne par inhalation de la fumée, présentaient des signes cérébelleux graves et persistants et l'IRM a révélé des anomalies de la substance blanche [529]. Chez un Suisse ayant « chassé le dragon » pendant 15 ans se sont développées une paraparésie spastique progressive, une perte sensorielle et une incontinence urinaire, et l'imagerie a montré la présence de lésions principalement situées dans les colonnes latérale et dorsale de la moelle épinière [529a]. D'autres rapports similaires ont été rédigés à Taiwan, aux États-Unis, en Grande-

Bretagne et en Irlande, à une période durant laquelle « chasser le dragon » était devenue la méthode de consommation de l'héroïne la plus répandue dans le monde [530-536].

Deux « chasseurs de dragons » new-yorkais ont été atteints d'ataxie, de dysmétrie et de dysarthrie, et pour l'un d'eux les troubles ont évolués vers un mutisme akinétique, un état de décortication, puis une quadriparésie spastique [536]. L'IRM a révélé une leucoencéphalopathie typique dans les hémisphères cérébral et cérébelleux ainsi que dans le bras postérieur de la capsule interne et certaines zones du tronc cérébral. La spectroscopie par résonance magnétique a dévoilé une augmentation des lactates cérébraux. Suite à un traitement par antioxydants, dont le coenzyme Q, l'état clinique du patient s'est amélioré, indiquant un dysfonctionnement mitochondrial. Nous ne savons pas exactement dans quelle mesure le métal sur lequel l'héroïne est chauffée contribue aux lésions pathologiques de la myéline observées ; c'est une feuille d'aluminium et du papier d'étain qui ont été utilisés. De plus, une leucoencéphalopathie a également été rapportée après une injection d'héroïne intraveineuse [537,538] ainsi que chez un enfant de 2 ans dont la voie d'administration a probablement été la voie orale [539].

## MPTP et parkinsonisme

Un cas grave de parkinsonisme a été rapporté en 1979 : il s'agissait d'un jeune licencié du Maryland qui fabriquait et s'injectait un analogue de la péthidine, le propionate de méthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4 (MPPP) [540]. Il est mort par la suite d'un surdosage et l'autopsie a révélé les signes évidents d'une destruction de la substance noire compacte ; les autres zones généralement touchées par la maladie de Parkinson, comme le locus cœruleus ou le noyau dorsal moteur du vague, étaient épargnées. Le parkinsonisme est alors apparu dans la région de la baie de San Francisco chez les utilisateurs de MPPP vendu sous l'appellation « héroïne de synthèse » et la toxine responsable a pu être identifiée : un sous-produit de la synthèse du MPPP, le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) [541-544]. Également utilisé en chimie comme produit intermédiaire, le MPTP a lui aussi entraîné des cas de parkinsonisme chez des techniciens de laboratoire contaminés accidentellement par inhalation ou contact cutané [545]. La bradykinésie et la raideur sont sévères et accompagnées d'une mutité et d'une incapacité à déglutir ; un patient pouvait bouger uniquement ses yeux [541,546]. Cependant, ni démence, ni troubles autonomes ne sont survenus. Les symptômes apparaissent dans les jours qui suivent la prise de la substance et évoluent parfois pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'utilisation de la drogue [541]. Il est rare d'assister à une amélioration mais le lévodopa/carbidopa et la bromocriptine permettent de soulager le patient, parfois de façon surprenante, et lui sauvent même la vie dans certains cas [545,547]. Certains des effets secondaires caractéristiques de ce traitement sont une dyskinésie, un phénomène « on/off » et des symptômes psychiatriques, et les tentatives de sevrage de certains patients après plus de 1 an de traitement au lévodopa/carbidopa se sont révélées infructueuses [548].

Le LCR des patients atteints contient des taux de protéines plus élevés et, comme dans la maladie de Parkinson, un taux d'acide homovanillique abaissé. Cependant, contrairement à la maladie de Parkinson, le taux de MHPG dans le LCR est normal, ce qui signifie que les systèmes noradrénergiques ne sont pas touchés [547]. Chez les singes recevant du MPTP, la toxicité se limite aux neurones dopaminergiques du système nigro-strié [548-550].

Les héroïnomanes exposés à des doses uniques de MPTP n'ont pas présenté de symptômes parkinsoniens, mais la maladie risque d'apparaître à l'approche de la vieillesse, avec la diminution « normale » de l'activité dopaminergique [549]. Des symptômes se sont manifestés chez des patients qui étaient jusqu'alors asymptomatiques [545, 548] et les examens pratiqués par tomographie par émission de positons (TEP), en utilisant le 18F-dopa, sur des toxicomanes asymptomatiques ont montré une diminution du nombre de neurones contenant de la dopamine [551].

Le parkinsonisme induit par la prise de MPTP n'a pas que des répercussions dans le domaine de la toxicomanie. Bien que les signes neurologiques générés par le MPTP varient fortement selon les espèces, les primates étant les plus atteints, chaque animal étudié présente une diminution de la dopamine du striatum : le rat, la souris, le cobaye et la grenouille [548]. Le MPTP est métabolisé en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+) [552]. Cette réaction et la capacité du MPTP à diminuer la dopamine, détruire les neurones et provoquer le parkinsonisme se trouvent bloquées par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) de type B que sont la pargyline et le déprényl [553]. Le MPP+, mais pas le MPTP, entre de façon sélective dans les neurones dopaminergiques ; il est probable que le MPTP pénètre dans la glie (dont le récepteur est la MAO) où il est métabolisé en MPP+, qui peut ensuite entrer dans les neurones dopaminergiques de la substance noire par l'intermédiaire du système de recapture de la dopamine. Le MPP+ inhibe la production d'ATP et stimule la formation de radicaux superoxydes qui réagissent avec l'oxyde nitrique pour former du péroxynitrite, lequel, à son tour, par oxydation et nitration, endommage les protéines – notamment la tyrosine hydroxylase (l'enzyme limitante de la synthèse de la dopamine) et l'α-synucléine (un composant essentiel des corps de Lewy de la maladie de Parkinson). Le MPP+ active également les programmes génétiques de mort cellulaire [554]. Ainsi, l'apparence attrayante d'une drogue « à la carte » de la côte ouest des États-Unis a ouvert de nouvelles voies sur la possible pathophysiologie de la maladie de Parkinson.

## Crises convulsives

Une étude contrôlée réalisée au centre hospitalier de Harlem a permis de découvrir que la consommation d'héroïne, passée ou présente, est un facteur de risque pour les crises convulsives d'apparition récente indépendamment d'un surdosage, d'une blessure à la tête, d'une infection, d'un AVC, de la prise d'alcool ou d'autres drogues illicites [555]. Chez l'animal, les opioïdes peuvent se comporter comme des convulsivants, des anticonvulsivants ou même les deux, et sont susceptibles de modifier les phénomènes post-critiques ; ces effets sont bloqués ou non de façon variable par les antagonistes des opioïdes. Les effets dépendent de la substance opioïde utilisée ainsi que de la dose, de la voie d'administration, du type de crise convulsive et du sous-type du récepteur opioïde [556-564].

## Syndrome de Gilles de la Tourette

Quelques mois après avoir fumé de l'héroïne pour la première fois, une femme souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette a développé une coprolalie grave, réfractaire à tout traitement et qui n'a pas régressé à l'arrêt de la consommation [568a].

## Effets sur la cognition

Comme pour toutes les drogues entraînant l'abus, les effets de la prise chronique d'opioïdes sur la cognition sont difficilement quantifiables : les données en base de référence prémorbide sont limitées et les facteurs confondants sont nombreux – trouble psychiatrique concomitant, polytoxicomanie (y compris l'éthanol), adultérants dans les préparations « de rue » et antécédents de surdosage. Les tests neuropsychologiques indiquent que les caractéristiques des troubles cognitifs sont différentes chez les utilisateurs chroniques d'héroïne par rapport aux consommateurs de psychostimulants [565]. Douze héroïnomanes, dont la plupart utilisait d'autres drogues et notamment l'éthanol, présentaient une diminution des taux de *N*-acétylaspartate (un marqueur de viabilité neuronale) dans le cortex frontal [566]. Chez le rat adulte, l'administration chronique de morphine ou d'héroïne inhibe la neurogenèse dans l'hippocampe [567]. Le nombre de protéines des neurofilaments était réduit et elles étaient anormalement phosphorylées dans le cortex préfrontal de toxicomanes humains suite à un surdosage d'héroïne ou de méthadone [568]. La signification clinique de ces observations reste incertaine. L'apparente normalité de la cognition et de la productivité des toxicomanes auparavant sous traitement de maintenance par la morphine et aujourd'hui à la méthadone semble corroborer le fait qu'il existe à ce jour peu d'éléments

démontrant que l'administration chronique d'opioïdes cause en soi un dysfonctionnement cognitif ou psychiatrique durable.

## Autres agents

Au cours des années quatre-vingt-dix, les médecins américains ont cherché de plus en plus à soulager la douleur, en particulier causée par le cancer, au moyen d'analgésiques opioïdes, et le nombre des prescriptions de morphine, méthadone, fentanyl, hydromorphone et oxycodone a fortement augmenté. Néanmoins, le réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network) indique que durant cette même période, l'abus de ces agents n'a pas augmenté, malgré la croissance continue de la consommation d'héroïne [569]. L'abus d'opioïdes autres que l'héroïne était assez important mais, comme nous le verrons avec l'oxycodone, l'ampleur de l'abus n'a pas été traduite par les données du DAWN.

Les stratégies permettant de traiter les douleurs chroniques par les opioïdes, y compris la « rotation des opioïdes », sont examinées ailleurs [569a].

### Pentazocine

Les MPPP-MPTP et le *T's and blues* (tripelennamine) illustrent le fait que lorsque d'autres opioïdes sont plus facilement accessibles que l'héroïne, ils sont sources d'abus (voir ci-dessus). La pentazocine, un agoniste/antagoniste mixte, n'élimine pas les symptômes de privation de la morphine et pourrait même déclencher leur apparition bien qu'elle n'antagonise pas la dépression respiratoire induite par la morphine ; les héroïnomanes ne l'apprécient guère [570]. Toujours est-il que l'abus par voie orale ainsi que parentérale se produit indépendamment de la tripelennamine, et les patients qui l'utilisaient à l'origine pour ses vertus analgésiques présentent dans tous les cas une dépendance psychique et physique [571,572]. Lorsqu'elle est consommée à faibles doses, la pentazocine provoque une euphorie, un sentiment de légèreté, une sédation, une impuissance et une anhydrose ; des doses plus fortes entraînent maux de tête, nausées, vomissements, vision trouble, diplopie, augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, rétention urinaire, dépression respiratoire et symptômes dysphoriques psychomimétiques tels que délires et hallucinations. Des crises convulsives peuvent survenir. Contrairement à ce qui est observé avec la morphine et l'héroïne, il semble qu'il y ait une dose maximale tolérée. Les symptômes de sevrage sont plus doux qu'avec l'héroïne mais incluent un comportement marqué de recherche de drogue. Le traitement d'un sevrage de la pentazocine comporte des doses progressivement décroissantes de pentazocine elle-même.

Les utilisateurs abusifs de pentazocine qui s'injectent la drogue par voie sous-cutanée ou intramusculaire souffrent d'une fibrose musculaire et cutanée localisée sévère. L'injection intramusculaire de pentazocine dans les quatre membres et le tronc – et même le dos dans un cas – provoque un ensemble de symptômes ressemblant au syndrome de l'homme raide avec des muscles durs et douloureux et des contractures handicapantes. La précipitation localisée de pentazocine acide en est probablement la cause [573,575].

Le *T's and blues* semble être un descendant de l'abus de *blue velvet* (tripelennamine et parégorique) qui avait cours dans les années cinquante ; les consommateurs partagent la croyance que l'association des deux substances permet d'éviter l'effet sédatif de l'opioïde et la stimulation occasionnelle induite par l'antihistaminique (bien que la sédation soit plus fréquente avec cet agent) [452,455,576]. D'après des études réalisées sur des sujets volontaires, l'administration de tripelennamine dans les proportions habituellement pratiquées dans les préparations de rue (1 : 2) contribue à augmenter les effets euphorisants de la pentazocine [577]. Chacune prise indépendamment, la pentazocine et la tripelennamine provoquent des crises convulsives et une psychose, et une combinaison des deux agents administrée au rat est extrêmement plus létale que l'un ou l'autre seul [451,478].

L'insuffisance respiratoire survient couramment [579]. Les infections à staphylocoques sont moins fréquentes chez les utilisateurs de *T's and blues* que chez les héroïnomanes, tandis que les infections à

*Pseudomonas* le sont plus, peut-être du fait de l'action inhibitrice de la tripelennamine sur le *T's and blues* et non sur l'héroïne [580]. En 1983, le fabricant ajouta de la naloxone aux comprimés de pentazocine. L'abus de *T's and blues* diminua alors, mais ne disparut pas totalement, sans doute parce que la naloxone ne bloque pas l'action du récepteur ζ de la pentazocine et n'a aucun effet sur la tripelennamine [581,582].

## Butorphanol

Tout comme la pentazocine, le butorphanol est un agoniste des récepteurs κ et un agoniste/antagoniste des récepteurs μ. Au cours des années quatre-vingt, environ 60 réactions indésirables causées par l'injection intramusculaire de butorphanol (Stadol®) ont été rapportées tous les ans auprès de la Food and Drug Administration (FDA) américaine ; il s'agissait principalement de troubles psychologiques (notamment confusion, paranoïa et hallucinations). Moins de 6 cas annuels de dépendance ou d'addiction ont été déclarés, bien que la littérature médicale comporte des exemples d'abus récréatif et de dépendance [583-585]. Des cas d'utilisation abusive par voie parentérale de butorphanol mélangé à de la diphenhydramine, constatés chez des adolescents dans l'État du Mississippi, ne sont pas sans rappeler l'utilisation de *T's and blues* [586]. En 1991, la FDA a autorisé la mise sur le marché d'un spray nasal de Stadol® non inscrit dans les annexes du Controlled Substance Act et indiqué pour la migraine. Cette préparation, dont le dosage est cinq fois supérieur à celui de la préparation utilisée par voie parentérale, a entraîné une augmentation considérable du nombre de réactions adverses déclarées, passant de 60 à 400 par an, ainsi que des cas de dépendance/addiction, dont deux nouveaux cas étaient rapportés chaque semaine [587]. En 1996, sous la pression des médias et de l'Académie américaine de neurologie, la FDA accepta d'inscrire la drogue dans une annexe [588].

## Péthidine

La péthidine (Démérol®) a d'abord été présentée (de la même manière que l'héroïne)

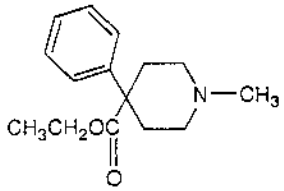



**Figure 3.3.** Péthidine.

comme un analgésique non addictif, et il était tellement facile de se la procurer qu'un grand nombre de médecins et d'infirmières en furent dépendants [589]. Elle agit de la même façon que la morphine bien qu'elle en soit différente sur le plan chimique (figure 3.3) , mais sa durée d'action est plus courte (2 à 4 h) et elle comporte un risque moindre de myosis. Un métabolite toxique, la norpéthidine, provoque des trémulations, une agitation, une confusion, un délire, des hallucinations, une myoclonie et des crises convulsives [590-592] (la demi-vie biologique de la norpéthidine est beaucoup plus longue chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, d'une drépanocytose ou d'un cancer ; l'administration de doses répétées de péthidine doit être évitée dans ces cas [172]). L'association de la péthidine avec les inhibiteurs de la MAO accentue les symptômes et peut s'avérer fatale [593]. Un homme âgé ayant pris 4000 mg de péthidine sur une période de 9 j pour soulager des douleurs postopératoires a été atteint de parkinsonisme grave répondant au lévodopa/carbidopa ; l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes [594]. Comme pour la pentazocine, l'abus de péthidine par voie parentérale peut se compliquer d'une myosite fibreuse diffuse [595]. Les symptômes de la privation de péthidine apparaissent généralement 3 h après l'administration de la dernière dose, atteignent un pic en 8 à 12 h puis déclinent sur 4 à 5 j. Le sujet peut présenter une appétence, une nervosité et des contractions musculaires importantes, mais les nausées, les vomissements, les diarrhées ou la mydriase sont souvent de faible intensité [1].

## Propoxyphène

Bien qu'étant une substance à faible potentiel d'abus, le propoxyphène (Darvon®), un anal-

gésique à peu près aussi puissant que l'aspirine, est cependant facilement accessible. C'est pourquoi en 1980, la FDA, inquiète de l'utilisation illicite qui en était faite, a recommandé que les délivrances par ordonnance ne puissent pas être renouvelées [596-599]. L'abus peut se faire par voie orale ou intraveineuse [600]. Le propoxyphène est souvent impliqué dans les décès liés aux drogues, en particulier lorsqu'il est associé à l'éthanol ou aux tranquillisants, mais sa prévalence en tant que drogue « de rue » reste incertaine [601-603]. On retrouve souvent chez les adolescents arrêtés pour délits commis sous l'influence d'alcool un abus de propoxyphène, mais il s'accompagne généralement d'autres drogues [604]. De la même façon, la présence de propoxyphène ou de ses métabolites a fréquemment été constatée lors d'autopsies, mais lorsque le décès était attribué à l'intoxication, de nombreuses autres substances ont également été retrouvées dans 89 % des cas (par exemple, les benzodiazépines, les barbituriques, l'amitriptyline ou l'éthanol) ; bien que 30 % des personnes décédées eussent des antécédents d'abus d'éthanol ou de substances, seules 1,8 % abusaient uniquement du propoxyphène [605, 606]. Ce phénomène semble se produire généralement chez des patients qui l'utilisent à l'origine pour soulager des douleurs puis qui augmentent graduellement la dose [599]. Une gêne subjective ainsi qu'une appétence intolérables peuvent s'avérer résistantes même à un sevrage progressif [607]. Le surdosage entraîne des délires, des hallucinations et des crises convulsives, et le décès est souvent précédé d'une dépression cardiaque résistante à la naloxone ou d'un œdème pulmonaire [1,171,602,608-610]. Des doses élevées provoquent une surdité périphérique [611].

## Hydromorphone

L'abus d'hydromorphone (Dilaudid®), souvent par voie parentérale, s'est lui aussi répandu à la fin des années soixante-dix [612]. En 1987, la ville de Washington a connu une forte croissance du nombre de décès liés à l'hydromorphone, qui se présentait sous forme de comprimés pulvérisés et vendus comme étant de l'héroïne [613]. Des doses élevées d'hydromorphone causent des hallucinations visuelles intenses non accompagnées de délire ni d'autres symptômes caractéristiques du surdosage [614]. À New York, en 2000, un médecin et deux pharmaciens ont été arrêtés pour avoir détourné des quantités considérables de Dilaudid® (dont le prix de gros était compris entre 3 et 5 dollars américains) à destination de l'État de Virginie (où il était revendu dans la rue au prix de 25 à 60 dollars le comprimé) [615].

## Codéine

Pendant les années quatre-vingt, les villes de New York et de Los Angeles et les États du New Jersey et de Pennsylvanie ont connu une augmentation de la popularité de l'utilisation du glutéthimide associé à la codéine (*hits*, *sets*, *loads*) ou à l'acétaminophène et à la codéine (*4's and doors*) [616-618]. L'effet euphorisant de ces associations ressemble à celui que procure l'héroïne, mais sa durée est plus longue. En 1980–1981, dans le nord-est de l'État du New Jersey, 236 décès ont été attribués au *hits*, contre 126 pour l'héroïne et 46 pour la méthadone [619]. Entre 1985 et 1987, neuf décès imputés au *hits* ont été déclarés dans la ville de Eerie, en Pennsylvanie [620]. Le potentiel d'abus de la codéine seule est très faible ; elle supprime en partie les symptômes de sevrage de la morphine, et de fortes doses (1200 à 1800 mg par jour) génèrent un léger syndrome de privation [621]. Une injection intra-artérielle de comprimés de codéine pulvérisés a été suivie d'une gangrène des extrémités supérieures [622]. Des cas d'abus de sirop de codéine, un mélange de phosphate de codéine et de vinaigre de scille, qui est un glycoside cardiaque, ont été rapportés en Australie ; les complications possibles comprennent notamment une myopathie diffuse présentant des caractéristiques myasthéniques et une dissociation auriculoventriculaire [623-625].

## Oxycodone

L'oxycodone est le composant principal de plusieurs analgésiques combinés tels que le Percocet® et le Tylox® (aux États-Unis), qui sont des drogues récréatives par voie orale ou nasale populaires dans les campagnes améri-

caines. En France, l'oxydocone est le composant unique de l'oxycontin et de l'oxynorm. En 1996, l'Oxycontin® a été mis en vente en tant qu'analgésique à libération prolongée ayant un faible potentiel d'abus. Alors que le Tylox® contient 5 mg d'oxycodone, les comprimés d'Oxycontin® en contiennent 20 mg, 40 mg ou 80 mg. Très vite, il a été découvert qu'en pulvérisant les comprimés d'Oxycontin®, la matrice à libération prolongée était détruite, et que la poudre obtenue pouvait être inhalée, et même injectée après dilution dans l'eau. Après la mise sur le marché de l'Oxycontin®, ses prescriptions ont doublé tous les ans ; en 2000, 6,5 millions d'ordonnances pour de l'Oxycontin® ont été rédigées. L'utilisation abusive du produit, qui avait débuté parmi les héroïnomanes des Appalaches, s'est rapidement répandue dans tous les États-Unis, avec plus de 200 000 personnes dépendantes, dont la plupart sont ensuite passées à l'héroïne. En 2002, la FDA a identifié 464 décès dus à un surdosage d'Oxycontin® au cours des 2 années précédentes, et en Floride un médecin qui avait prescrit de l'Oxycontin® à des centaines de patients a été déclaré coupable d'homicide [626-628]. En 2004, un tribunal fédéral de première instance a conclu que la société Purdue Pharma, qui fabrique l'Oxycontin®, avait délibérément trompé les autorités fédérales afin d'obtenir des brevets protégeant la drogue [628a].

En toute logique, d'autres analgésiques opioïdes à action prolongée – notamment le sulfate de morphine et la méthadone à libération contrôlée –, lorsqu'ils sont prescrits dans le cadre de troubles tels que des céphalées chroniques quotidiennes, présentent eux aussi un risque d'escalade des doses et de dépendance psychique et physique [629].

## Hydrocodone

L'hydrocodone, dont le pouvoir analgésique est comparable à celui de la codéine, comporte un risque d'addiction plus important. Deux patients migraineux devenus dépendants à un mélange d'hydrocodone et d'acétaminophène (Vicodin®) ont été atteints de surdité périphérique [630]. Les rapports issus du DAWN concernant les cas d'urgence liés à l'hydrocodone ont augmenté de 31 % entre 1999 et 2000 [630a].

## Méthadone

Le détournement illégal de la méthadone délivrée dans les programmes de traitement de maintenance par la méthadone est un sujet d'inquiétude depuis plusieurs années (abordé plus loin). Jusqu'à récemment, cependant, on considérait que la méthadone avait un faible potentiel d'abus ; existant sous la forme de comprimés de 5 ou 10 mg pour l'analgésie ou sous formulation liquide pour traiter l'addiction, la méthadone a une action retardée qui empêche toute euphorie (*high*) intense. Il est néanmoins possible d'écraser les comprimés puis de les inhaler ou de les dissoudre dans de l'eau pour les injecter, et les doses de méthadone délivrées dans le cadre d'un traitement de maintenance et prévues pour être prises au domicile du patient peuvent être revendues dans la rue. À la fin des années quatre-vingt-dix, à une époque où l'utilisation des opioïdes pour soulager les douleurs chroniques devenait de mieux en mieux acceptée (et alors que les dangers de l'oxycodone étaient mieux connus et que les médecins étaient plus réticents à le prescrire), l'emploi de la méthadone comme analgésique se répandit. Au même moment, l'épidémie d'addiction à l'héroïne conduisit à la création d'un grand nombre de programmes de traitement de maintenance par la méthadone. Comme l'oxycodone, l'abus de méthadone à grande échelle a débuté dans les campagnes américaines des Appalaches et du Maine notamment. En Caroline du Nord, les décès causés par la méthadone sont passés de 7 en 1997 à 58 en 2001. En Floride, les décès liés à la méthadone sont passés de 209 en 2000 à 357 en 2001, puis à 254 dans les 6 premiers mois de l'année 2002. D'après le DAWN, il y a eu 10 725 visites en service d'urgence à cause de l'abus de méthadone en 2001, près de deux fois plus qu'en 1999 [630a,630b]. Un des dangers spécifiques de la méthadone orale est qu'au moment où son action retardée atteint un pic, les utilisateurs ont de grandes chances d'avoir quitté l'endroit où la prise a eu lieu (par exemple, une soirée) et de se trouver

seuls lors du collapsus. L'une des complications de l'injection de comprimés pulvérisés est la pneumopathie granulomateuse [630c].

## Opioïdes antidiarrhéiques

Une femme est devenue dépendante d'une préparation antidiarrhéique composée de kaolin et de morphine et a été atteinte d'une nécrose myocardique hypokaliémique ayant entraîné son décès [631]. Des doses élevées de l'opioïde antidiarrhéique diphénoxylate provoquent l'euphorie et créent une dépendance physique, mais sa mauvaise solubilité dans l'eau évite tout risque d'abus par voie parentérale. Le lopéramide est encore moins susceptible d'être consommé de façon abusive, car il ne cause aucune euphorie et n'est pas soluble dans l'eau [1].

## Fentanyl

En 1979, des décès sont survenus parmi une population de toxicomanes sud-californiens qui pensaient consommer une héroïne « blanche de Chine » d'excellente qualité, alors qu'il s'agissait en fait d'α-méthyl-fentanyl, un analogue du fentanyl (figure 3.4) [632]. Utilisé comme analgésiant dans la plupart des interventions chirurgicales, le fentanyl est parfois l'objet d'un abus de la part du personnel soignant [320,321,633-635]. Il existe des dérivés disponibles à la vente, dont le sufentanil, l'alfentanil et l'Innovar® (fentanyl et dropéridol, qui est un neuroleptique). L'abus d'α-méthyl-fentanyl s'est propagé le long de la côte californienne ainsi que vers l'est (Arizona) ; lorsque la substance a fait son apparition, elle était tout à fait licite, n'étant pas classée dans les annexes du Controlled Substance Act. Tout comme d'autres analogues du fentanyl du même type, elle peut être synthétisée très facilement et pour un faible coût ; il faut environ

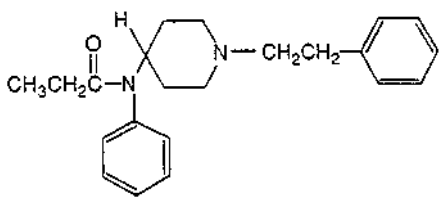



**Figure 3.4.** Fentanyl.

pour 200 dollars américains de produits chimiques et de matériel pour produire l'équivalent de 2 millions de dollars de drogue vendue dans la rue [636]. Il existe plus de 1400 analogues possibles du fentanyl et au moins 10 d'entre eux, dont certains sont plusieurs milliers de fois plus puissants que l'héroïne, sont apparus dans les rues et sont responsables de nombreux décès par surdosage [637]. Ils sont généralement consommés par intraveineuse mais sont également parfois sniffés. Les utilisateurs décrivent des effets différents de ceux de l'héroïne : une « montée » moins rapide, une « descente » plus progressive, et entre deux, les consommateurs « piquent du nez » plus longtemps [636]. On estime qu'au milieu des années quatre-vingt, les drogues « à la carte » analogues au fentanyl étaient consommées par 20 % des 100 000 héroïnomanes californiens, en particulier dans les banlieues. Leur utilisation a ensuite diminué fortement sur la côte ouest des États-Unis pour mieux émerger à l'est [638-641]. Pendant l'année 1988, 16 décès dus au méthyl-fentanyl ont été déclarés uniquement à Pittsburgh et lors d'un seul week-end, en 1991, plus de 100 cas de surdosage au méthyl-fentanyl (surnommés *Tango and Cash*) ont été pris en charge dans la ville de New York et dans les États du New Jersey et du Connecticut ; au moins 12 patients sont décédés [642].

Des cas de myoclonie ont été constatés chez des patients en sevrage du fentanyl par voie transdermique [641a].

## Lefétamine

Dans les années cinquante, la lefétamine, une drogue qui semble combiner les effets des opioïdes et des amphétamines, faisait l'objet d'une importante consommation abusive au Japon. En 1989, des rapports ont fait état de cas d'abus de lefétamine en Italie [643]. Cette substance pourrait être un agoniste partiel ; elle soulage les symptômes du sevrage des opioïdes, ses effets sont inversés par la naloxone et elle peut être remplacée par la pentazocine.

## Opium

La popularité de l'opium, fumé ou ingéré, s'est développée aux États-Unis et en Europe

avec l'arrivée de vagues successives d'immigrés en provenance d'Asie. Il peut être préparé à partir de pavots que l'on fait pousser chez soi et il est possible d'identifier sa provenance en fonction de la quantité d'opioïde et des impuretés qu'il contient. Les complications qu'il entraîne sont notamment une augmentation du risque de cancer de l'œsophage et une toxicité due à la présence d'arsenic, délibérément ajouté dans sa préparation [644,645].

Les graines de pavot servent également à faire un thé comportant une quantité de morphine assez importante [646]. Un boulanger, qui consommait sa dose quotidienne de 280 mg de morphine de cette façon, a souffert d'une crise de grand mal d'apparition récente. La contribution des autres alcaloïdes présents dans le mélange – par exemple, la noscapine ou la papavérine – est possible mais pas certaine [647].

En réponse à une mode pour le chic victorien, le laudanum était particulièrement apprécié des artistes de Seattle dans les années quatre-vingt-dix [648].

### Dextrométhorphane

Le dextrométhorphane, un antitussif, est populaire chez les adolescents américains de la classe moyenne qui peuvent l'acheter via l'Internet. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un analgésique et qu'il ne comporte pas un risque de dépendance significatif, il provoque une euphorie et des hallucinations [649].

### Tramadol

Des documents français, allemands et chinois rapportent des cas de dépendance psychique et physique au tramadol, un agoniste μ atypique [650,651]. Un homme alcoolique consommant du tramadol associé à de la venlafaxine, du trazodone et de la quétiapine est décédé d'un état de mal épileptique [652].

## Traitement à long terme

### Thérapie démédicalisée, psychothérapie et autres approches

Les spécialistes du problème de l'abus des opioïdes ne sont pas d'accord quant à sa nature – sociale, psychologique ou métabolique –, c'est la raison pour laquelle plusieurs approches de traitement existent actuellement [653]. Le comportement de recherche chronique de drogue pourrait être la conséquence d'une abstinence permanente, ce qui serait conforme à l'opinion selon laquelle ces sujets ont une déficience chronique aux opioïdes comparable au diabète sucré insulinodépendant [192,654], ou alors ce comportement pourrait plutôt être lié à un conditionnement psychologique environnemental, comme l'illustrent les patients désintoxiqués qui rechutent et souffrent à nouveau d'appétence pour la drogue lorsqu'ils se rendent de nouveau dans leur ancien quartier [655]. Un stimulus renforçant autre que l'euphorie ou le soulagement des symptômes d'abstinence que procure la prise de drogue et particulièrement puissant est, comme cela a été abordé dans le premier chapitre de cet ouvrage, le fait que les journées entières du toxicomane sont occupées par la recherche de drogue. Beaucoup de « prétendus » héroïnomanes prennent trop peu d'héroïne pour risquer une dépendance physique grave et obtiennent les effets euphorisants semblables à ceux des opioïdes en s'injectant du simple sérum physiologique (« dépendance à la seringue ») [656]. Plusieurs phénomènes peuvent également être expliqués de façons différentes : certains toxicomanes dépendants des opioïdes ont tendance à « mûrir » en vieillissant [657], les soldats américains physiquement dépendants de l'héroïne pendant la guerre du Vietnam n'ont pas tous systématiquement continué à consommer cette drogue de retour dans leur pays [658], et très peu de patients cancéreux physiquement dépendants des opioïdes souffrent d'une appétence pour la drogue à leur sortie d'hôpital [40,659] (dans une étude portant sur 38 patients ambulatoires présentant des douleurs cancéreuses non chroniques traitées par des analgésiques opioïdes pendant plusieurs années, seuls 2 patients – d'anciens toxicomanes – ont souffert d'appétence et d'escalade des doses [660s]).

Pour les défenseurs du traitement sans médicaments, les facteurs psychologiques et sociaux sont essentiels. Cependant, les don-

nées en faveur d'une telle approche sont peu engageantes, ou difficiles à obtenir. Une grande majorité des personnes dépendantes aux opioïdes rechutent irrémédiablement après une hospitalisation volontaire ou une période d'emprisonnement (appelée « programmes d'internement civil » par euphémisme) [661-663].

Quel que soit le rôle joué par les facteurs psychologiques, la plupart des travailleurs sociaux s'accordent sur le fait que la psychothérapie, que ce soit la « thérapie comportementale et cognitive » ou la « thérapie de facilitation de la motivation », ainsi que les stratégies telles que les « contrats d'objectifs », n'interviennent que de façon secondaire dans le traitement de l'abus des opioïdes [654,664-667]. Comme pour les toxicomanes en général, il n'existe aucune « personnalité addictive » qui définisse les consommateurs des opioïdes, bien que certains troubles psychiatriques soient fréquemment présents chez eux, en particulier un trouble dépressif majeur et une personnalité antisociale [668-671]. Il est cependant difficile de déterminer si la maladie psychiatrique précède ou suit l'abus d'opioïdes ; en toute logique, la présence d'un trouble psychiatrique est prédictive d'une faible réponse au traitement quel qu'il soit.

Comme nous l'avons vu précédemment ainsi que dans le chapitre 2, des études portant sur la famille, la gémellité et l'adoption ont révélé que la dépendance aux drogues en général, et aux opioïdes en particulier, a des origines génétiques. De même que pour d'autres troubles complexes, les gènes qui interviennent dans la dépendance sont probablement très nombreux et n'ont pour le moment pas été identifiés. Néanmoins, même si les rôles respectifs des gènes et de l'environnement dans la dépendance des opioïdes sont acceptés et reconnus, aucune innovation dans les traitements proposés n'a encore été faite [87,672-677].

Les communautés « démédicalisées » comme Synanon, Daytop, Odyssey House et Phoenix House (ou le Patriarche, en France) ne s'adressent qu'à un nombre limité de toxicomanes et coûtent cher. Les rares données disponibles à leur sujet décrivent un taux de rechute extrêmement élevé à la sortie du programme [89,678,679].

Les études sur l'utilisation de l'acupuncture pour traiter l'addiction aux opioïdes sont soit négatives, soit mal conçues [680].

Bien que la consommation chronique d'opioïdes marginalise les individus et contribue à réduire leur activité physique, elle épargne totalement leurs performances mentales. La légalisation de la morphine ou de l'héroïne, pratiquée aux États-Unis avant le durcissement de la législation et plus récemment en Grande-Bretagne, a démontré que des doses quotidiennes stables d'héroïne ou de morphine sont compatibles avec une productivité sociale [104,681-684]. Pour des raisons que nous aborderons plus loin, cependant, la plupart des consommateurs britanniques d'opioïdes participant à des programmes gouvernementaux prennent de la méthadone [685-687].

## Traitement par les antagonistes des opioïdes

Pour les partisans du traitement aux antagonistes des opioïdes, l'abus des opioïdes est une maladie chronique où les rechutes sont inévitables et au cours de laquelle le toxicomane est capable d'interrompre temporairement sa consommation de lui-même. Lorsqu'elle est prise par voie orale, la naloxone, un antagoniste pur, est peu efficace et sa durée d'action est courte. Un autre antagoniste pur, la naltrexone, est efficace par voie orale et peut bloquer les effets de l'héroïne pendant 72 h à une dose de 150 mg par jour [688,689]. En 1984, la FDA a autorisé l'utilisation de naltrexone pour le traitement de maintenance de la dépendance aux opioïdes. Prise à raison de trois fois par semaine, la naltrexone déclenche le sevrage chez des patients qui n'avaient pas été abstinents depuis au moins 7 j. Ses effets secondaires incluent des nausées, des douleurs épigastriques et des céphalées, nervosité, fatigue et insomnie. Des doses élevées peuvent être toxiques pour le foie. La régulation à la hausse des récepteurs opioïdes lors d'une thérapie chronique à la naltrexone augmente le risque de surdosage, même plusieurs jours après l'arrêt du traitement [690].

Malgré l'autorisation de la FDA, la naltrexone est peu utile dans le cadre de la dépendance aux opioïdes. Selon certains essais randomisés, son taux de rétention est faible (jusqu'à seulement 2 %) et elle n'est pas beaucoup plus efficace qu'un placebo [689,691]. De plus, l'inhibition des endorphines entraîne une dysphorie qui pourrait contribuer à la non-observance de certains patients [692]. Le traitement par la naltrexone pourrait s'avérer adéquat pour des patients choisis pour leur forte motivation, notamment les professionnels de la santé. D'après certains rapports, l'efficacité de la naltrexone augmente lorsqu'elle est associée à la fluoxétine et à un suivi régulier [692a].

## Thérapie de maintenance par la méthadone

La thérapie de maintenance par la méthadone est basée sur le principe que l'abus des opioïdes est un trouble métabolique chronique et que la méthadone non seulement compense le déficit endogène des patients, mais « bloque » également les effets des autres opioïdes exogènes administrés [693]. La méthadone, qui présente une tolérance croisée à l'héroïne et à la morphine, est prise par voie orale à des doses que l'on augmente progressivement jusqu'à atteindre le seuil de 80 à 120 mg par jour. Bien qu'un phénomène de tolérance apparaisse pour la sédation, l'euphorie et l'analgésie induites par la méthadone, il n'évolue pas en « blocage ». De plus, la méthadone est absorbée par le foie puis libérée lentement. Ainsi, contrairement à l'héroïne, une seule dose quotidienne de méthadone permet de maintenir un niveau élevé et stable de produit dans les tissus sans passer par le cycle « abstinence-narcose » [693]. Une personne sous méthadone qui prendrait de l'héroïne risque de souffrir de paresthésie (provoquée par la libération d'histamines) mais ne sera pas d'atteinte d'euphorie – tout du moins pour une dose d'héroïne semblable à celles que peuvent se procurer la plupart des toxicomanes. La méthadone ne génère que peu d'effets psychiques par elle-même et n'entraîne que de légers effets secondaires, parfaitement acceptables, tels que constipation, nausées, diaphorèse, prise de poids, diminution de la libido et irrégularité du cycle menstruel secondaire à une hyperprolactinémie [689]. Des modifications de l'architecture du sommeil et des apnées peuvent également survenir [694]. Les taux plasmatiques de méthadone augmentent lors de l'administration concomitante de cimétidine, érythromycine, kétoconazole et fluvoxamine. Ils diminuent lors de l'administration concomitante d'éthanol, de barbituriques, de phénytoïne, de carbamazépine, d'isoniazide, de rifampicine, de rétinovir, de névirapine et peut-être d'éfavirenz. Plusieurs Australiens récemment mis sous thérapie de maintenance par la méthadone sont décédés de façon inexpliquée ; ils étaient tous atteints d'une hépatite chronique, qui pourrait être responsable de taux très élevés de méthadone dans les tissus [695]. Un composé racémique, l'isomère D de la méthadone, est un antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergiques, une propriété qui pourrait lui conférer un pouvoir analgésique supplémentaire par rapport à la morphine [696]. Contrairement à l'héroïne, la méthadone ne réduit pas l'activité des lymphocytes NK [697]. La diminution de la fonction cognitive des patients qui reçoivent de la méthadone dans le cadre d'une thérapie de maintenance est corrélée à des antécédents de dépendance à l'éthanol, des expositions répétées à des surdosages d'héroïne ainsi qu'à des troubles psychiatriques comorbides, plutôt qu'à la méthadone elle-même [698].

Le taux d'abstinence dans l'étude pilote initiale de Dole et Nyswander sur la maintenance par la méthadone était de 98 % pour la première année et de 60 % au bout de 3 ans, avec une diminution considérable du nombre d'interpellations et une augmentation de la reprise du travail ou de la scolarité [699]. D'autres programmes aux critères de sélection moins stricts ont eu des taux de rétention moins élevés, mais ceux-ci sont malgré tout plusieurs fois plus élevés (et pour un coût nettement plus faible) que les taux de rétention (et de réadaptation sociale) documentés de n'importe quel programme prônant l'abstinence [700-702]. Une étude réalisée sur 633 patients répartis dans six programmes de méthadone différents à New York, Philadel-

phie et Baltimore a montré que la consommation de drogues injectables n'était plus que de 29 % au bout de 4 années chez les patients qui poursuivaient le traitement, contre 82 % chez les autres [689]. Un autre rapport impliquant 727 patients décrit une forte diminution de la consommation hebdomadaire d'héroïne, passant de 89 % avant le traitement à 28 % 1 an après le début du traitement [703]. Dans une étude randomisée et contrôlée contre placebo, les patients soumis à un traitement de maintenance par la méthadone avait un taux de rétention au traitement plus important et les taux de consommation d'héroïne étaient plus faibles que chez les patients ayant subi une désintoxication associée à une thérapie psychosociale intensive [704]. La maintenance par la méthadone est associée à une réduction des activités illégales et du comportement à risque de contracter le VIH [703-706].

Plus de 900 traitements de maintenance par la méthadone existent aux États-Unis, et plus de 150 000 Américains suivent actuellement un traitement de maintenance par substitution à la méthadone, et pourtant cette approche reste controversée [707-710]. Les critiques formulées à l'encontre de cette thérapie sont notamment l'objection de maintenir une personne sous dépendance physique ; le fait que certains des sujets qui reçoivent de la méthadone continuent à prendre de l'héroïne et sans doute aussi d'autres drogues illicites (principalement la cocaïne, le cannabis et les benzodiazépines) ou deviennent dépendants de l'éthanol [711-713] ; la survenue de modifications psychiatriques chez les patients, telles qu'une apathie, une somnolence diurne (ils « piquent du nez »), une hypocondrie et une appétence pour la drogue, ainsi qu'une diminution des performances sexuelles chez l'homme ; l'ingestion accidentelle par les enfants ; le fait que la méthadone ne prenne pas en compte les facteurs socioéconomiques ni psychologiques ; et enfin le détournement de la méthadone pour une utilisation illicite [711-717].

Ces critiques appellent les réponses suivantes. Tout d'abord, la maintenance par la méthadone est un traitement spécifiquement destiné à l'abus des opioïdes. Les types de toxicomanie n'impliquant pas les opioïdes, les autres maladies mentales, le chômage ou le comportement antisocial sont des problèmes distincts qui nécessitent l'aide de services supplémentaires, dont l'intervention est entravée par les réglementations des différents gouvernements (comme l'a dit Jaffe : « Le mieux que nous puissions faire c'est de faire en sorte qu'une personne devienne ce qu'elle aurait été si elle n'était jamais devenue héroïnomane » [708]). Une étude américaine sur le besoin de soins médicaux complets a démontré – en suivant une pratique établie en Grande-Bretagne – que des patients sélectionnés et traités par substitution à la méthadone peuvent être suivis chez un médecin généraliste, avec des visites mensuelles et un traitement à prendre chez eux [718,719]. Concernant l'utilisation d'autres drogues illicites, des rapports d'études réalisées à New York et à Baltimore sur la consommation de cocaïne montrent que celle-ci diminue chez les héroïnomanes après le début de la maintenance par la méthadone [720,721]. Cependant, il arrive que des patients continuent ou commencent à prendre de la cocaïne, notamment les dépressifs [722], et des études ont montré que chez l'animal, la méthadone augmente la préférence de place conditionnée à la cocaïne, indiquant une accentuation du renforcement de la cocaïne [723]. L'utilisation illicite de benzodiazépines – et en particulier du diazépam, du lorazépam et de l'alprazolam – est elle aussi fréquemment observée chez les patients traités à la méthadone, et l'abus d'éthanol n'est pas rare [724-726] (l'alcoolisme chez un ancien héroïnomane est tristement ironique : d'un point de vue strictement médical, l'éthanol est une drogue beaucoup plus nocive que l'héroïne).

Ensuite, l'abus d'héroïne chez ces patients est souvent, bien que pas toujours, dû à un dosage inadéquat de la méthadone (c'est-à-dire moins de 50 mg par jour), qui n'est pas suffisant pour atteindre la concentration sanguine de 200 mg/ml nécessaire pour un blocage adapté [667,726-728]. Un faible dosage – qui semble plutôt basé sur des critères moraux que sur des données médicales [729,730,730a] – entraîne l'abandon du traitement et la récidive. Dans un essai randomisé

en double insu d'une durée de 40 semaines, il est apparu que pour les patients dont les doses quotidiennes de méthadone étaient comprises entre 80 et 100 mg, la proportion d'échantillons urinaires mesurés positifs aux opioïdes (53 %) était plus basse que pour les patients recevant entre 40 et 50 mg par jour (62 %) [731]. Chez certains patients, les concentrations sanguines étaient inappropriées, même lorsque le dosage administré était le plus élevé des doses classiques admises. Parmi 500 patients sous méthadone participant à une étude, 18 ont continué à consommer de l'héroïne malgré une dose quotidienne de méthadone comprise entre 80 et 100 mg ; les taux sériques de méthadone de ces patients étaient particulièrement bas, ce qui indique une perturbation métabolique et explique le besoin de doses plus élevées ou d'un autre traitement [732]. Les patients présentant une comorbidité psychiatrique de l'axe I nécessitent souvent des doses particulièrement fortes, allant parfois jusqu'à plus de 150 mg par jour [733].

Non seulement les patients ont besoin de doses de méthadone adaptées, mais il est en plus impératif pour la majorité d'entre eux de continuer la thérapie de maintenance à vie. Comme Dole l'a souligné, le traitement est « correctif et non curatif », et le taux de récidive chez les toxicomanes qui tentent d'arrêter ou de diminuer progressivement la méthadone atteint 70 à 80 % [693,707]. D'après Newman, évaluer l'efficacité d'un traitement de maintenance par la méthadone en comptant le nombre de toxicomanes qui rechutent après la diminution du dosage ou l'arrêt du traitement revient à la même chose qu'évaluer l'efficacité d'une pilule contraceptive en comptant le nombre de grossesses survenues après l'arrêt du traitement [734]. L'objectif du traitement de maintenance par la méthadone est la « réadaptation, et non l'abstinence » [707] (en 1984, à cause de restrictions budgétaires, l'État de la Californie a décidé de limiter à 2 ans le traitement de maintenance par la méthadone pour les patients n'ayant pas les moyens de payer 200 dollars par mois. Cette mesure a entraîné une forte augmentation prévisible du taux de rechute dans l'héroïne, et les économies qu'elle était censée faire réaliser à l'État ont été totalement englouties dans le coût des incarcérations, du suivi juridique et du traitement médical [735]).

Concernant le détournement de la méthadone vers la rue, il s'agit souvent de méthadone prise par voie orale par les patients eux-mêmes pour éviter le sevrage ou se désintoxiquer [736]. Bien sûr, il arrive que de la méthadone soit vendue dans la rue, et peut-être de plus en plus depuis la fin des années quatre-vingt-dix, à l'époque où les lois exigeant des consultations quotidiennes ont été assouplies. La méthadone « à emporter » est associée à une meilleure observance du programme ainsi qu'à une réadaptation professionnelle [630a]. Par exemple, une étude qui comparait non seulement les doses administrées mais aussi les exigences en matière de présence en clinique a découvert que les patients recevant une dose quotidienne de 80 mg s'en sortaient mieux que ceux qui ne recevaient que 50 mg par jour, et qu'à ces deux doses, les patients qui se rendaient en clinique deux fois par semaine s'en sortaient mieux que ceux qui s'y rendaient cinq fois par semaine [737]. En se basant sur le fait que la méthadone est « rarement détournée pour une utilisation récréative ou occasionnelle, mais [qu']elle l'est plutôt par des personnes dépendant des opioïdes n'ayant pas accès aux programmes de traitement de maintenance par la méthadone », un Comité national de concertation soutenu par l'Institut national pour la santé (National Institutes of Health) a demandé en 1998 un allégement des lois régissant les programmes de maintenance par la méthadone afin de permettre à tous ceux qui en ont besoin d'y avoir accès [736]. Suite à cette recommandation, l'administration chargée de l'abus de substances et des services de santé mentale a décidé, en 2001, d'augmenter le nombre de doses quotidiennes que les patients sélectionnés pouvaient emporter chez eux. Nous ne savons pas exactement dans quelle mesure cette décision a contribué au bond de l'utilisation illicite de méthadone sur l'ensemble du territoire américain. Cependant, il semble que la grande majorité des personnes qui consomment depuis peu la méthadone de façon récréative utilisent la for-

mulation en comprimé et non la préparation liquide employée dans le traitement de maintenance [630].

La thérapie de maintenance par la méthadone pendant la grossesse soulève des questions concernant ses effets délétères potentiels sur le nouveau-né [738]. Les symptômes de sevrage sont peut-être plus graves lorsque la mère a consommé de la méthadone plutôt que de l'héroïne [244,739]. Ces symptômes peuvent durer plusieurs mois et les enfants atteints ont des troubles des mouvements respiratoires fœtaux, ils sont petits, présentent un risque de mort subite du nourrisson et de troubles des performances perceptives et motrices en grandissant [244,740,741]. Dans une étude, le poids de naissance, la taille et la circonférence de la tête de bébés dont la mère prenait de l'héroïne au moment de la conception puis était traitée à la méthadone étaient inférieurs à ceux de bébés « contrôles » non exposés aux drogues ; à 9 mois, ces bébés avaient rattrapé en poids et en taille les bébés contrôles, mais à 2 ans la circonférence de la tête restait inférieure à celle des contrôles malgré une apparente normalité du développement psychomoteur [742]. Dans une autre étude, le poids de naissance et la circonférence de la tête des nourrissons de mères sous traitement de maintenance par la méthadone étaient inférieurs à ceux de contrôles non exposés aux drogues, mais dès l'âge de 6 mois, toutes les différences avaient disparu [743]. Une étude des symptômes de sevrage de nourrissons exposés à l'héroïne ou à la méthadone n'a montré aucune différence entre les deux groupes, et n'a découvert chez les nourrissons exposés à la méthadone aucune autre complication néonatale que le sevrage [744]. Il est bien sûr possible que des facteurs autres que l'exposition in utero aux opioïdes soient responsables des anomalies constatées à la naissance ou au cours du développement [256,260,745,746]. Néanmoins, l'étude de singes a montré que le poids de naissance des singes traités à la méthadone était inférieur à celui des sujets de contrôle [747].

Il faut cependant relativiser ces inquiétudes – et le manque de cohérence des données – par rapport au danger que représente la désintoxication des opioïdes pendant la grossesse. Ceci peut néanmoins être accompli au moyen d'un suivi régulier sans nuire au fœtus [748].

Le traitement de maintenance à la méthadone des femmes qui allaitent ne représente qu'un risque très léger pour le bébé, tout du moins jusqu'à 80 mg par jour, bien que certains spécialistes recommandent de surveiller les taux sanguins de méthadone chez les nourrissons [749].

L'épidémie de sida a apporté un nouveau point de vue dans le débat sur le traitement de maintenance par la méthadone [750]. En 1990, dans la ville de New York, moins de 10 % des héroïnomanes ayant intégré un programme de maintenance par la méthadone avant 1980 étaient séropositifs au VIH, alors que plus de 60 % de toxicomanes intégrés après 1987 étaient séropositifs [710]. Des chiffres identiques ont été publiés dans d'autres villes américaines et européennes [751-754]. Non seulement le traitement de maintenance par la méthadone réduit l'abus de drogues injectables, mais le cadre du traitement apporte des possibilités de suivi et d'aide qui contribuent à diminuer le risque de contracter la maladie [755].

Un jeune homme a souffert de mouvements choréiques des bras, du torse et des muscles de la phonation après 2 ans de maintenance par la méthadone ; la chorée a disparu à l'arrêt du traitement [756]. Une choréo-athétose passagère est survenue lors d'un ajustement rapide de la dose de méthadone administrée à un héroïno-cocaïnomane [757]. Un homme de 71 ans a été atteint de ballisme bilatéral lors d'un sevrage de la méthadone [758].

Sur 390 patients sous traitement de maintenance par la méthadone, 37 % ont déclaré souffrir d'un syndrome douloureux modéré à sévère. La prise en charge de la douleur est un véritable défi chez des patients déjà traités par les opioïdes [758a].

## LAAM

Le lévo-α-acétylméthadol (LAAM), un dérivé de la méthadone à longue durée d'action, a été autorisé en 1993 par la FDA pour le traitement de maintenance. Il existe sous forme

orale et injectable, et peut être pris tous les 2 à 3 j. Une méta-analyse portant sur 14 essais randomisés avec contrôles comparant la maintenance par le LAAM avec la méthadone a révélé que le LAAM tendait à réduire de façon plus importante la consommation de drogues illicites [759]. Comme pour la méthadone, l'efficacité clinique dépend d'un dosage adéquat [760]. Par rapport à la méthadone, le LAAM présente l'inconvénient de nécessiter plus de temps pour atteindre la dose de maintenance ciblée (9 j contre 5 j pour la méthadone), ce qui augmente le taux d'abandon dans les premiers jours du traitement [761]. Dans une étude, une hausse trop rapide de la dose a entraîné une dépression respiratoire [762]. Des doses élevées de LAAM ont fait apparaître les signes électrocardiographiques (ECG) caractéristiques de torsades de pointes [763]. Il semble que le LAAM ne supprime pas les taux plasmatiques de testostérone [764]. Pour la plupart des patients, les avantages du LAAM dépassent largement ses inconvénients, et s'il n'est que peu utilisé dans les programmes américains, c'est principalement pour des raisons administratives [689].

## Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ opioïdes et un antagoniste faible des récepteurs κ, et sa vitesse de dissociation des récepteurs opioïdes est lente, avec pour conséquence une durée d'action longue, des symptômes de sevrage légers, un risque moins important de dépression respiratoire ou de surdosage et un faible potentiel d'abus [689]. En France, où la buprénorphine est utilisée depuis 1996 dans le traitement de l'addiction aux opioïdes, elle existe sous deux formes de comprimés sublinguaux, dont une contenant également de la naloxone (la naloxone n'est pas absorbée par voie sublinguale mais au cas où les comprimés seraient écrasés puis injectés, elle déclencherait le sevrage [765]). Comme dans le traitement de maintenance par le LAAM, la buprénorphine peut être administrée jusqu'à trois fois par semaine [766,767]. Des essais sur la buprénorphine réalisés contre placebo ont démontré son efficacité ; les essais sur la buprénorphine comparée à la méthadone ou au LAAM sont moins concluants, et ont trouvé que l'efficacité est moindre, identique ou supérieure. Comme pour la méthadone, il est essentiel de respecter un dosage approprié [766,768-771,711a]. Ses effets secondaires sont notamment la sédation, l'anxiété, la nausée, la constipation et les céphalées. Le surdosage entraîne une dépression respiratoire et du fait de sa qualité d'agoniste μ partiel, les effets de la buprénorphine ne peuvent pas être inversés par la naloxone. L'existence de cas d'hépatotoxicité peut très bien indiquer ou non une relation de cause à effet [771a].

Nous ne savons pas encore si la buprénorphine est plus efficace que les autres agents pour traiter l'abus concomitant d'héroïne et de cocaïne (*speedball*) [768,772,773]. Une étude a montré que chez le singe, la buprénorphine supprime l'autoadministration de la cocaïne et de l'opioïde alfentanil, mais des doses beaucoup plus élevées sont nécessaires pour supprimer le renforcement de la cocaïne [774]. D'autres études ont également constaté la suppression de l'autoadministration de cocaïne par la buprénorphine chez le singe [775], mais il est possible que le taux d'autoadministration diminue parce que la buprénorphine et la cocaïne induisent une récompense supplémentaire [776].

On estime que la buprénorphine comporte un risque faible de dépendance et que les symptômes de l'abstinence sont légers, mais des rapports mentionnent des cas d'abus et de sevrage difficile [777-789]. Dans une étude réalisée sur le rat, la buprénorphine a diminué le seuil nécessaire pour induire une récompense par autostimulation du cerveau [790]. Chez le babouin, la buprénorphine a un léger effet renforçant et maintient des taux légers d'auto-injection chez certains individus mais pas chez d'autres [791]. Enfin, chez le singe, la buprénorphine est renforçante mais, comme pour la méthadone, elle ne l'est pas autant que l'héroïne [792].

Un homme qui avait pris une seule dose de buprénorphine contre la douleur a souffert d'hallucinations auditives et a tenté de se suicider [793].

Malgré l'existence de près de 900 centres de maintenance par la méthadone aux États-

Unis, seuls 14 % des patients dépendants des opioïdes bénéficient de cette thérapie. L'accès au traitement est limité par des contraintes géographiques et le manque de volonté politique [794]. Un exemple particulièrement frappant nous est donné par la ville de New York dont le maire, Rudolf Giulianni, a essayé en 1998 de faire fermer l'ensemble des centres de traitement de maintenance par la méthadone des 11 hôpitaux publics de son secteur. Grâce à un rapport du National Institutes of Health Consensus Panel publié à temps et fortement médiatisé, qui attestait des avantages de ce type de thérapie, le maire a finalement changé d'avis [689,766,794,797]. Des études ont montré que les programmes de maintenance gérés au niveau des cabinets des médecins généralistes contribuent à augmenter la participation des toxicomanes et leur maintien dans le programme. En octobre 2000, le Congrès américain a passé une loi intitulée Drug Addiction Treatment Act autorisant les médecins généralistes à prescrire des médicaments indiqués pour la désintoxication et le traitement de la dépendance aux opioïdes inscrits aux annexes III, IV et V du Controlled Substance Act. En se basant sur des essais randomisés contre placebo qui démontraient l'efficacité de la buprénorphine (Subutex®) et de l'association buprénorphine/naloxone (Suboxone®), la FDA les a inscrites en 2000 dans l'annexe III du Controlled Substance Act [797a-d]. Ces deux produits existent sous forme de comprimés sublinguaux de 2 mg ou de 8 mg.

## Thérapie de maintenance par l'héroïne

Parallèlement à la fermeture des programmes de maintenance par la morphine aux États-Unis (avec l'accord de l'American Medical Association), la commission Rolleston au Royaume-Uni autorisait les médecins à prescrire des opioïdes dans un objectif de maintenance, héroïne comprise, pour les patients dépendants [798]. L'héroïne doit être prise deux à trois fois par jour, et pour obtenir une efficacité optimale par voie orale, de fortes doses sont nécessaires [207]. Un traitement de maintenance par l'héroïne a tendance à produire léthargie, irritabilité et hypocondrie, et le dosage idéal évalué par les patients varie grandement d'une personne à une autre, conduisant à des achats fréquents d'héroïne illicite pour compléter la dose [683]. Avec la flambée de l'abus d'héroïne aux États-Unis et en Europe dans les années soixante, la majeure partie de l'héroïne prescrite dans un cadre thérapeutique se retrouvait vendue au marché noir ; en conséquence, le Royaume-Uni décida de placer des restrictions sur les personnes autorisées à la prescrire et les endroits autorisés à la délivrer aux patients. Vers le milieu des années quatre-vingt-dix, seulement 1 % des 16 500 patients britanniques recevant un traitement pharmacologique pour leur dépendance aux opioïdes bénéficiaient de l'héroïne [799]. La méthadone était généralement prescrite pour la plupart des patients [800].

Toujours est-il que l'impossibilité de nombreux « accros » à être traités par la méthadone ou par d'autres approches a ravivé l'intérêt des médecins pour l'utilisation d'héroïne dans un but thérapeutique. Pendant les années quatre-vingt-dix, 1035 patients suisses présentant une dépendance à l'héroïne réfractaire au traitement ont reçu jusqu'à trois injections d'héroïne quotidiennes, souvent en association avec de la méthadone orale à emporter avec eux. Les patients ont été stabilisés à une dose de 500–600 mg d'héroïne par jour sans montrer de signes d'une aggravation de la tolérance. À 6 mois, le taux de maintien dans l'étude était de 89 % ; à 18 mois, il était de 69 %. L'utilisation d'autres drogues n'a été que peu, voire pas du tout influencée. Le taux annuel de décès était de 1 %, mais aucun des décès n'était lié à un surdosage d'héroïne. Contre toute attente, 12 mois après la fin du programme, 60 % des patients ont intégré d'autres programmes de traitement, y compris des programmes de maintenance par la méthadone (37 %) ou démédicalisés (22 %) [801]. L'extension d'une étude dans laquelle 1969 patients recevaient de l'héroïne a eu des résultats tout aussi favorables, avec un taux de maintien à 18 mois dans le programme de 75 % [802].

Cette étude ne comportait pas de sujets de contrôle, car l'ensemble de la population de

patients était constitué d'échecs thérapeutiques. À Genève, durant la même période, des patients ayant connu au moins deux échecs thérapeutiques ont été randomisés pour recevoir soit trois injections intraveineuses d'héroïne par jour (*n* = 27), soit un autre traitement médicamenteux (en général de la méthadone) [*n* = 24]. Après 6 mois d'étude, un seul des patients recevant de l'héroïne continuait à consommer de l'héroïne illicite, contre 10 patients du groupe de contrôle [803].

Ces études ont généré une forte controverse. Selon une évaluation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les données ne permettent à personne d'attribuer à l'héroïne prescrite plutôt qu'au « programme de traitement dans sa globalité » les bénéfices observés [804]. D'autres ont identifié des failles dans la conception des études sous la forme de rapports autoétablis n'ayant pas été corroborés [805]. Les défenseurs de l'approche suisse insistent sur la nécessité de proposer des thérapies alternatives aux patients chez qui la méthadone n'a pas fonctionné [806].

En 2003, deux essais en ouvert randomisés avec contrôles réalisés aux Pays-Bas ont comparé l'administration d'héroïne inhalable ou injectable associée à la méthadone à l'administration de méthadone seule. Après 12 mois de traitement, les deux formes de traitement combiné étaient significativement plus efficaces que la méthadone seule, et l'arrêt de l'héroïne concomitante a entraîné une détérioration rapide chez 82 % des patients qui répondaient au traitement. En 2003, d'autres études étaient prévues ou en cours de réalisation en Allemagne, en Espagne et en Australie sur l'héroïne à but thérapeutique [807].

### Traitements potentiels

D'autres traitements pharmacologiques de la dépendance aux opioïdes ont été suggérés mais n'ont pas encore été testés : acide γ-hydroxybutyrique [808], antagonistes des récepteurs κ opioïdes [809], baclofène [810], acide γ-vinyl-γ-aminobutyrique [811] et ibogaïne [812].

## Références


1. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn. New York: McGraw-Hill, 1996:521.
2. Martin WR. Pharmacology of opioids. Pharmacol Rev 1984; 35:283.
3. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor demonstration in nervous tissue. Science 1973; 179:1011.
4. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic $^{3}$H-etorphine to rat brain homogenate. Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70:1947.
5. Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. Acta Pharmacol Toxicol 1973; 32:317.
6. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975; 258:577.
7. Wise RA. Opiate reward: sites and substrates. Neurosci Biobehav Rev 1989; 13:129.
8. Zukin RS, Zukin SR. The case for multiple opiate receptors. Trends Neurosci 1984; 7:160.
9. Kosterlitz AW, Corbett AD, Paterson SJ. Opioid receptors and ligands. NIDA Res Monogr 1990; 95:159.
10. Shippenberg TS, Elmer GI. The neurobiology of opiate reinforcement. Crit Rev Neurobiol 1998; 12:267.
11. Smith AP, Lee NM. Pharmacology of dynorphin. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1988; 28:123.

11a. Rowbotham DJ. Endogenous opioids, placebo response, and pain. Lancet 2001; 357:1901.

12. Weitz CJ, Lowney LI, Faull KF, et al. 6-Acetyl morphine: a natural product present in mammalian brain. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:5335.
13. Cox BM, Goldstein A, Li CH. Opioid activity of a peptide, beta-lipotropin (61-91) derived from beta-lipotropin. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73:1821.
14. Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand-nociceptin/orphanin FQ. Trends Pharmacosci 1997; 18:293.
15. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends Neurosci 1998; 21:215.
16. Walker JR, Ahmed SH, Gracy KN, Koob GF. Microinjections of an opiate receptor antagonist into the bed nucleus of the stria terminalis suppress heroin self-administration in dependent rats. Brain Res 2000; 854:85.
17. Ciccocioppo R, Angeletti S, Panocka I, Massi M. Nociceptin/orphanin FQ and drugs of abuse. Peptides 2000; 21:1071.
18. Lazarus LH, Bryant SD, Salvadori S, et al. Opioid infidelity; novel opioid peptides with dual high affinity for δ- and μ-receptors. Trends Neurosci 1996; 19:31.

19. Zaki PA, Bilsky EJ, Venderah TW, et al. Opioid receptor types and subtypes; the δ receptor as a model. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36:379.
20. Raffa RB. The actions of FMRF-NH2 and FMRF-NH2 related peptides on mammals. NIDA Res Monogr 1991;105:243.
21. Malin DH, Lake JR, Fowler DE, et al. FMRF-NH2-like mammalian peptide precipitates opiate withdrawal syndrome in the rat. Peptides 1990; 11:277.
22. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, et al. Anatomy of CNS opioid receptors. Trends Neurosci 1988; 11:308.
23. Fujimoto JM, Arts KS. Intracerebroventricular (ICV) clonidine produces an antianalgesic effect through spinal dynorphin A (1–17) mediation. NIDA Res Monogr 1990; 95:306.
24. Faden AL. Opioid and nonopioid mechanisms may contribute to dynorphin's pathophysiological actions in spinal cord injury. Ann Neurol 1990; 27:67.
25. Porreca F, Mosberg HI, Omnaas JR, et al. Supraspinal and spinal potency of selective opioid agonists in the mouse writhing test. J Pharmacol Exp Ther 1987; 240:890.
26. Sora I, Takahashi N, Funada M, et al. Opiate receptor knockout mice define μ receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:1544.
27. Adler MW, Geller EB. The opioid system and temperature regulation. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1988; 28:429.
28. Ling GSF, MacLeod JM, Lee S, et al. Separation of morphine analgesia from physical dependence. Science 1984; 226:462.
29. Law P-Y, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000; 40:389.
30. Schuller AG, King MA, Zhang J, et al. Retention of heroin and morphine-6-beta-glucaronide analgesia in a new line of mice lacking exon 1 of MOR-1. Nat Neurosci 1999; 2:151.
31. Elmer GI, Evans JL, Goldberg SR, et al. Transgenic superoxide dismutase mice: increased opioid mesolimbic mu-opioid receptors results in greater opioid-induced stimulation and opioid-reinforced behavior. Behav Pharmacol 1996; 7:628.
32. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect, and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid receptor gene. Nature 1996; 383:819.
33. Snyder SH. Drugs and neurotransmitter receptors in the brain. Science 1984; 224:22.
34. Traynor J. Subtypes of the κ-opioid receptor: fact or fiction? Trends Pharmacol Sci 1989; 10:52.
35. Simmons ML, Chavkin C. Endogenous opioid regulation of hippocampal function. Int Rev Neurobiol 1996; 39:145.
35a. Morris BJ, Johnston HM. A role for hippocampal opioids in long-term functional plasticity. Trends Neurosci 1995; 18:350.
36. Pan ZZ. μ-opposing actions of the κ-opioid receptor. Trends Neurosci 1998; 19:94.
37. Basbaum Al, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 1984; 7:309.
38. Vaccarino AL, Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1998. Peptides 1999; 20:1527.
39. Zubieta J-K, Smith YR, Bueller JA, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and effective dimensions of pain. Science 2001; 293:311.
40. Melzack R. The tragedy of needless pain. Sci Am 1990; 262:27.
41. Alderson HL, Parkinson JA, Robbins TW, Everitt BJ. The effects of excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core or shell regions on intravenous heroin self-administration in rats. Psychopharmacology 2001; 153:455.
42. Napier TC, Mitrovic I. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:176.
43. Olmstead MC, Munn EM, Franklin KB, Wise RA. Effects of pedunculopontine nucleus lesions on responding for intravenous heroin under different schedules of reinforcement. J Neurosci 1998; 18:5035.
44. Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise RA. Differential involvement of ventral tegmental μ-, δ-, and κ-opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266:1236.
45. Tanda G, Di Chiara G. A dopamine-$mu_1$ opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food (/Fonzies) and non-psychostimulant drugs of abuse. Eur J Neurosci 1998; 10:1179.
46. Tanda G, Pontieri FFE, Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common $mu_1$ opioid receptor mechanism. Science 1997; 276:2048.
47. Gonzales RA, Weiss F. Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. J Neurosci 1998; 18:10663-10671.
48. Franklin KBJ. Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:993.
49. Martin TJ, Kim SA, Cannon DG, et al. Antagonism of delta (2)-opioid receptors by naltrindole-5'-isothiocyanate attenuates heroin self-administration but not antinociception in rats. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294:975.
50. Bozarth MA, Wise RA. Anatomically distinct opiate receptor fields mediate reward and physical dependence. Science 1984; 224:514.
51. Hand TL, Stinus L, LeMoal M. Differential mechanisms in the acquisition and expression of heroin-induced place preference. Psychopharmacology 1989; 98:61.
52. Dai S, Corrigall WA, Coen K-M, Kalant H. Heroin self-administration by rats: influence of dose and physical dependence. Pharmacol Biochem Behav 1989; 32:1009.

53. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. Annu Rev Neurosci 1995; 19:319.
54. Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and physical evidence. Neurosci Biochem Rev 1997; 21:91.
55. Koob GF, Stinus L, LeMoal M, Bloom FE. Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence. Neurosci Biobehav Rev 1989; 13:135.
56. Christie MJ, Chester GB. Physical dependence on physiologically released endogenous opiates. Life Sci 1982; 30:1173.
57. Myer EC, Morris DL, Brase DA, et al. Naltrexone therapy of apnea in children with elevated cerebrospinal fluid beta-endorphin. Ann Neurol 1990; 27:75.
58. Sweep CG, Weigant VM, DeVry J, Van Ree JM. Beta-endorphin in brain limbic structures as a neurochemical correlate of psychic dependence on drugs. Life Sci 1989; 44:1133.
59. O'Brien CP, Terenius LY, Nyberg F, et al. Endogenous opioids in cerebrospinal fluid opioid-dependent humans. Biol Psychiatry 1988; 24:649.
60. Clement-Jones V, McLaughlin L, Lowry PJ, et al. Acupuncture in heroin addicts: changes in met-enkephalin and endorphin in blood and cerebrospinal fluid. Lancet 1979; II:380.
61. Facchinetti F, Volpe A, Nappi G, et al. Impairment of adrenergic-induced proopiomelanocortin-related peptide release in heroin addicts. Acta Endocrinol 1985; 108:1.
62. O'Brien CP, Terenius L, Wahlstrom A, et al. Endorphin levels in opioid-dependent human subjects: longitudinal study. Ann N Y Acad Sci 1982; 398:377.
63. Sharpe LG, Pickworth WB. Morphine abstinence syndrome: cholinergic mechanisms in the ventral periaqueductal gray of the dog. NIDA Res Monogr 1984; 49:143.
64. Collier HOJ, Tucker JF. Novel form of drug-dependence-on adenosine in guinea pig ileum. Nature 1983; 302:618.
65. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science 1991; 251:85.
66. Wiertelak EP, Maier SF, Watkins LR. Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. Science 1992; 256:830.
67. Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature 1978; 276:186.
68. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet 1978; II:599.
69. Shearman G, Hynes M, Fielding S, Lal H. Clonidine self-administration in the rat: a comparison with fentanyl self-administration. Pharmacologist 1977; 19:171.
70. Woolverton WL, Wessinger WD, Balster RL. Reinforcing properties of clonidine in rhesus monkeys. Psychopharmacology 1982; 77:17.
71. Christie MJ, Williams JT, Osborne PB, Bellchambecs CE. Where is the locus of opioid withdrawal? Trends Pharmacosci 1997; 18:134.
72. Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan J, Zhu Y. The bed nucleus of the stria terminalis. A target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal. Ann N Y Acad Sci 199; 877:486.
73. Wang Y, Joharchi N, Fletcher PJ, et al. Further studies to examine the nature of dexfenfluramine-induced suppression of heroin self-administration. Psychopharmacology 1995; 120:134.
74. Tao R, Auerbach S. Anesthetics block morphine-induced increases in serotonin release in rat CNS. Synapse 1994; 18:307.
75. DeVries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. J Neurosci 2002; 22:3321.
76. Connor M, Christie MJ. Opioid receptor signaling mechanisms. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26:493.
77. Sharma SK, Bhatia M, Ralhan R. Mechanism of development of tolerance and dependence in neuroblastoma ∞ glioma hybrid cells and mice. NIDA Res Monogr 1988; 87:157.
78. Self DW, Terwilliger RZ, Nestler EJ, Stein L. Inactivation of $G_i$ and $G_o$ proteins in nucleus accumbens reduces both cocaine and heroin reinforcement. J Neurosci 1994; 14:6239.
79. Sim-Selley LJ, Selley DE, Vogt LJ, et al. Chronic heroin self-administration desensitizes μ-opioid receptor-activated G-proteins in specific regions of rat brain. J Neurosci 2000; 20:4555.
80. Zhang J, Ferguson SSG, Barak LS, et al. Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of μ-opioid receptor responsiveness. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 12:7157.
81. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, et al. Enhanced morphine analgesia in mice lacking β-arrestin 2. Science 1999; 286:2495.
82. Maldonado R, Blendy JA, Tzavara E, et al. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. Science 1996; 273:657.
83. Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin F-T, et al. μ-opioid receptor desensitization by β-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. Nature 2000; 408:720.
84. Bhargava HN. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome, and self-administrative behavior. Pharmacol Rev 1994; 46:293.
85. Salmon AM, Damaj MI, Marubio LM, et al. Altered neuroadaptations in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice. Nat Neurosci 2001; 4:357.
86. Murtra P, Sheasby AM, Hunt SP, DeFelipe C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. Nature 2000; 405:180.
87. Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Using twin data to define drug abuse phenotypes. Am J Med Genet 2000; 96:474.

88. Mas M, Sabater E, Olaso MJ, et al. Genetic variability in morphine sensitivity and tolerance between different strains of rats. Brain Res 2000; 866:109.
89. LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. Eur J Pharmacol 2000; 410:249.
90. Lichtermann D, Franke P, Maier W, et al. Pharmacogenetics and addiction to opiates. Eur J Pharmacol 2000; 410:269.
91. Lawford BR, Young RM, Noble EP, et al. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. Am J Med Genet 2000; 96:592.
92. Horowitz R, Kotler M, Shufman E, et al. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. Am J Med Genet 2000; 96:599.
93. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. Pharmacogenetics 1997; 7:375.
94. Emboden W. Narcotic Plants. New York: Macmillan, 1979:26.
95. Kerimi N. Opium use in Turkmenistan: a historical perspective. Addiction 2000; 95:1319.
96. Paulshock BZ. William Heberden and opium—some relief to all. N Engl J Med 1983; 308:53.
97. Haller JS. Heroin addiction, insights from Alexis de Tocqueville. N Y State J Med 1986; 86:121.
98. Miller RJ, Tran PB. More mysteries of opium reveal'd: 300 years of opiates. Trends Pharmacol Sci 2000; 21:299.
99. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972.
100. Musto D. Opium, cocaine, and marijuana in American history. Sci Am 1991; 265:40.
101. Higby GJ. Heroin and medical reasoning: the power of analogy. N Y State J Med 1986; 86:137.
102. Sneader W. The discovery of heroin. Lancet 1998; 352:1697.
103. Penfield W. Halsted of Johns Hopkins. The man and his problem as described in the secret records of William Osler. JAMA 1969; 210:2214.
104. Blaine JD, Bozetti LP, Ohlson KE. The narcotic analgesics: the opiates. In: Drug Use in America: Problem in Perspective. The Technical Papers of the Second Report of the National Commission on Marijuana and Drug Abuse. Washington, DC: US Government Printing Office, 1973:60.
105. Hughes PH, Barker NW, Crawford GA, Jaffe JH. The natural history of a heroin epidemic. Am J Public Health 1972; 62:995.
106. Stimmel B. The socioeconomics of heroin dependency. N Engl J Med 1972; 287:1275.
107. Kandel DB. Epidemiological trends and implications for understanding the nature of addiction. In: O'Brien CP, Jaffe JH, eds. Addictive States. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1992; 70:23.
108. Halloway M. Treatment for addiction. Sci Am 1991; 265:94.
109. Maitland L, Nossiter BD. U.S. tries new tack in drug fight as global supply and use mount. NY Times, January 30, 1983.
110. Treaster JB. A more potent heroin makes a comeback in a new, needleless form. NY Times, April 28, 1991.
111. Alvarez L. The middle class rediscovers heroin. NY Times, August 14, 1995.
112. Schemo DJ. Heroin is proving a growth industry for Colombia. NY Times, March 30, 1997.
113. Brzezinski M. Re-engineering the drug business. NY Times Magazine, June 23, 2002.
114. Forero J, Weiner T. Latin American poppy fields undermine U.S. drug battle. NY Times, June 8, 2003.
115. Hamid A. The heroin epidemic in New York City: current status and prognosis. J Psychoactive Drugs 1997; 29:375.
116. DesJarlais DC, Perlis T, Friedman SR, et al. Behavioral risk reduction in a declining HIV epidemic: injection drug users in New York City, 1990-1997. Am J Public Health 2000; 90:1112.
117. Hickman M, Seaman S deAngelis D. Estimating the relative incidence of heroin use: application of a method for adjusting observed reports of first visits to specialized drug treatment agencies. Am J Epidemiol 1002; 153:632.
118. Kline A, Mammo A, Culleton R, et al. Trends in injection drug use among persons entering addiction treatment—New Jersey, 1992–1999. MMWR 2001; 50:378.
119. Schwartz RH. Adolescent heroin use: a review. Pediatrics 1998; 102:1461.
120. Wren CS. Face of heroin: it's younger and suburban. NY Times, April 25, 2000.
121. Heroin overdose deaths—Multnomah County, Oregon, 1993–1999. MMWR 2000; 49:633.
122. Unintentional opiate overdose deaths—King County, Washington, 1990–1999. MMWR 2000; 49:636.
123. Mark TL, Woody GE, Juday T, Kleber HD. The economic costs of heroin addiction in the United States. Drug Alcohol Dep 2001; 61:19.
124. Dean M. Britain on the brink of a new heroin epidemic. Lancet 1999; 353:1947.
125. Golden T. A war on terror meets a war on drugs. NY Times, Nov 25, 2001.
126. Golden T. U.S. fears a glut of heroin from a volatile Afghanistan. NY Times, April 1, 2002.
126a. Kristof ND. A scary Afghan road. NY Times, November 13, 2003.
127. Skolnick JH. The limits of narcotics law enforcement. J Psychoact Drugs 1984; 16:119.
128. Nicholi AM. The non-therapeutic use of psychoactive drugs. A modern epidemic. N Engl J Med 1983; 308:925.
129. Robertson JR. Drug users in contact with general practice. BMJ 1984; 290:34.
130. Blachy PH. Naloxone for diagnosis in methadone programs. JAMA 1973; 244:334.

131. Harding G. Patterns of heroin use: what do we know? Br J Addict 1988; 83:1247.
132. Hser YI, Hoffman V, Grella CE, et al. A 33-year follow-up of narcotics addicts. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:503.
133. Musto DF. The American Disease: Origins ofNarcotic Control. New Haven, CT: Yale University Press, 1973.
134. Nurco DN, Ball JC, Shaffer JW, Hanton TE. The criminality of narcotic addicts. J Nerv Ment Dis 1985; 173:94.
135. Shaffer JW, Nurco DN, Ball JC, et al. The relationship of preaddiction characteristics to the types and amounts of crime committed by narcotic addicts. Int J Addict 1987; 22:153.
136. Martin WR, Fraser HF. A comparative study of physiological and subjective effects of heroin and morphine administered intravenously in postaddicts. J Pharmacol Exp Ther 1961; 133:388.
137. Levine MN, Sackett DL, Bush H. Heroin vs morphine for cancer pain? Arch Intern Med 1986; 146:353.
138. Hubner CB, Kornetsky C. Heroin, 6-acetylmorphine and morphine effects on threshold for rewarding and aversive brain stimulation. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260:562.
139. Rady JJ, Roerig SC, Fujimoto JM. Heroin acts on different opioid receptors than morphine in Swiss Webster and ICR mice to produce antinociception. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256:448.
139a.-Vanderenne M, Vendenbussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. Acta Clin Belg 200; 55:323.
140. Sjøgren P, Thuneborg LP, Christup L, et al. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42:1070.
141. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. Am J Med 1968; 45:555.
142. Caplan LR, Hier DB, Banks G. Stroke and drug abuse. Stroke 1982; 13:869.
143. Eskes D, Brown JK. Heroin–caffeine–strychnine mixtures—where and why? Bull Narc 1975; 27:67.
144. French JF, Stafford J. AIDS and intranasal heroin. Lancet 1989; I:1082.
145. Casriel C, Rockwell R, Stepherson B. Heroin sniffers: between two worlds. J Psychoactive Drugs 1988; 20:437.
146. Gossop M, Griffiths P, Strang J. Chasing the dragon: characteristics of heroin chasers. Br J Addict 1988; 83:1159.
147. Madden S. Chasing the dragon and syringe-exchange programs. Br J Addict 1989; 84:697.
148. Strang J, Gossop M, Griffiths P, Farrel M. The technology of dragon chasing. Br J Addict 1989; 84:699.
149. London M, O'Reagan T, Aust P, Stackford A. Poppy tea drinking in East Anglia. Br J Addict 1990; 85:1345.
150. Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. Addiction 1997; 92:267.
151. Perlman DC, Perkins MP, Paone D, et al. "Shotgunning" as an illicit drug smoking. J Subst Abuse Treat 1997; 14:3.
152. Foley KM. Opioids. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:503–522.
153. Fraser HF, Isbell H. Comparative effects of 290 mg morphine sulfate in non-addicts and former morphine addicts. J Pharmacol Exp Ther 1952; 105:498.
154. Creighton FJ, Ghodse AH. Naloxone applied to conjunctiva as a test for physical opiate dependence. Lancet 1989; I:748.
155. Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR. Morphine effects on human REM state, waking time, and NREM sleep. Psychopharmacologia 1969; 14:404.
156. Frenk H, Liban A, Balamuth R, Urca G. Opiate and non-opiate aspects of morphine induced seizures. Brain Res 1982; 253:253.
157. Volavka J, Zaks A, Roubicek J, Fink M. Electroencepha-lographic effects of diacetylmorphine (heroine) and naloxone in man. Neuropharmacology 1970; 9:587.
158. Larpin R, Vincent A, Perret C. Morbidité et mortalité hospitalières de l'intoxication aigué par les opices. Presse Med 1990; 19:1403.
159. McCann SM, Lumpkin MD, Mizunuma H, et al. Peptidergic and dopaminergic control of prolactin release. Trends Neurosci 1984; 7:127.
160. Tagliero F, Capra F, Dorizzi R, et al. High serum calcitonin levels in heroin addicts. J Endocrinol Invest 1984; 7:331.
161. Vescovi PP, Girasole G, Caccavari R, et al. Metyrapone effects on beta-endorphin, ACTH, and cortisol levels after chronic opiate receptor stimulation in man. Neuropeptides 1990; 15:129.
162. Genazzami AR, Petraglia F. Opioid control of luteinizing hormone secretion in humans. J Steroid Biochem 1989; 33:751.
163. Buffum JC. Pharmacosexuality update: heroin and sexual function. J Psychoact Drugs 1983; 15:317.
164. Mendelson JH, Mello NK. Hormones and psychosexual development in young men following chronic heroin use. Neurobehav Toxicol Teratol 1982; 4:441.
165. Ceriello A, Dello Russo P, Curcio F, et al. Depressed antithrombin III biological activity in opiate addicts. Clin Pathol 1984; 37:1040.
166. Giugliano D. Morphine, opioid peptides, and pancreatic islet function. Diabetes Care 1984; 7:92.
167. Passariello N, Gugliano I, Ceriello A, et al. Increased platelet aggregation in opiate addicts. Blood 1982; 60:276.
168. Higgins ST, Stitzer ML, McCaul ME, et al. Pupillary response to methadone challenge in heroin users. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:460.
169. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1996:557.
170. Haertzen CA, Hooks NT. Changes in personality and subjective experience associated with the

chronic administration and withdrawal of opiates. J Nerv Ment Dis 1969; 148:606.
171. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90:361.
172. Nelson LS. Opioids. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Levin NA, et al, eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:975.
173. Sporer KA. Acute heroin overdose. Ann Intern Med 1999; 130:584.
174. Winek CL, Wahba WW, Rozin L. Heroin fatality due to penile injection. Am J Forensic Med Pathol 1999; 20:90.
175. Darke S, Ross J. Fatal heroin overdoses resulting from non-injecting routes of administration. Addiction 2000; 95:569.
176. Wyler D, Zollinger V. The "golden sniff": suicide by sniffing heroin. Archiv Kriminol 1997; 200:154.
177. Gaeta TJ, Capodano RJ, Spevack CO. Potential danger of nalmefene use in the emergency department. Ann Emerg Med 1997; 29:193.
178. Edston E, van Hage-Hamsten M. Anaphylactoid shock—a common cause of death in heroin addicts? Allergy 1997; 52:950.
179. Nolan AG. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. Heart 2000; 83:627.
180. Choudry N, Doe J. Inadvertent abuse of amphetamines in street heroin. Lancet 1986; II:817.
181. Kramer TH, Fine J, Bahari B, Ottomanelli G. Chasing the dragon: the smoking of heroin and cocaine. J Subst Abuse Treatment 1990; 7:65.
182. Duvauchelle CL, Sapoznik T, Koornetsky C. The synergistic effects of combining cocaine and heroin ("speedball") using a progressive-ratio schedule of drug reinforcement. Pharmacol Biochem Behav 1998; 61:297.
183. Hemby SE, Co C, Dworkin SI, Smith JE. Synergistic elevations in nucleus accumbens extracellular dopamine concentrations during self-administration of cocaine/heroin combinations (Speedball) in rats. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288:274.
184. Kreek MJ. Opioid interaction with alcohol. Adv Alcohol Subst Abuse 1984; 3:35.
185. Rooney S, Kelly G, Bamford L, et al. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. Irish J Med Sci 1999; 168:36.
186. Ross J, Darke S, Hall W. Transitions between routes of benzodiazepine administration among heroin users in Sydney, Australia. Addiction 1997; 92:697.
187. Darke S, Ross J. The use of antidepressants among injecting drug users in Sydney, Australia. Addiction 2000; 95:407.
188. Sorensen SC, Mattison K. Naloxone as an antagonist in severe alcohol intoxication. Lancet 1978; II:688.
189. Perrone J, Shaw L, DeRoos F. Laboratory confirmation of scopolamine co-intoxication in patients using tainted heroin. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:491.
190. Hamilton RJ, Perrone J, Hoffman R, et al. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38:597.
191. Himmelsbach CK. The morphine abstinence syndrome, its nature and treatment. Ann Intern Med 1941; 15:829.
192. Jasinski DR. Opiate withdrawal syndrome: acute and protracted aspects. Ann N Y Acad Sci 1981; 362:183.
193. Nash P, Colasanti B, Khazan N. Long-term effects of morphine on the electroencephalogram and behavior of the rat. Psychopharmacologia 1973; 29:271.
194. Goldberg SR, Schuster CR. Nalorphine: increased sensitivity of monkeys formerly dependent on morphine. Science 1969; 166:1548.
195. Carlson KR, Cooper DO. Morphine dependence and protracted abstinence. Regional alternations in CNS radioligand binding. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23:1059.
196. Liebmann PM, Lehofer M, Moser M, et al. Persistent analgesia in former opiate addicts is resistant to blockade of endogenous opioids. Biol Psychiatry 1997; 42:962.
197. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 2003; 348:1786.
198. Liu SJ, Wang RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. Am J Psychiatry 1984; 141:1287.
199. Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, et al. Phenytoin-induced methadone withdrawal. Ann Intern Med 1981; 94:349.
200. Saxon AJ, Whittaker S, Hawkes CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. J Clin Psychiatry 1989; 50:228.
201. Kennedy JA, Harman N, Sbriglio R, et al. Metyrapone-induced withdrawal symptoms. Br J Addict 1990; 85:1133.
202. Cochin J, Kornetsky C. Development and loss of tolerance to morphine in rat after single and multiple injections. J Pharmacol Exp Ther 1964; 145:1.
203. Wright C, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute physical dependence in man: repeated naloxone-precipitated withdrawal after a single dose of methadone. NIDA Res Monogr 1990; 95:395.
204. Bickel WK, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Acute physical dependence in man: effects of naloxone after brief morphine exposure. J Pharmacol Exp Ther 1988; 244:126.
205. Heishman SJ, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Acute opioid physical dependence: naloxone dose effects after brief morphine exposure. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248:127.
206. FDA Regulations Governing Methadone. In: Federal Register, vol XXXVII, section 130. 44, 1972.
207. Ghodse AH, Creighton FJ, Bhat AV. Comparison of oral preparations of heroin and methadone to stabilize opiate misusers as inpatients. BMJ 1990; 300:719.

208. Cami J, DeTorres S, San L, et al. Efficacy of donidine and of methadone in the rapid detoxification of patients dependent on heroin. Clin Pharmacol Ther 1985; 38:336.
209. Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1063.
210. Lin SK, Strang J, Su LW, et al. Double-blind randomized controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. Drug Alcohol Dep 1997; 48:127.
211. Lauzon P. Two cases of clonidine abuse/dependence in methadone-maintained patients. J Subst Abuse Treat 1992; 9:125.
212. Schubert H, Fleischhacker WW, Meise V, Theohar C. Preliminary results of guanfacine treatment of acute opiate withdrawal. Am J Psychiatry 1984; 141:1271.
213. Soler-Insa PA, Bedate-Villar J, Theohar C, Yotis A. Treatment of heroin withdrawal with guanfacine: an open clinical investigation. Can J Psychiatry 1987; 32:679.
214. San L, Cami J, Peri JM, et al. Efficacy of clonidine, guanfacine, and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. Br J Addict 1990; 85:141.
215. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, et al. Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. J Gen Intern Med 1995; 10:255.
216. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine naltrexone detoxification for opioid abusers. Br J Addict 1988; 83:567.
217. Buntwal N, Bearn J, Gossop M, Strang J. Naltrexone and lofexidine treatment for in-patient opiate detoxification. Drug Alcohol Dep 2000; 59:183.
218. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, et al. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. Ann Intern Med 1997; 127:526.
219. Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence. A pilot study. Life Sci 1988; 42:635.
220. Bell JR, Young MR, Masterman SC, et al. A pilot study of naltrexone-accelerated detoxification in opioid dependence. Med J Aust 1999; 171:26.
221. Lawental E. Ultra-rapid opiate detoxification as compared to 30-day inpatient detoxification program—a retrospective follow-up study. J Subst Abuse 2000; 11:173.
222. O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 1998; 279:229.
223. Cuccia AT, Monnat M, Spagnoli J, et al. Ultrarapid opiate detoxification using deep sedation with oral midazolam: short- and long-term results. Drug Alcohol Dep 1998; 52:243.
224. Zielbauer P. State knew of risky heroin treatment before patient deaths. NY Times, October 31, 1999.
225. Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, et al. Treatment of opioid withdrawal with ibogaine. Am J Addict 1999; 8:234.
226. Bisaga A, Gianelli P, Popik P. Opiate withdrawal with dextromethorphan. Am J Psychiatry 1997; 154:584.
227. Foley KM, Houde RW. Methadone in cancer pain management: individualize dose and titrate to effect. J Clin Oncol 1998; 16:3213.
228. Newmeyer JA, Johnson G, Klot S. Acupuncture as a detoxification modality. J Psychoact Drugs 1984; 16:241.
229. Auriacombe M, Tignol J, LeMoal M, Stinus L. Transcutaneous electrical stimulation with Limoge current potentiates morphine analgesia and attenuates opiate abstinence syndrome. Biol Psychiatry 1990; 28:650.
230. Chiriboga CA, Ferriero DM. Neurologic complications of maternal drug abuse. In: Berg BO, ed. Principles of Child Neurology. New York: McGraw-Hill, 1996:1363.
231. Kandall SR. Treatment strategies for drug-exposed neonates. Clin Perinatol 1999; 26:231.
232. Kahn EJ, Newman LL, Polk G. The course of the heroin withdrawal syndrome in newborn infants treated with phenobarbital or chlorpromazine. J Pediatr 1969; 75:495.
233. Klenka HM. Babies born in a district general hospital to mothers taking heroin. BMJ 1986; 293:745.
234. Zelson C, Lee SJ, Casalino M. Neonatal narcotic addiction: comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. N Engl J Med 1973; 289:1216.
235. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. Am J Dis Child 1989; 143:905.
236. Rementeria JL, Nunag NN. Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. Am J Obstet Gynecol 1973; 116:1152.
237. Thomas CS, Osborn M. Inhaling heroin during pregnancy. BMJ 1988; 296:1672.
238. Rosen TS, Johnson HL. Children of methadone maintained mothers: follow-up to 18 months of age. J Pediatr 1982; 101:192.
239. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. Clin Perinatol 1999; 26:173.
240. Pacifico P, Nardelli E, Pantarotto MF. Neonatal heroin withdrawal syndrome: evaluation of different pharmacological treatments. Pharmacol Res 1989; 21:63.
241. Kandall SR, Doberczak TM, Mauer KR, et al. The comparative effects of opiates vs central nervous system depressant treatment on neonatal drug withdrawal. Am J Dis Child 1983; 137:378.
241a. Osborn DA, Jeffrey HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (3) CD002053.
242. Finnegan LP. The effects of narcotics and alcohol on pregnancy and the newborn. Ann N Y Acad Sci 1981; 362:136.
243. Chasnoff IJ, Burns WJ. The Moro reaction: a scoring system for narcotic withdrawal. Dev Med Child Neurol 1984; 26:484.

244. Peterson DR. SIDS in infants of drug-dependent mothers. J Pediatr 1980; 96:734.
245. Wilson GS, Desmond MM, Verniaud WM. Early development of infants of heroin-addicted mothers. Am J Dis Child 1973; 126:457.
246. Kletter R, Jeremy RJ, Rumsey C, et al. Developmental decline in infants born to HIV-infected intravenous drug-using mothers. NIDA Res Monogr 1990; 95:409.
247. Kirby MC. Effects of morphine on spontaneous activity of 18-day rat fetus. Dev Neurosci 1979; 2:238.
248. Taeusch HW, Carson SH, Wang NS, Avery ME. Heroin induction of lung maturation and growth retardation in fetus rabbits. J Pediatr 1972; 82:869.
249. Malanga CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. Clin Perinatol 1999; 26:17.
250. Nassogne MC, Gressens P, Evrard P, Courtoy PJ. In contrast to cocaine, prenatal exposure to methadone does not produce detectable alterations in the developing mouse brain. Brain Res Dev Brain Res 1998; 110:61.
251. Steingart RA, Abu-Roumi M, Newman ME, et al. Neurobehavioral damage to cholinergic systems caused by prenatal exposure to heroin or phenobarbital: cellular mechanisms and the reversal of deficits by neural grafts. Brain Res Dev Brain Res 2000; 122:125.
252. Piatti E, Rizzi R, Chiesara E. Genotoxicity of heroin and cannabinoids in humans. Pharmacol Res 1989; 21:59.
253. Fischman HK, Roizin L, Moralishvili E, et al. Clastogenic effects of heroin in pregnant monkeys and their offspring. Mut Res 1983; 118:77.
254. Shafer DA, Falek A, Donahoe RM, Madden JJ. Biogenetic effects of opiates. Int J Addict 1990–91; 25:1.
255. Maynard EC. Material abuse of cocaine and heroin. Am J Dis Child 1990; 144:520.
256. Kaltenbach K, Finnegan LP. Developmental outcome of children born to methadone maintained women: a review of longitudinal studies. Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6:271.
257. Marcus J, Hans SL, Jeremy RJ. A longitudinal study of offspring born to methadone-maintained women. III. Effects of multiple risk factors on development at 4, 8, and 12 months. Am J Drug Alcohol Abuse 1984; 10:195.
258. Oats JN, Beischer NA, Breheny JE, Pepperell RJ. The outcome of pregnancies complicated by narcotic drug addiction. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1984; 24:14.
259. Strauss ME, Reynolds KS. Psychological characteristics and development of narcotic-addicted infants. Drug Alcohol Depend 1983; 12:381.
260. Lifeschitz MH, Wilson GS, Smith EO, Desmond MM. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. Pediatrics 1985; 75:269.
261. Eyler FD, Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. Clin Perinatol 1999; 26:107.
261a.-Lester BM, Lagasse L, Seifer R, et al: The Maternal Lifestyle Study (MLS): effects of prenatal cocaine or opiate exposure on auditory brain response at one month. J Pediatr 2003; 142:279.
262. Barr HL, Antes D, Oldenberg DJ, Rosen A. Mortality of treated alcoholics and drug addicts: the benefits of abstinence. J Stud Alcohol 1984; 45:440.
263. Cherubin CE. The medical sequelae of narcotic addiction. Ann Intern Med 1967; 67:23.
264. Ghodse AH, Sheehan M, Taylor C, Edwards G. Deaths of drug addicts in the United Kingdom, 1967–1981. BMJ 1985; 290:425.
265. Haastrop S, Jepson PW. Seven year follow-up of 300 young drug abusers. Acta Psychiatr Scand 1984; 70:503.
266. Steentoft A, Worm K, Christensen H. Morphine concentrations in autopsy material from fatal cases after intake of morphine and/or heroin. J Forensic Sci Soc 1988; 28:87.
267. Ruttenber AJ, Luke JL. Heroin-related deaths: new epidemiologic insight. Science 1984; 226:14.
268. Centers for Disease Control. Heroin-related deaths—District of Colombia, 1980–1982. MMWR 1983; 32:321.
269. Darke S, Hall W. Weatherburn D, Lind B. Fluctuations in heroin purity and the incidence of fatal heroin overdose. Drug Alcohol Depend 1999; 54:155.
270. Ruttenber AJ, Kalter HD, Santinga P. The role of ethanol abuse in the etiology of heroin-related death. J Forens Sci 1990; 35:891.
271. Introna F, Smialek JE. The "mini-packer syndrome." Fatal injection of drug containers in Baltimore, Maryland. Am J Forens Med Pathol 1989; 10:21.
272. Stewart A, Heaton ND, Hognin B. Body packing—a case report and review of the literature. Postgrad Med J 1990; 66:659.
272a.Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS: Body packing–the internal concealment of illicit drugs. N Engl J Med 2003; 349:2519.
273. Wetli CV, Rao A, Rao VJ. Fatal heroin body packing. Am J Forensic Med Pathol 1997; 18:312.
274. Joynt BP, Mikhael NZ. Sudden death of a heroin body packer. J Anal Toxicol 1985; 9:238.
275. Simpson LR. Sudden death while attempting to conceal drugs; laryngeal obstruction by a package of heroin. J Forens Sci 1976; 21:378.
276. Baker A. Boy sickened by heroin he swallowed. NY Times, April 12, 2002.
277. Wren CS. A pipeline of the poor feeds the flow of heroin. NY Times, February 21, 1999.
277a.Wetli CV, Rao A, Rao VJ. Fatal heroin body packing. Am J Forensic Med Pathol 1997; 18:312.
278. Sperry K. An epidemic of intravenous narcoticism deaths associated with the resurgence of black tar heroin. J Forens Sci 1988; 33:1156.
279. Monforte JR. Some observations concerning blood morphine concentrations in narcotic addicts. J Forens Sci 1977; 22:718.
280. Osler W. Oedema of left lung—morphia poisoning. Montreal Gen Hosp Rep 1880; 1:291.

281. Levine LH, Hiroch CS, White LW. Quinine cardiotoxicity: a mechanism for sudden death in narcotic addicts. J Forensic Sci 1973; 18:167.
282. Labi M. Paroxysmal atrial fibrillation in heroin intoxication. Ann Intern Med 1969; 71:951.
283. Lipaki J, Stimmel B, Donoso E. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. Am Heart J 1973; 86:663.
284. Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma. BMJ 1988; 297:1511.
285. Kurtin P, Wagner J. Deep vein thrombosis in intravenous drug abusers presenting as a systemic illness. Am J Med Sci 1984; 287:44.
286. Magnan A, Ottomani A, Garbe L, et al. Détresse éspiratoire chez une heroinomane seropositive pour le virus de l'immunodeficience humaine. Ann Fr Anesth Reanim 1991; 10:74.
287. deAraujo MS, Gerard F, Chossegros P, et al. Vascular hepatotoxicity related to heroin addiction. Virchows Arch [A] 1990; 417:497.
288. Sandgren JE, McPhee MS, Greenberger NJ. Narcotic bowel syndrome treatment with clonidine. Ann Intern Med 1984; 101:331.
289. Pastan RS, Silverman SL, Goldenberg DL. A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users. Association with brown heroin. Ann Intern Med 1977; 87:22.
290. Dettmeyer R, Stojanovski G, Madea B. Pathogenesis of heroin-associated glomerulonephritis. Correlation between the inflammatory activity and renal deposits of immunoglobulin and complement? Forensic Sci Int 2000; 113:227.
291. Cunningham EE, Brentjens JR, Zielezny MA, et al. Heroin nephropathy: a clinicopathologic and epidemiologic study. Am J Med 1980; 47:58.
292. Dubrow A, Mittman N, Ghali V, Flamenbaun W. The changing spectrum of heroin-associated nephropathy. Am J Kidney Dis 1985; 5:36.
293. Overland ES, Nolan AJ, Hopewell PC. Alteration of pulmonary function in intravenous drug abusers: prevalence, severity, and characterization of gas exchange abnormalities. Am J Med 1980; 68:231.
294. Giugliano D, Quatraro A, Ceriello A, D'Onofrio F. Endogenous opiates, heroin addiction, and non-insulin dependent diabetes. Lancet 1985; II:769.
295. Savona S, Nardi MA, Lennette ET, Karpatkin S. Thrombocytopenia purpura in narcotic addicts. Ann Intern Med 1985; 102:737.
296. Brown LS, Kreek MJ, Trepo C, et al. Human immunodeficiency virus and viral hepatitis seroepidemiology in New York City intravenous drug abusers (IVDAs). NIDA Res Monogr 1990; 95:443.
297. van den Hoek JA, van Haastrecht HJ, Goudsmit J, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. J Infect Dis 1990; 162:823.
298. Gimeno V, Escudero A, Gonzales R, et al. Hepatitis agunda en heroinomanos: estudio etiologico y evolutivo de 110 casos. Rev Clin Esp 1989; 184:360.
299. Shade CP, Komorwska D. Continuing outbreak of hepatitis A, linked with intravenous drug abuse in Multnomah County. Public Health Rep 1988; 105:452.
300. Purchase D, Mottram K, Miron C, et al. Hepatitis B vaccination for injection drug users–Pierce County, Washington, 2000. MMWR 2001; 50:388.
301. Davis GL, Rodrique JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. N Engl J Med 2001; 345:215.
302. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. Medicine 1995; 74:212.
303. Lorvick J, Kral AH, Seal K, et al. Prevalence and duration of hepatitis C among injection drug users in San Francisco, Calif. Am J Public Health 2001; 91:46.
304. Appel PW, Joseph H, Richman BL. Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIV/AIDS epidemic. Mt Sinai J Med 2000; 67:444.
304a. Stephenson J. Former heroin addicts face barriers to treatment for HCV. JAMA 2001; 285:1003.
304b. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit drug users? N Engl J Med 2001; 345:211.
305. Ciccarone D, Bamberger JD, Kral AH, et al. Soft tissue infections among injection drug users-San Francisco, California, 1996–2000. MMWR 2001; 50:381.
306. Gattell JM, Miro JM, Para C, Garcia-San Miguel J. Infective endocarditis in drug addicts. Lancet 1984; I:228.
307. Hubbell G, Cheitlin MD, Rapaport E. Presentation, management, and follow-up of infective endocarditis in drug addicts. Am Heart J 1981; 138:85.
308. Novick DM, Ness GL. Abuse of antibiotics by abusers of parenteral heroin or cocaine. South Med J 1984; 77:302.
309. Tuazo n CU, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in parenteral drug abusers: source of the organism. Ann Intern Med 1975; 82:788.
310. Reyes MP, Palutke WA, Wylin RF, et al. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center, 1969–1972. Medicine 1973; 52:173.
311. Harris PD, Yeoh CB, Breault J, et al. Fungal endocarditis secondary to drug addiction. Recent concepts in diagnosis and therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 6:980.
312. Pollack S, Magtader A, Lange M. Neisseria subflava endocarditis. Case report and review of the literature. Am J Med 1984; 76:752.
313. Vartian CV, Shlaes DM, Padhye AA, Ajello L. Wangiella dermatitides endocarditis in an intravenous drug user. Am J Med 1985; 78:703.
314. Ubeda Ruiz P, Gutierrez Martin I, Ramirez Galleymore D, et al. Endocarditis due to Gemella morbillorum in a parenteral drug-abuse addict. Rev Clin Espanola 2000; 200:176.
315. Bick RL, Anhalt JE. Malaria transmission among narcotic addicts: a report of 10 cases and review of the literature. Calif Med 1971; 115:56.

316. Gonzalez-Garcia JJ, Arnalich F, Pena JM, et al. An outbreak of Plasmodium vivax malaria among heroin users in Spain. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80:549.
317. Lopez-Cortes L, Lozamo deLeon F, Gomez-Mateos JM, et al. Tick-borne relapsing fever in intravenous drug abusers. J Infect Dis 1989; 159:804.
318. Christie B. Gangrene bug killed 35 heroin users. West J Med 2000; 173:82.
319. Ringertz SH, Hoiby EA, Jenenius M, et al. Injectional anthrax in a heroin skin-popper. Lancet 2000; 356:1574.
320. Maki DG, Klein BS, McCormick RD, et al. Nosocomial Pseudomonas pickettii bacteremias traced to narcotic tampering: a case for selective drug screening of health care personnel. JAMA 1991; 265:981.
321. Ostrowsky BE, Whitener C, Bredenberg HK. Serratia marcescens bacteremia traced to an infused narcotic. N Engl J Med 2002; 346:1529.
322. Koppel BS, Tuchman AJ, Mangiardi JR, et al. Epidural spinal infection in intravenous drug abusers. Arch Neurol 1988; 45:1331.
323. Jabbari B, Pierce JF. Spinal cord compression due to Pseudomonas in a heroin addict. Neurology 1977; 27:1034.
324. Kaplan SS. Pseudomonas disc space infection in an occasional heroin user. Ariz Med 1974; 31:916.
325. Messer HD, Litvinoff J. Pyogenic cervical osteomyelitis. Arch Neurol 1976; 33:571.
326. Endress C, Guyot DR, Fata J, Salciccioli G. Cervical osteomyelitis due to IV heroin use: radiologic findings in 14 patients. AJR Am J Roentgenol 1990; 155:133.
327. Lewis R, Gorback S, Alter P. Spinal Pseudomonas chondroosteomyelitis in heroin users. N Engl J Med 1972; 286:1330.
328. Wiesseman GJ, Wood VE, Kroll LL. Pseudomonas vertebral osteomyelitis in heroin addicts: report of five cases. J Bone Joint Surg Am 1973; 55:1416.
329. Smith MA, Trowers NRH, Klein RS. Cervical osteomyelitis caused by Pseudomonas cepecia in an intravenous drug abuser. J Clin Microbiol 1985; 21:445.
330. Sverzut JM, Laval C, Smadja P, et al. Spinal cord abscess in a heroin addict. Case report. Neuroradiology 1998; 40:455.
331. Derkinderen P, Bruneel F, Bouchaud O, Regnier B. Spondylodiscitis and epidural abscess due to Candida albicans. Eur Spine J 2000; 9:72.
332. Amine AB. Neurosurgical complications of heroin addiction: brain abscess and mycotic aneurysm. Surg Neurol 1977; 7:385.
333. Gilroy J, Andaya L, Thomas VJ. Intracranial mycotic aneurysms and subacute endocarditis in heroin addiction. Neurology 1973; 23:1193.
334. Greenman RL, Arcey SM, Gutterman DA, Zweig RM. Twice-daily intramuscular ceforanide therapy of Staphylococcus aureus endocarditis in parenteral drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25:16.
335. Jaffe RB. Cardiac and vascular involvement in drug abuse. Semin Roentgenol 1983; 18:207.
336. Brust JCM, Dickinson PCT, Hughes JEO, Holtzman RHH. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysm. Ann Neurol 1990; 27:238.
337. Ho K, Rassekh Z. Mycotic aneurysm of the right subclavian artery. A complication of heroin addiction. Chest 1978; 74:116.
338. Ledgerwood AM, Lucas CE. Mycotic aneurysm of the carotid artery. Arch Surg 1974; 109:496.
339. Navarro C, Dickinson PCT, Kondlapoedi P, Hagstrom JW. Mycotic aneurysm of the pulmonary arteries in intravenous drug addicts. Report of three cases and review of the literature. Am J Med 1984; 76:1124.
340. Talan DA, Maran GJ. Tetanus among injecting drug users—California, 1997. Ann Emerg Med 1998; 32:385.
341. Brust JCM, Richter RW. Tetanus in the inner city. N Y State J Med 1974; 74:1735.
342. Heurich AE, Brust JCM, Richter RW. Management of urban tetanus. Med Clin North Am 1973; 57:1373.
343. Redmond J, Stritch M, Blaney P. Severe tetanus in a narcotic addict. Ir Med J 1984; 77:325.
344. Abrahamian FM, Pollack CV, LoVecchio F, et al. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies. J Emerg Med 2000; 18:189.
345. Jensen T, Jacobsen D, von der Lippe E, et al. Clinical wound botulism in injecting drug addicts. Tidsskr Norske Laegeforen 1998; 118:4363.
346. Hiersemenzel LP, Jermann M, Waespe W. Descending paralysis caused by wound botulism. A case report. Nervenarzt 2000; 71:130.
347. Martin C, Schaller MD, Lepori M, Liaudet L. Cranial nerve palsies and descending paralysis in a drug abuser resulting from wound botulism. Intensive Care Med 1999; 25:765.
348. Mulleague L, Bonner SM, Samuel A, et al. Wound botulism in drug addicts in the United Kingdom. Anaesthesia 2001; 56:120.
349. Werner SB, Passaro D, McGee J, et al. Wound botulism in California, 1951–1998: recent epidemic in heroin injectors. Clin Infect Dis 2000; 31:1018.
350. Jensenius M, Lovstad RZ, Dhaenens G, Rorvik IM. A heroin user with a wobbly head. Lancet 2000; 356:1160.
351. MacDonald KL, Rutherford GW, Friedman SM, et al. Botulism and botulism-like illness in chronic drug abusers. Ann Intern Med 1985; 102:616.
352. Elston HR, Wang M, Loo LK. Arm abscesses causedby Clostridium botulinum. J Clin Microbiol 1991; 29:2678.
352a.-Werner SB, Passaro D, McGee J, et al. Wound botulism in California, 1951–1998: recent epidemic in heroin injectors. Clin Infect Dis 2000; 31:1018.
353. Kao AW, Bonovich D, Solbrig M, et al. Wound botulism among "skin-popping" injection drug-users: a case series 1991–2002. Neurology 2003; 60 (Suppl 1): A104.
353a.Passaro DJ, Werner SB, McGee J, et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. JAMA 1998; 279:859.

353b. Merrison AFA, Chidley KE, Dunnett J, et al. Wound botulism associated with subcutaneous drug use. BMJ 2002; 325:1020.
354. Robin L, Herman D, Redett R. Botulism in a pregnant woman. N Engl J Med 1996; 335:823.
354a. Wound botulism among black tar heroin users? Washington, 2003. MMWR 2003; 52:885.
355. Weber RJ, Band LC, de Costa B, et al. Neural control of immune function: opioids, opioid receptors and immunosuppression. NIDA Res Monogr 1991; 105:96.
356. Govitrapong P, Suttitum T, Kotchabhakdi N, Uneklabh T. Alterations of immune function in heroin addicts and heroin withdrawal subjects. J Pharmacol Exp Ther 1998; 286:883.
357. Chang K-J. Opioid peptides have actions on the immune system. Trends Neurosci 1984; 7:234.
358. Novick DM, Ochshorn M, Ghali V, et al. Natural killer cell activity and lymphocyte subsets in parenteral heroin abusers and long-term methadone maintenance patients. J Pharmacol Exp Ther 1989; 250:606.
359. Chmel H, Grieco MH. Cerebral mucormycosis and renal aspergillosis in heroin addicts without endocarditis. Am J Med Sci 1973; 266:225.
360. Hershewe GL, Davis LE, Bicknell JM. Primary cerebellar brain abscess from nocardiosis in a heroin addict. Neurology 1988; 38:1655.
361. Kasantikul V, Shuangshoti S, Taecholarn C. Primary phycomycosis of the brain in heroin addicts. Surg Neurol 1987; 28:468.
362. Morrow R, Wong B, Finkelstein WE, et al. Aspergillosis of the cerebral ventricles in a heroin abuser. Case report and review of the literature. Arch Intern Med 1983; 143:161.
363. Pierce PF, Soloman SL, Kaufman L, et al. Zygomycetes brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. JAMA 1982; 248:2881.
364. Kasantikul V, Shuangshoti S, Sampatanukul P. Primary chromoblastomycosis of the medulla oblongata: complication of heroin addiction. Surg Neurol 1988; 29:319.
365. Etienne M, Nemery A, Darcis JM, et al. Disseminated candidiasis in heroin addicts. Report of two cases and review of the literature. Acta Clin Belg 1986; 41:18.
366. Hay RJ. Systemic candidiasis in heroin addicts. BMJ 1986; 292:1096.
367. Rowe IF, Wright ED, Higgens CS, Burnie JP. Intravertebral infection due to Candida albicans in an intravenous heroin abuser. Ann Rheum Dis 1988; 47:522.
368. Leclech C, Cimon B, Chennebault JM, Verret JL. Pustular candidiasis in heroin addicts. Ann Dermatol Venereol 1997; 124:157.
369. Scheidegger C, Frei R. Disseminated candidiasis in a drug addict not using heroin. J Infect Dis 1989; 159:1007.
370. Klein A, Haller-Schober EM, Faulborn J. Candida endophthalmitis in drug abuse: case report. Ophthalmologe 2000; 97:619.
371. Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bardon J, et al. Candida albicans endophthalmitis in brown heroin: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. Clin Infect Dis 1998; 27:1134.
372. Hendrickse RG, Maxwell SM, Young R. Aflatoxins and heroin. BMJ 1989; 299:492.
373. Anderson RM, May RM. Understanding the AIDS epidemic. Sci Am 1992; 267:58.
374. Centers for Disease Control. HIV/AIDS Surveillance. Year End Edition. Atlanta, GA: DHHS, 1992.
375. Spira TJ, DesJarlais DC, Marmor M, et al. Prevalence of antibody to lymphadenopathy-associated virus among drug-detoxification patients in New York. N Engl J Med 1984; 311:467.
376. Layon J, Idris A, Warzyunski M, et al. Altered T-lymphocyte subsets in hospitalized intravenous drug abusers. Arch Intern Med 1984; 144:1376.
377. Mandelli C, Cesana M, Ferroni P, et al. HBV, HDV, and HIV infections in 242 drug addicts: two-year follow-up. Eur J Epidemiol 1988; 4:318.
378. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. N Engl J Med 1989; 321:874.
379. Schrager L, Friedland G, Feiner C, Kahl P. Demographic characteristics, drug use, and sexual behavior of IV drug users with AIDS in Bronx, New York. Public Health Rep 1991; 106:78.
380. Saxon A, Calsyn DA, Whittaker S, Freeman G. Needle obtainment and cleaning habits of addicts. NIDA Res Monogr 1990; 95:418.
381. Ingold FR, Ingold S. The effects of the liberalization of syringe sales on the behavior of intravenous drug users in France. Bull Narc 1989; 41:67.
382. Singh MP, McKnight CA, Paone D, et al. Update: syringe exchange programs—United States, 1998. MMWR 1999; 50:384.
382a. DesJarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. JAMA 1989; 261:1008.
383. Beyrer C, Razak MH, Lisam K, et al. Overland heroin trafficking routes and HIV-I spread in south and southeast Asia. AIDS 2000; 14:75.
384. Brookmeyer R. Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. Science 1991; 253:37.
385. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, et al. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. N Engl J Med 1996; 334:828.
386. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. Ann Intern Med 1986; 105:210.
387. Mallolas J, Gatell JM, Rovira M, et al. Vertebral arch tuberculosis in two human immunodeficiency virus-seropositive heroin addicts. Arch Intern Med 1988; 148:125.
388. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991; 324:1644.

389. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340:367.
390. Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-l-seropositive and seronegative intravenous drug users. JAMA 1992; 267:369.
391. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993; 328:521.
392. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by T. pallidum: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1988; 109:855.
393. Feraru ER, Aronow HA, Lipton RB. Neurosyphilis in AIDS patients: initial CSF VDRL may be negative. Neurology 1990; 49:541.
394. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 316:1569.
395. Berry CD, Hooten TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 1987; 316:1587.
396. Katz DA, Berger JR. Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol 1989; 46:895.
397. Musher DM, Hammill RJ, Baughn RE. The effect of human immunodeficiency virus infection on the course of syphilis and the response to treatment. Ann Intern Med 1990; 113:872.
398. Musher DM. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. J Infect Dis 1991; 163:1201.
399. Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. Arch Neurol 1991; 48:700.
400. Katz DA, Berger JR, Duncan RC. Neurosyphilis. A comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. Arch Neurol 1993; 50:243.
401. Lopez-Zetina J, Ford W, Weber M, et al. Predictors of syphilis seroreactivity and prevalence of HIV among street recruited injection drug users in Los Angeles County, 1994–6. Sex Transm Infect 2000; 76:462.
402. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, et al. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. Am J Pathol 1986; 124:537.
403. Anders K, Verity MA, Concilla PA, Vinters HV. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): neuropathologic studies. J Neuropathol Exp Neurol 1984; 43:315.
404. Berger JR, Moskowitz L, Fischl M, Kelly RE. Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. South Med J 1987; 80:683.
405. Britton CB. HIV infection. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:605–624.
406. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 327:1643.
407. Koppel BS, Wormser GP, Tuchman AJ, et al. Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome. Acta Neurol Scand 1983; 71:337.
408. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. Medicine 1987; 66:407.
409. Malouf R, Dobkin J, Jacquette G, Brust JCM. Neurologic complications of HIV infection in parenteral drug abusers. Arch Neurol 1990; 47:1002.
410. Levy RM, Janssen RS, Bush TJ, Rosenbaum ML. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. AIDS 1988; 1:31.
411. Concha M, Selnes OA, Munoz A, et al. Factors associated with neuropsychological performance in a cohort of intravenous drug users (IVDUs) infected with HIV-1. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):192.
412. Selnes OA, Galai N, McArthur JC, et al. HIV infection and cognition in intravenous drug users: long-term follow-up. Neurology 1997; 48:223.
413. Coates RA, Farewell VT, Raboud J, et al. Co-factors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. Am J Epidemiol 1990; 132:717.
414. Margolick JB, Munoz A, Vlahov D, et al. Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection. JAMA 1992; 267:1631.
415. Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327:1697.
416. Bonetti A, Weber R, Vogt MW, et al. Co-infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and cytomegalovirus in two intravenous drug users. Ann Intern Med 1989; 111:293.
417. Lee H, Swanson P, Shorty VS, et al. High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans. Science 1989; 244:471.
418. Robert-Guroff M, Weiss SH, Giron JA. Prevalence of antibodies to HTLV-I, II, and III in intravenous drug abusers from an AIDS epidemic region. JAMA 1986; 255:3133.
419. Gradilone A, Zani M, Barillari G, et al. HTLV-I and HIV infection in drug addicts in Italy. Lancet 1986; II:753.
420. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med 1992; 326:375.
421. Zanetti AR, Galli C. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II. N Engl J Med 1992; 326:1783.
422. Parry GJ, Erlemeier S, Malamut R, Garcia C. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) in native Louisiana drug abusers. Neurology 1990; 40 (Suppl): 239.
423. Honig LS, Lipka JJ, Young KK, et al. HTLV-I-associated myelopathy in a Californian: diagnosis by reactivity to a viral recombinant antigen. Neurology 1991; 41:448.

424. McKendall RR, Oas J, Lairmore MD. HTLV-I-associated myelopathy endemic in Texas-born residents and isolation of virus from CSF cells. Neurology 1991; 41:831.
425. Berger JR, Svenningsson A, Raffanti S, Resnick L. Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with HIV-I and HTLV-II. Neurology 1991; 41:85.
426. Berger JR, Svenningsson A, McCarthy M, et al. The role of HTLV in HIV-I neurologic disease. Neurology 1991; 41:197.
427. Jacobson S, Lehky T, Nishimura M, et al. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Ann Neurol 1993; 33:392.
428. Janssen RS, Kaplan JE, Khabbaz RF, et al. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the United States. Neurology 1991; 41:1355.
429. Brust JCM, Richter RW. Stroke associated with addiction to heroin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39:194.
430. Lignelli GJ, Buchheit WA. Angiitis in drug abusers. N Engl J Med 1971; 284:112.
431. Woods BT, Strewler GJ. Hemiparesis occurring six hours after intravenous heroin injection. Neurology 1972; 22:863.
432. King J, Richards M, Tress B. Cerebral arteritis associated with heroin abuse. Med J Aust 1978; 2:444.
433. Herskowitz A, Gross E. Cerebral infarction associated with heroin sniffing. South Med J 1973; 66:778.
434. Bartolomei F, Nicoli F, Swaider L, et al. Accident vasculaire cérébral ischémique après prise nasale d'heroine. Une nouvelle observation. Presse Med 1992; 21:983.
435. Jensen R, Olsen TS, Winther BB. Severe non-occlusive ischemic stroke in young heroin addicts. Acta Neurol Scand 1990; 81:354.
436. Celius EG. Neurologic complications in heroin abuse: illustrated by two unusual cases. Tidsskrift Norske Laegeforen 1997; 117:356.
437. Knoblauch AL, Buchholz M, Koller MG, Kistler H. Hemiplegie nach Injektion von Heroin. Schweiz Med Wochenschr 1983; 113:402.
438. Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. Neurology 1991; 41:1358.
439. Kortikale Blindheit nach Heroin intoxication. Nukleomedizin 2000; 2:N16-N19.
440. Munoz Casares FC, Serrano Castro P, Linan Lopez M, et al. Sudden aphasia in a young woman. Rev Clin Esp 1999; 199:325.
440a. Niehaus L, Meyer BU: Bilateral borderzone brain infarctions in association with heroin abuse, J Neurol Sci 1998; 160:180.
441. Hall JH, Karp HR. Acute progressive ventral pontine disease in heroin abuse. Neurology 1973; 23:6.
442. Brust JCM. Stroke and substance abuse. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 3rd edn. New York: Churchill-Livingstone, 1998:979.
443. Niehaus L, Roricht S, Meyer BU, et al. Nuclear magnetic resonance tomography detection of heroin-associated CNS lesions. Akt Radiol 1997; 7:309.
444. Anderson SN, Skullerud K. Hypoxic/ischemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. Forensic Sci Int 1999; 102:51.
445. Vila N, Chamorro A. Balistic movements due to ischemic infarcts after intravenous heroin overdose: report of two cases. Clin Neurol Neurosurg 1997; 99:259.
446. Schoser BG, Groden C. Subacute onset of oculogyric crises and generalized dystonia following intranasal administration of heroin. Addiction 1999; 94:431.
446a. Niehaus L, Roricht S, Meyer BU, et al. Nuclear magnetic resonance tomography detection of heroin-associated CNS lesions. Aktuel Radiol 1997; 7:309.
447. Protass LM. Delayed post-anoxic encephalopathy after heroin use. Ann Intern Med 1971; 74:738.
448. Hirsch CS. Dermatopathology of narcotic addiction. Hum Pathol 1972; 3:37.
449. Ostor A. The medical complications of narcotic addiction. Med J Aust 1977; 1:497.
450. Atlee W. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers. JAMA 1972; 219:49.
451. Lahmeyer HW, Steingold RG. Pentazocine and tripelennamine: a drug abuse epidemic? Int J Addict 1980; 15:1219.
452. Wadley C, Stillie GD. Pentazocine (Talwin) and tripelennamine (Pyribenzamine): a new drug combination or just a revival? Int J Addict 1980; 15:1285.
453. Caplan LR, Thomas C, Banks G. Central nervous system complications of addiction to "T's and Blues." Neurology 1982; 32:623.
454. Houck RJ, Bailey G, Daroca P, et al. Pentazocine abuse. Chest 1980; 77:227.
455. Szwed JJ. Pulmonary angiothrombosis caused by "blue velvet" addiction. Ann Intern Med 1970; 73:771.
456. Butz WC. Disseminated magnesium and silicate associated with paregoric addiction. J Forens Sci 1970; 15:581.
457. Lee J, Sapira JD. Retinal and cerebral microembolization of talc in a drug abuser. Am J Med Sci 1973; 265:75.
457a. Biter S, Gomez CR: Stroke following injection of a melted suppository. Stroke 1993; 24:741.
458. Ortona L, Laghi V, Cauda R. Immune function in heroin addicts. N Engl J Med 1979; 300:45.
459. Shaikh WA. Allergy to heroin. Allergy 1990; 45:555.
460. Ryan JJ, Parker CW, Williams RL. Gamma-globulin binding of morphine in heroin addicts. J Lab Clin Med 1972; 80:155.
461. Baranek JT. Morphine binding by serum globulins from morphine-treated rabbits. Fed Proc 1974; 33:474.

462. Garcia-Sevilla JA, Ugedo L, Ulibarri I, Guitierrez M. Platelet alpha-2 adrenoceptors in heroin addicts during withdrawal and after treatment with clonidine. Eur J Pharmacol 1985; 114:365.
463. Maqbool Z, Billett HH. Unwitting heparin abuse in a drug addict. Ann Intern Med 1982; 96:790.
464. Ell JJ, Unley D, Silver JR. Acute myelopathy in association with heroin addiction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44:448.
465. Goodhart LC, Loizou LA, Anderson M. Heroin myelopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45:562.
466. Grassa C, Montanari E, Scaglioni A, et al. Acute heroin myelopathy—case report. Ital J Neurol Sci 1984; 5:63.
467. Guidotti M, Passerini D, Brambilla M, Landi G. Heroin myelopathy. A case report. Ital J Neurol Sci 1985; 6:99.
468. Judice DJ, LeBlanc HJ, McGarry PA. Spinal cord vasculitis presenting as spinal cord tumor in a heroin addict. J Neurosurg 1978; 48:131.
469. Krause GS. Brown-Sequard syndrome following heroin injection. Ann Emerg Med 1983; 12:581.
470. Lee MC, Randa DC, Gold LH. Transverse myelopathy following the use of heroin. Minn Med 1976; 59:82.
471. Pearson J, Richter RW, Baden MM, et al. Transverse myelopathy as an illustration of the neurologic and neuropathologic features of heroin addiction. Hum Pathol 1972; 3:109.
472. Richter RW, Rosenberg RN. Transverse myelitis associated with heroin addiction. JAMA 1968; 206:1255.
473. Rodriguez E, Smokvina M, Sokolow J, Grynbaum BB. Encephalopathy and paraplegia occurring with the use of heroin. N Y State J Med 1971; 71:2879.
474. Schein PS, Yessayun L, Mayman CI. Acute transverse myelitis associated with intravenous opium. Neurology 1971; 21:101.
475. Thompson WR, Waldman MB. Cervical myelopathy following heroin administration. J Med Soc N J 1970; 67:223.
476. McCreary M, Emerman C, Hanna J, Simon J. Acute myelopathy following intranasal insufflation of heroin: a case report. Neurology 2000; 55:31.
477. Fleishon H, Mandel S, Arenas A. Anterior spinal artery syndrome after cervical injection of heroin. Arch Neurol 1982; 39:739.
477a. Berger AR, Schaumburg HH, Gourevitch MN, et al: Prevalence of peripheral neuropathy in injection drug users. Neurology 1999; 53:592.
478. Smith WR, Wilson AF. Guillain-Barré syndrome in a heroin addict. JAMA 1975; 231:1367.
479. Ammueilaph R, Boongird P, Leechawengwongs M, Vejjajiva A. Heroin neuropathy. Lancet 1973; I:1517.
480. Loizou LA, Boddie HG. Polyradiculoneuropathy associated with heroin abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41:855.
481. Ritland D, Butterfield W. Extremity complications of drug abuse. Am J Surg 1973; 126:639.
482. Colavita N, Orazi C, LaVecchia G, et al. An unusual kind of muscular and skeletal involvement in a heroin addict. Arch Orthop Trauma Surg 1984; 103:140.
483. Kaku DA, So YT. Acute femoral neuropathy and iliopsoas infarction in intravenous drug abusers. Neurology 1990; 40:1317.
484. Challenor YB, Richter RW, Bruun B, Pearson J. Non-traumatic plexitis and heroin addiction. JAMA 1973; 225:958.
485. Herdmann J, Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. Erfolgreiche Kortikeidbehandlung einer lumbosakralen Plexusneuropathie bei Heroinabusus. Klinik, Electro-physiologie, Therapie und Verlauf. Nervenarzt 1988; 59:683.
486. Stamboulis E, Psimaris A, Malliara-Loulakaki S. Brachial and lumbar plexitis as a reaction to heroin. Drug Alcohol Depend 1988; 22:205.
487. Hecker E, Friedli WG. Plexusiasionen, Rhabdomyolysis, und Heroin. Schweiz Med Wochenschr 1988;118:1982.
488. Delcker A, Dux R, Diener HC. Akute Plexuslasionen bei Heroinabhangigkeit. Nervenarzt 1992; 63:240.
489. Diaz Guzman J, Valverde CP, Grande RG, et al. Rhabdomyolysis and lumbosacral plexopathy in intravenous drug addict. Report of a case. Ann Med Interne (Paris) 1996; 13:84.
490. Riggs JE, Schochet SS, Hogg JP. Focal rhabdomyolysis and brachial plexopathy: an association with heroin and chronic ethanol use. Military Med 1999;164:228.
491. Wemeau J, Montagne B, Hazzen Decarpentry C. Parsonage-Turner amyotrophic neuralgia in 2 heroin addicts. Presse Med 1997; 26:165.
492. Miller CM, Sangiulo P, Schanzer H, et al. Infected false aneurysms of the subclavian artery: a complication in drug addicts. J Vasc Surg 1984; 1:684.
493. Raz S, Ramanathan V. Injection injuries of the recurrent laryngeal nerve. Laryngoscope 1984; 94:197.
494. Hillstrom RP, Cohn AM, McCarroll KA. Vocal cord paralysis resulting from neck injections in the intravenous drug use population. Laryngoscope 1990; 100:503.
495. Polpathapee S, Tuchinda P, Chiwapong S. Sensorineural hearing loss in a heroin addict. J Med Assoc Thai 1984; 67:57.
496. Aeschlimann A, Mall T, Sandoz P, Probst A. Course and complications of rhabdomyolysis following heroin poisoning. Schweiz Med Wochenschr 1984; 114:1236.
497. Nolte KB, McDonough ET. Rhabdomyolysis and heroin abuse. Am J Forensic Med Pathol 1991; 12:273.
498. deGans J, Stan J, Van Winjungaarden GK. Rhabdomyolysis and neurological lesions after intravenous heroin abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:1057.
499. Fames M, Radu EW, Harder F. Rabdomyolyse und Kompartment-syndrome bei Heroinabusus. Helv Chir Acta 1984; 50:745.

500. Gibb WR, Shaw IC. Myoglobinuria due to heroin abuse. J R Soc Med 1985; 78:862.
501. Kathrein H, Kirchmair W, Koning P, Diettrich P. Rhabdomyolyse mit akuten Nierenversagen nach Heroinintoxikation. Dtsch Med Wochenschr 1983; 108:464.
502. Owen CA, Mubarak SJ, Hargens AR, et al. Intramuscular pressures with limb compression. N Engl J Med 1979; 300:1169.
503. Penn AS, Rowland LP, Fraser DW. Drugs, coma, and myoglobinuria. Arch Neurol 1972; 26:336.
504. Richter RW, Challenor YB, Pearson J, et al. Acute myoglobinuria associated with heroin addiction. JAMA 1971; 216:1172.
505. Schreiber SN, Liebowitz MR, Bernstein LH. Limb compression and renal impairment (crush syndrome) following narcotic and sedative overdose. J Bone Joint Surg Am 1972; 54:1683.
506. Schwartzfarb L, Singh G, Marcus D. Heroin-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement. Arch Intern Med 1977; 137:1255.
507. Chan YF, Wong PK, Chow TC. Acute myoglobinuria as a fatal complication of heroin addiction. Am J Forensic Med Pathol 1990; 11:160.
508. Claros-Gonzolez I, Banos-Gallardo M, Forascepi-Roza R, Arguelles-Torana M. Rabdomiolisis atraumatica y fracaso renal agudo secundario a sobredosis de heroina. Rev Clin Esp 1988; 182:338.
509. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. J Emerg Med 2000; 19:51.
510. Rice EK, Isbel NM, Becker GJ, et al. Heroin overdose and myoglobinuric acute renal failure. Clin Nephrol 2000; 54:449.
511. Aunane D, Teboul JF, Richard C, Auzepy P. Severe rhabdomyolysis related to heroin sniffing. Intens Care Med 1990; 16:410.
512. Scherrer P, Delaloye-Bishchof A, Turini G, Perret C. Participation myocardique à la rhabdomyolyse non traumatique après surdosage aux opiaces. Schweiz Med Wochenschr 1985; 115:1116.
513. Kumar R, West DM, Jingree M, Laurence AS. Unusual consequences of heroin overdose: rhabdomyolysis, acute renal failure, paraplegia and hypercalcaemia. Br J Anaesth 1999; 83:496.
514. Yang CC, Yang GY, Ger J, et al. Severe rhabdomyolysis mimicking transverse myelitis in a heroin addict. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33:59.
515. Klockgether T, Weller M, Haarmeier T, et al. Gluteal compartment syndrome due to rhabdomyolysis after heroin abuse. Neurology 1997; 48:275.
516. Funk L, Grover D, deSilva H. Compartment syndrome of the hand following intraarterial injection of heroin. J Hand Surg [Br] 1999; 24:366.
517. Louis EO, Bodner R, Challenor Y, Brust JCM. Focal myopathy induced by chronic intramuscular heroin injection. Muscle Nerve 1994; 17:550.
518. Pena J, Aranda C, Luque E, Vaamonde R. Heroin-induced myopathy in rat skeletal muscle. Acta Neuropathol 1990; 80:72.
519. Brust JCM, Richter RW. Quinine amblyopia related to heroin addiction. Ann Intern Med 1971; 74:84.
520. Feeney GFX, Lee GA, O'Connor PA. Quinine-induced blindness during attempted heroin withdrawal. Med J Aust 1999; 170:449.
521. Dias PLR. Dyschromatopsia in heroin addicts. Br J Addict 1990; 85:241.
522. Dalessandro-Gandolfo L, Macci A, Biolcati G, et al. Inconsueta modalita d'intossicazione da piombo. Presentazione di un caso. Recenti Prog Med 1989; 80:140.
523. Antonini G, Palmieri G, Spagnoli G, Millefiorini M. Lead brachial neuropathy in heroin addiction. A case report. Clin Neurol Neurosurg 1989; 91:167.
524. Parras F, Patier JL, Ezpeteta C. Lead-contaminated heroin as a source of inorganic-lead intoxication. N Engl J Med 1987; 316:755.
525. O'Gorman P, Patel S, Notcutt S, Wicking J. Adulteration of "street" heroin with chloroquine. Lancet 1987; I:746.
526. Wolters ECH, Van Winjungaarden GK, Stam FC, et al. Leukoencephalopathy after inhaling "heroin pyrolysate." Lancet 1982; II:1233.
527. Schiffer D, Brignolio F, Giordena MT, et al. Spongi-form encephalopathy in addicts inhaling pre-heated heroin. Clin Neuropathol 1985; 4:174.
528. Bianco C, Cocito D, Benna P, et al. Brain-stem auditory evoked potential alterations in heroin addicts. J Neurol 1985; 232:262.
529. Hungerbuhler H, Waespe W. Leukoencephalopathie nach Inhalation von Heroin-Pyrolysat. Schweiz Med Wochenschr 1990; 120:1801.
529a. Nyffeler T, Stabba A, Sturzenegger M: Progressive myelopathy with selective involvement of the lateral and posterior columns after inhalation of heroin vapor. J Neurol 2003; 250:496.
530. Strang J, Griffiths P, Gossop M. Heroin smoking by "chasing the dragon": origins and history. Addiction 1997; 92:673.
531. Chang YJ, Tsai CH, Chen CJ. Leukoencephalopathy after inhalation of heroin vapor. J Formosa Med Assoc 1997; 96:758.
532. Stohler R, Dursteler-MacFarland KM, Gramespacker C, et al. A comparison of heroin chasers with heroin injectors in Switzerland. Eur Addict Res 2000; 6:154.
533. Smyth BP, O'Brien M, Barry J. Trends in opiate misuse in Dublin: the emergence of chasing the dragon. Addiction 2000; 95:1217.
534. Chen CY, Lee KW, Lee CC, et al. Heroin-induced spongiform leukoencephalopathy: value of diffusion MR imaging. J Comp Assist Tomogr 2000; 24:73.
535. Hill MD, Cooper PW, Perry JR. Chasing the dragon—neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report. Can Med Assoc J 2000; 162:236.
536. Kriegstein AR, Shungu DC, Millar WS, et al. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon"). Neurology 1999; 53:1765.
537. Rizzuto N, Marbin M, Ferrari S, et al. Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse. Acta Neuropathol 1997; 94: 87.

538. Maschke M, Fehlings T, Kastrup O, et al. Toxic leukoencephalopathy after intravenous consumption of heroin and cocaine with unexpected clinical recovery. J Neurol 1999; 246:850.
539. Roulet Perez E, Maeder P, Rivier L, et al. Toxic leukencephalopathy after heroin ingestion in a 21/2-year-old child. Lancet 1992; 340:729.
540. Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res 1979; 1:249.
541. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983; 219: 9789.
542. Leads from the MMWR. Street drug contaminant causing parkinsonism. JAMA 1984; 252:331.
543. Stern Y. MPTP-induced parkinsonism. Prog Neurobiol 1990; 34:107.
544. Wright JM, Wall RA, Perry TL, Paty DW. Chronic parkinsonism secondary to intranasal administration of a product of meperidine-analogue synthesis. N Engl J Med 1984; 310:325.
545. Langston JW, Ballard PA. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. N Engl J Med 1983; 309:310.
546. Ballard PA, Tetrud JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tedrahydropyridine (MPTP): seven cases. Neurology 1985; 35:949.
547. Langston JW, Ballard P. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 1984; 11:160.
548. Langston JW. MPTP and Parkinson's disease. Trends Neurosci 1985; 8:79.
549. Burns RS, LeWitt PA, Ebert MH, et al. The clinical syndrome of striatal dopamine deficiency. Parkinsonism induced by l-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). N Engl J Med 1985; 312:1418.
550. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. Brain Res 1984; 292: 390.
551. Calne DB, Langston JW, Stoessl AJ, et al. Positron emission tomography after MPTP. Observations relating to the cause of Parkinson's disease. Nature 1986; 317:246.
552. Markey SP, Johannessen JN, Chiveh CC, et al. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. Nature 1984; 311:464.
553. Heikkila RE, Manzino L, Cabbat FS, Duvoisin RC. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. Nature 1984; 311:467.
554. Przedborski S, Vila M. MPTP: a review of its mechanisms of neurotoxicity. Clin Neurosci Res 2001; 1:407.
555. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new onset seizures: contrasting effects of heroin, marijuana, and cocaine. Am J Epidemiol 1990; 40:1017.
556. Bohaus DW, Rigsbee LC, McNamara JO. Intranigral dynorphin 1–13 suppressed kindled seizures by a naloxone-sensitive mechanism. Brain Res 1987; 405:358.
557. Dua AK, Pinsky C, LaBella FS. Mu- and delta-opioid receptor mediated epileptoid responses in morphine-dependent and nondependent rats. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985; 61:569.
558. Frey HH. Interactions between morphine-like analgesics and anticonvulsant drugs. Pharmacol Toxicol 1987; 60:210.
559. Garant DS, Gale K. Infusion of opiates into substantia nigra protects against maximal electroshock seizures in rats. J Pharmacol Exp Ther 1985; 234:45.
560. Ikonomidou-Turski C, Cavalheiro EA, Turski WA, et al. Convulsant action of morphine, [D-Ala2,-D-Leu5] enkephalin and naloxone in the rat amygdala: electroencephalographic, morphological, and behavioral sequelae. Neuroscience 1987; 20:671.
561. Tortella FC. Endogenous opioid peptides and epilepsy: quieting the seizing brain? Trends Pharmacol Sci 1988; 9:366.
562. Tortella FC, Robles L, Holaday JW. U50,488, a highly selective kappa opioid: anticonvulsant profile in rats. J Pharmacol Exp Ther 1986; 237:49.
563. Tortella FC, Robles L, Mosberg HI. Evidence for mu opioid receptor mediation of enkephalin-induced electroencephalographic seizures. J Pharmacol Exp Ther 1987; 240:571.
564. Walker GE, Yaksh TL. Studies on the effects of intrathecally injected DADL and morphine on nociceptive thresholds and electroencephalographic activity: a thalamic delta receptor syndrome. Brain Res 1986; 383:1.
565. Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. Neuropsychopharmacology 2000; 23:113.
566. Haselhorst R, Dürsteler-MacFarland KM, Scheffler K, et al. Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term IV heroin use. Neurology 2002; 58:305.
567. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, et al. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:7579.
568. Ferrer-Alcon M, Garcia-Sevilla JA, Jaquet PE, et al. Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. J Neurosci Res 2000; 61:338.
568a.-Berthier ML, Campos VM, Kulisevsky J, Valero JA: Heroin and malignant coprolalia in Tourette's syndrome. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2003; 15:116.

569. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JI. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. JAMA 2000; 283:1710.
569a. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med 2003; 349:1943.
570. Schuster CR, Smith BB, Jaffe JH. Drug abuse in heroin users: an experimental study of self-administration of methadone, codeine, and pentazocine. Arch Gen Psychiatry 1971; 24:359.
571. Lewis JR. Misprescribing analgesics. JAMA 1974; 228:1155.
572. Sandoval RG, Wang RIH. Tolerance and dependence on pentazocine. N Engl J Med 1969; 280:1391.
573. Choucair AK, Ziter FA. Pentazocine abuse masquerading as familial myopathy. Neurology 1984; 34:524.
574. Schlicher JE, Zuchlke RL, Lynch PJ. Local changes at the site of pentazocine injection. Arch Dermatol 1971; 104:90.
575. Steiner JC, Winkelman AC, deJesus PV. Pentazocine-induced myopathy. Arch Neurol 1973; 28:408.
576. Shannon HF, Su TP. Effects of the combination of tripelennamine and pentazocine at the behavioral and molecular levels. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17:789.
577. Jasinski DR, Boren JJ, Henningfield JE, et al. Progress report from the NIDA Addiction Research Center, Baltimore, MD. In: Harris LS, ed. Problems of Drug Dependence 1983. Washington, DC: NIDA Research Monograph 49, DHHS, 1984:69.
578. Waller DP, Katz NL, Morris RW. Potentiation of lethality in mice by combinations of pentazocine and tripelennamine. Clin Toxicol 1980; 16:17.
579. Itkonen J, Schnoll S, Daghestani A, Glassroth J. Accelerated development of pulmonary complications due to illicit intravenous use of pentazocine and triplennamine. Am J Med 1984; 76:617.
580. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and triplennamine of Pseudomonas aeruginosa serotype Oii from drug addicts. J Infect Dis 1985; 151:209.
581. Baum C, Hsu JP, Nelson RC. The impact of the addition of naloxone on the use and abuse of pentazocine. Public Health Rep 1987; 102:426.
582. Reed DA, Schnoll SH. Abuse of pentazocine-naloxone combination. JAMA 1986; 256:2562.
583. Evans WS, Bowen JN, Giordano FK, Clark BA. A case of Stadol dependence. JAMA 1985; 253:2191.
584. Brown GR. Stadol dependence: another case. JAMA 1985; 254:910.
585. Austin RP. Diversion of butorphanol. Am J Hosp Pharm 1983; 40:1306.
586. Smith SG, Davis WM. Nonmedical use of butorphanol and diphenhydramine. JAMA 1984; 252:1010.
587. Fisher MA, Glass S. Butorphanol (Stadol): a study in problems of current drug information and control. Neurology 1997; 48:1156.
588. AAN. Public relations efforts result in restrictions on migraine drug. AAN News 1997; 10:1.
589. Rasor RW, Orecraft HJ. Addiction to meperidine (Demerol) hydrochloride. JAMA 1955; 157:654.
590. Hershey LA. Meperidine and central neurotoxicity. Ann Intern Med 1983; 98:548.
591. Hochman MS. Meperidine-associated myoclonus and seizures in long-term hemodialysis patients. Ann Neurol 1983; 14:593.
592. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. Ann Neurol 1983; 13:180.
593. Meyer D, Halfin V. Toxicity secondary to meperidine in patients on monoamine oxidase inhibitors: a case report and critical review. J Clin Psychopharmacol 1981; 1:319.
594. Lieberman AN, Goldstein M. Reversible parkinsonism related to meperidine. N Engl J Med 1985; 312:509.
595. Aberfeld DC, Bienenstock H, Shapiro MS, et al. Diffuse myopathy related to meperidine addiction in a mother and daughter. Arch Neurol 1968; 19:384.
596. Collins GB, Kiefer KS. Propoxyphene dependence. Postgrad Med J 1981; 70:57.
597. Lader M. Abuse of weak opioid analgesics. Hum Toxicol 1984; 3 (Suppl):2295.
598. Anon. Physicians asked to write "no refill" on propoxyphene Rxes. FDA Drug Bull 1980; 10:11.
599. Wall R, Linford SMJ, Akhter M. Addiction to Distalgesic (dextropropoxyphene). BMJ 1980; I:1213.
600. Chambers CD, Taylor WJR. Patterns of propoxyphene abuse. Int J Clin Pharmacol 1971; 4:240.
601. Chard P. Darvon dependence: three case studies. Chem Depend 1980; 4:65.
602. Finkle BS. Self-poisoning with dextropropoxyphene and dextropropoxyphene compounds: the USA experience. Hum Toxicol 1984; 3 (Suppl):115S.
603. Hooper HE, Santo Y. Use of propoxyphene (Darvon) by adolescents admitted to drug programs. Contemp Drug Prob 1980; 9:357.
604. Schuckit MA, Morrisey ER. Propoxyphene and phencyclidine (PCP) use in adolescents. J Clin Psychiatry 1978; 39:7.
605. Finkle BS, Caplan YH, Garriott JC, et al. Propoxyphene in postmortem toxicology, 1976–1978. J Forens Sci 1981; 26:739.
606. Litman RE, Diller J, Nelson F. Deaths related to propoxyphene or codeine or both. J Forens Sci 1983; 28:128.
607. D'Adadie NB, Lenton JD. Propoxyphene dependence: problems in management. South Med J 1984; 77:229.
608. Young RJ. Dextropropoxyphene overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. Drugs 1983; 26:70.
609. Amsterdam EA, Rendig SV, Henderson L, Mason DT. Depression of myocardial contractile function by propoxyphene and norpropoxyphene. J Cardiovasc Pharmacol 1981; 3:129.
610. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilizing activity: a major cause of fatal poisoning. Lancet 1986; I:1414.

611. Harrell M, Shea JJ, Emmett JR. Total deafness with chronic propoxyphene abuse. Laryngoscope 1978; 88:1518.
612. McBride DC, McCoy CB, Rivers JE, Lincoln LA. Dilaudid use: trends and characteristics of users. Chem Depend 1980; 4:85.
613. Leads from the MMWR. Dilaudid-related deaths—District of Colombia, 1987. JAMA 1988; 260:903.
614. Bivera E, Schoeller T, Montejo G. Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. Pain 1992; 48:397.
614a. Han PK, Arnold R, Bond G, et al: Myoclonus secondary to withdrawal from transdermal fentanyl: case report and literature review. J Pain Sympt Management 2002; 23:66.
615. Sullivan J. Doctor and 2 pharmacists charged in suspected prescription drug scheme. NY Times, February 17, 2000.
616. Feuer E, French J. Descriptive epidemiology of mortality in New Jersey due to combinations of codeine and glutethimide. Am J Epidemiol 1984; 119:202.
617. Shamoian CA. Codeine and glutethimide: euphoretic, addicting combination. NY State J Med 1975; 75:97.
618. Sramek JJ, Khajawall A. "Loads." N Engl J Med 1981; 305:231.
619. Feuer E, French J. Death related to narcotics overdose in New Jersey. J Med Soc N J 1984; 81:291.
620. Bender FH, Cooper JV, Dreyfus R. Fatalities associated with an acute overdose of glutethimide (Doriden) and codeine. Vet Hum Toxicol 1988; 30:322.
621. Murray RM. Minor analgesic abuse: the slow recognition of a public health problem. Br J Addict 1980; 75:9.
622. Goldberg I, Bahar A, Yosipovitch Z. Gangrene of the upper extremity following intra-arterial injection of drugs. A case report and review of the literature. Clin Orthop 1984; 188:223.
623. Curry KH, Stanhope JM. Codeine linctus and myopathy. Med J Aust 1984; 140:247.
624. Kilpatrick C, Braund W, Burns R. Myopathy with myasthenic features possibly induced by codeine linctus. Med J Aust 1982; 2:410.
625. Seow SS. Abuse of APF Linctus codeine and cardiac glycoside toxicity. Med J Aust 1984; 140:54.
626. Tough P. The alchemy of OxyContin. NY Times Magazine, July 29, 2001.
627. Meier B. Doctor guilty in 4 deaths tied to a drug. NY Times, February 20, 2002.
628. Meier B. OxyContin deaths may top early count. NY Times, April 15, 2002.
628a. Harris G: Judge says maker of OxyContin misled officials to win patents. NY Times January 6, 2004.
629. Chabal C, Miklavz E, Jacobson L, et al. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence, and predictors. Clin J Pain 1997; 13:150.
630. Oh AK, Ishiyama A, Baloh RW. Deafness associated with abuse of hydrocadone/acetaminophen. Neurology 2000; 54:2345.
630a. Belluck J, Methadone, once the way out, suddenly grows as a killer drug. NY Times, February 9, 2003.
630b. Fiellin DA, O'Connor PG. Office-based treatment of opioid-dependent patients. N Engl J Med 2002; 347:817.
630c. Sieniewitz DJ, Nidecker AC. Conglomerate pulmonary disease: a form of talcosis in intravenous methadone abusers. AJR Am J Roentgenol 1980; 135:697.
631. Barragry JM, Morris DV. Fatal dependence on kaolin and morphine mixture. Postgrad Med J 1980; 56:180.
632. Ayres WA, Starsiak MJ, Sokolay P. The bogus drug: 3-ethyl and alpha-methyl fentanyl sold as "China White." J Psychoact Drugs 1981; 13:91.
633. Silsby HD, Kruzich DJ, Hawkins MR. Fentanyl citrate abuse among health care professionals. Milit Med 1984; 149:227.
634. Berens AI, Voets AJ, Dennedts P: Illicit fentanyl in Europe. Lancet 1996; 347:1334-1335.
635. Hays L, Stillner V, Littrell R. Fentanyl dependence associated with oral ingestion. Anesthesiology 1992; 77:819.
636. LaBarbera M, Wolfe T. Characteristics, attitudes, and implications of fentanyl use based on reports from self-identified fentanyl users. J Psychoact Drugs 1983; 15:293.
637. Carroll FL, Boldt KG, Huang PT, et al. Synthesis of fentanyl analogs. NIDA Res Monogr 1990; 95:497.
638. Henderson GL. Designer drugs: past history and future prospects. J Forens Sci 1988; 33:569.
639. Martin M, Hecker J, Clark R, et al. China White epidemic: an eastern United States emergency department experience. Ann Emerg Med 1991; 20:158.
640. Hibbs J, Perper J, Winek CL. An outbreak of designer drug-related deaths in Pennsylvania. JAMA 1991; 265:1011.
641. Smialek JE, Levien B, Chin L, et al. A fentanyl epidemic in Maryland, 1992. J Forensic Sci 1994; 39:159.
642. Nieves E. Toxic heroin has killed 12, officials say. NY Times, February 4, 1991.
643. Mannelli P, Janiri L, DeMarinis M, Tempesta E. Lofetamine: new abuse of an old drug: clinical evaluation of opioid activity. Drug Alcohol Depend 1989; 24:95.
644. Soyibo K, Lee MG. Use of illicit drugs among high-school students in Jamaica. Bull WHO 1999; 77:258.
645. Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. Addiction 1997; 92:267.
646. London M, O'Reagan T, Aust P, Stockford A. Poppy tea drinking in East Anglia. Br J Addict 1990; 85:1345.
647. King MA, McDonough MA, Drummer OH, Berkovic SF. Poppy tea and the baker's first seizure. Lancet 1997; 350:716.
648. Hamilton K, Rossi M, Gegax TT. Back to Xanadu, via Seattle. Newsweek, August 29, 1994.

649. Jacobs A. Ailing New Jersey prep schoolers bought drug through Internet. NY Times, May 26, 2000.
650. Aknine X, Varescon-Pousson I, Boissonnas A. Dépendence au tramadol (Topalgic). A propos d'un cas chez un ancien héroinomone. Ann Med Interne 2000; 151 (Suppl B):B3.
651. Liu ZM, Zhou WH, Lian Z, et al. Drug dependence and abuse potential of tramadol. Acta Pharmacol Sinica 1999; 20:52.
652. Ripple MG, Pestnaer JP, Levine BS, et al. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. Am J Forensic Med Pathol 2000; 21:370.
653. Meyer RE. What treatments for the heroin addict? JAMA 1986; 256:511.
654. Dole VP. Addictive behavior. Sci Am 1980; 243:18.
655. Wikler A. Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:611.
656. Levine DG. Needle freaks. Compulsive self-injection by drug abusers. Am J Psychiatry 1974; 131:297.
657. Musto DF, Ramos MR. Notes on American medical history. A follow-up study of the New Haven morphine maintenance clinic of 1920. N Engl J Med 1981; 304:1071.
658. O'Brien CP, Nace EP, Mintz J, et al. Follow-up of Vietnam veterans. 1. Relapse to drug use after Vietnam service. Drug Alcohol Depend 1980; 5:333.
659. Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313:84.
660. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain 1986; 25:171.
661. Baganz PC, Maddux JF. Employment status of narcotic addicts one year after hospital discharge. Public Health Rep 1965; 80:615.
662. Vaillant G. A 20-year follow-up of New York narcotic addicts. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:237.
663. Kramer JC, Bass RA. Institutionalization patterns among civilly committed addicts. JAMA 1969; 208:2297.
664. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. A 2.5 year follow-up of depression, life crises, and treatment effects on abstinence among opioid addicts. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:733.
665. Rounsaville BJ, Kleber HD. Psychotherapy/counseling for opiate addicts: strategies for use in different treatment settings. Int J Addict 1985; 20:869.
666. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, et al. Severity of psychiatric symptoms as a predictor of benefits from psychotherapy: the Veterans Administration-Penn Study. Am J Psychiatry 1984; 141:1172.
667. Preston KL, Umbricht A, Epstein DH. Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:395.
668. Anglin MD, Weisman CP, Fisher DG. The MMPI profiles of narcotics addicts. I. A review of the literature. Int J Addict 1989; 24:867.
669. Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, et al. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:33.
670. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: recent findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1067.
671. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD, Wilber CH. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. Arch Gen Psychiatry 1982; 39:161.
672. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerability. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:967.
673. Tsuang MT, Lyons MJ, Mayer JM, et al. Genetic influences on DSM-III R drug abuse and dependence: a study of 3372 twin pairs. Am J Med Genet Neuropsychol Genet 1996; 67:473.
674. Goldman D, Bergen A. General and specific inheritance of substance abuse and alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:964.
675. Kendler KS, Karkowski L, Prescott CA. Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. Acta Psychiatr Scand 1999; 99:368.
676. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use disorders. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:973.
677. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott LA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a U.S. population-based sample of male twins. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:261.
678. Bale RN, Zarcone VP, Van Stone WW, et al. Three therapeutic communities. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment: process and -two-year follow-up results. Arch Gen Psychiatry 1984;41:185.
679. DeLeon G, Schwartz S. Therapeutic communities: what are the retention rates? Am J Drug Alcohol Abuse 1984; 10:267.
680. Ter-Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. A meta-analysis of studies into the effect of acupuncture on addiction. Br J Gen Pract 1990; 40:379.
681. Koran LM. Heroin maintenance for heroin addicts: issues and evidence. N Engl J Med 1973; 288:654.
682. Pillard RC. Shall we allow heroin maintenance? N Engl J Med 1973; 288:682.
683. Hawks D. The proposal to make heroin available legally to intravenous drug abusers. Med J Aust 1988; 149:455.
684. Parry A. Taking heroin maintenance seriously: the politics of tolerance. Lancet 1992; 339:350.
685. Burr A. A British view of prescribing pharmaceutical heroin to opiate addicts: a critique of the "heroin solution" with special reference to the Piccadilly and Kensington Market drug scenes in London. Int J Addict 1986; 21:83.

686. Connell PH, Mitcheson M. Necessary safeguards when prescribing opioid drugs to addicts: experience of drug dependence clinics in London. BMJ 1984; 288:767.
687. Bayer R. Heroin maintenance: an historical perspective on the exhaustion of liberal narcotics reform. J Psychedelic Drugs 1976; 8:157.
688. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. Drugs 1988; 35:192.
689. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. Ann Intern Med 2000; 133:40.
690. Spanagel R. Is there a pharmacological basis for therapy with rapid opioid detoxification? Lancet 1999; 354:2017.
691. San L, Pomarol G, Peri JM, et al. Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. Br J Addict 1991; 86:983.
692. Crowley TJ, Wagner JE, Zebe G, et al. Naltrexone-induced dysphoria in former opioid addicts. Am J Psychiatry 1985; 142:1081.
692a. Lanabaso MA, Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, et al. A randomized trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts. Addiction 1998; 93:739.
693. Dole VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. JAMA 1988; 260:3025.
694. Teichtahl H, Prodomidis A, Miller B, et al. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. Addiction 2001; 96:395.
695. Drummer OH, Syrjanen M, Opeskin K, Cordner S. Deaths of heroin addicts starting on a methadone maintenance program. Lancet 1990; I:108.
696. Davis AM, Inturrisi CE. d-methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-d-aspartate-induced hyperalgesia. J Pharmacol Exp Ther 199; 289:1048.
697. Novick DM, Ochshorn M, Ghali V, et al. Natural killer cell activity and lymphocyte subsets in parenteral heroin abusers and long-term methadone maintenance patients. J Pharmacol Exp Ther 1989; 250:606.
698. Specka M, Finkbeiner T, Lodemann E, et al. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. Eur Addic Res 2000; 6:8.
699. Dole VP, Nyswander ME. Methadone maintenance treatment: a ten-year perspective. JAMA 1976; 235:2117.
700. Gerstein DR, Lewin LS. Treating drug problems. N Engl J Med 1990; 323:844.
701. Schwartz RP, Brooner RK, Montoya ID, et al. A 12-year follow-up of a methadone medical maintenance program. Am J Addict 1999; 8:293.
702. Ward J, Mattick JJP, Hall W, Darke S. The effectiveness and safety of methadone maintenance. Addiction 1996; 91:1727.
703. Hubbard RL, Craddock SG, Flynn PM, et al. Overview of 1-year follow-up outcomes in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). Psychology of Addictive Behaviors 1997; 11:261.
704. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:1303.
705. Metzger DS, Navaline H, Woody CE. Drug abuse treatment as AIDS prevention. Public Health Rep 1998; 113 (Suppl 1):97.
706. Zaric CS, Barnett PG, Brandeau ML. HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. Am J Public Health 2000; 90:1100.
707. Zweben JE. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence. A current perspective. West J Med 1990; 152:588.
708. Kirn TF. Methadone maintenance treatment remains controversial after 23 years of experience. JAMA 1988; 260:2970.
709. Liappas JA, Jenner FA, Viente B. Literature on methadone maintenance clinics. Int J Addict 1988; 23:927.
710. Newman RE. Advocacy for methadone treatment. Ann Intern Med 1990; 113:819.
711. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Ball JC. A treatment crisis: cocaine use by clients in methadone maintenance programs. J Subst Abuse Treat 1990; 7:101.
712. Saxon AJ, Calsyn DA, Blaes PA, et al. Marijuana use by methadone maintenance patients. NIDA Res Monogr 1991; 105:306.
713. Lehman WE, Barrett ME, Simpson DD. Alcohol use by heroin addicts 12 years after drug abuse treatment. J Stud Alcohol 1990; 51:233.
714. Bell J, Zador D. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. Drug Safety 2000; 22:179.
715. Green H, James RA, Gilbert JD, et al. Methadone maintenance programs—a two-edged sword? Am J Forensic Med Pathol 2000; 21:359.
716. Heinemann A, Iversen-Bergmann S, Stein S, et al. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990–1999: implications for quality standards in maintenance treatment? Forensic Sci Int 2000; 113:449.
717. Caplehorn JR, Drummer OH. Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. Med J Aust 1999; 170:104.
718. Novick DM, Pascarelli EF, Joseph H, et al. Methadone maintenance patients in general medical practice. A preliminary report. JAMA 1988; 259:3299.
719. Wesson DR. Revival of medical maintenance in the treatment of heroin dependence. JAMA 1988; 259:3314.
720. Hanbury R, Sturiano V, Cohen M, et al. Cocaine use in persons on methadone maintenance. Adv Alcohol Subst Abuse 1986; 6:97.
721. Nurco DN, Kinlock TW, Hanlon TE, Ball JC. Nonnarcotic drug use over an addiction career—a study of heroin addicts in Baltimore and New York City. Compr Psychiatry 1988; 29:450.

722. Batki SL, Sorensen JL, Gibson DR, Maude-Griffin P. HIV-infected IV drug users in methadone treatment: outcome and psychological correlates—a preliminary report. NIDA Res Monogr 1990; 95:405.
723. Bilsky EJ, Montegut MJ, Delong CL, et al. Opioidergic modulation of cocaine conditioned place preference. Life Sci 1992; 50:85.
724. Iguchi MY, Griffiths RR, Bickel WK, et al. Relative abuse liability of benzodiazepines in methadone maintained population in three cities. NIDA Res Monogr 1990; 95:364.
725. Anglin MD, Almog IJ, Fisher DG, Peters KR. Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15:191.
726. Bell J, Bowron P, Lewis J, Batey R. Serum levels of methadone in maintenance clients who persist in illicit drug use. Br J Addict 1990; 85:1599.
727. Caplehorn JR, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. Med J Aust 1991; 154:195.
728. Wolff K, Hay AW, Vail A, et al. Non-prescribed drug use during methadone treatment by clinic—and community-based patients. Addiction 1996; 91:1699.
729. D'Aunno T, Vaughn TE. Variations in methadone treatment practices. Results from a national study. JAMA 1992; 267:253.
730. Cooper JR. Ineffective use of psychoactive drugs. Methadone treatment is no exception. JAMA 1992; 267:281.
730a. D'Aunno T, Pollack HA. Changes in methadone treatment practices. Results from a national panel study, 1988–2000. JAMA 2002; 288:850.
731. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, et al. Moderate- vs. high-dose methadone in the treatment of opioid dependence. A randomized trial. JAMA 1999; 281:1000.
732. Tennant FS. Inadequate plasma concentrations in some high dose methadone patients. Am J Psychiatry 1987; 144:1349.
733. Maremmanil I, Zolesi O, Aglietti M, et al. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. J Addict Dis 2000; 19:29.
734. Newman RG. Methadone treatment: defining and evaluating success. N Engl J Med 1987; 317:447.
735. Murphy S, Rosenbaum M. Money for methadone. II. Unintended consequences of limited-duration methadone maintenance. J Psychoact Drugs 1988; 20:397.
736. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. Effective medical treatment of opiate addiction. JAMA 1998; 280:1936.
737. Rhoades HM, Creson D, Elk R, et al. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. Am J Public Health 1998; 88:34.
738. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. Clin Perinatol 1999; 26:171.
739. Mass U, Kattner E, Weighart-Jesse B, et al. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. J Perinat Med 1990; 18:111.
740. Richardson BS, O'Grady JP, Olsen GD. Fetal breathing movements and the response to carbon dioxide in patients on methadone maintenance. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:400.
741. Davis DD, Templer DI. Neurobehavioral functioning in children exposed to narcotics in utero. Addict Behav 1988; 13:275.
742. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ, Schnoll SH. Prenatal drug exposure: effects on neonatal and infant growth and development. Neurobehav Toxicol Teratol 1986; 8:357.
743. Kaltenbach K, Finnegan LP. Perinatal and development outcome of infants exposed to methadone in utero. NIDA Res Monogr 1987; 76: 276.
744. Stimmel B, Goldberg J, Reisman A, et al. Fetal outcome in narcotic-dependent women: the importance of the type of maternal narcotic used. Am J Drug Alcohol Abuse 1982–1983; 9:383.
745. Edelin KC, Gurganious L, Golar K, et al. Methadone maintenance in pregnancy: consequences to care and outcome. Obstet Gynecol 1988; 71:399.
746. Brown HL, Britton KA, Mahaffey D, et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:459.
747. Hein PR, Schatorje J, Frencken HJ. The effect of chronic methadone treatment on intra-uterine growth -of the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 27:81.
748. Mass U, Kattner E, Weingert-Jesse B, et al. Infrequent neonate opiate withdrawal following maternal detoxification during pregnancy. J Perinatol Med 1990; 18:111.
749. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343:118.
750. Cooper JR. Methadone treatment and the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 1989; 262:1664.
751. Dole VP. Methadone treatment and the acquired immunodeficiency syndrome epidemic. JAMA 1989; 262:1681.
752. Novick DM, Joseph H, Croxson TS, et al. Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients. Arch Intern Med 1990; 150:97.
753. Bourne PG. AIDS and drug use. An international perspective. J Psychoact Drugs 1988; 20:153.
754. Serraino D, Franceschi S. Methadone maintenance programs and AIDS. Lancet 1989; II:1522.
755. Magura S, Grossman JI, Lipton S, et al. Correlates of participation in AIDS education and HIV antibody testing by methadone patients. Public Health Rep 1989; 104:231.
756. Wasserman S, Yahr MD. Choreic movements induced by the use of methadone. Arch Neurol 1980; 37:727.

757. Bonnet U, Banger M, Wolstein J, Gastpar M. Choreoathetoid movements associated with rapid adjustment to methadone. Pharmacopsychiatry 1998; 31:143.
758. Palmer W-R, Haferkame G. Involuntary movements associated with methadone. Arch Neurol 1981; 38:737.
758a. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone and residential treatment facilities. JAMA 2003; 289:2370.
759. Glantz M, Klawansky S, McAullife W, Chalmers T. Methadone vs. l-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. A meta-analysis of the randomized, controlled trials. Am J Addict 1997; 6:339.
760. Eissenberg T, Bigelow GE, Strain ED, et al. Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence. A randomized clinical trial. JAMA 1997; 277:1945.
761. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000; 343:1290.
762. Eissenberg T, Stitzer ML, Bigelow GE, et al. Relative potency of levo-alpha-acetylmethadol and methadone in humans under acute dosing conditions. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:936.
763. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS, et al. Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). J Addict Dis 2001; 20.
764. Mendelson JH, Ellingboe J, Judson B, Goldstein A. Plasma testosterone and luteinizing hormone levels during levo-alpha-acetylmethadol maintenance and withdrawal. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:239.
765. Mendelson J, Jones RT, Welm S, et al. Buprenorphine and naloxone combination. Psychopharmacology 1999; 141:37.
766. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users vs. a methadone clinic. Am J Med 1998; 105:100.
767. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto AH, Shi JM, et al. Buprenorphine vs. methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:713.
768. Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, et al. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. Biol Psychiatry 2000; 47:1072.
769. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, et al. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Dep 2001; 62:97.
770. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. Addiction 1998; 93:475.
771. Fischer G, Gombas W, Eder H, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999; 94:1337.
771a. Buprenorphine for opioid dependence. Med Lett Oct 30, 2002.
772. Kosten TR, Kleber HD, Morgan CH. Treatment of cocaine abuse using buprenorphine. Biol Psychiatry 1989; 26:637.
773. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, et al. Buprenorphine treatment for concurrent heroin and cocaine dependence: Phase I study. In: Harris L, ed. Problems of Drug Dependence 1990. DHHS, Rockville, MD: NIDA Research Monograph 105, 1991:196.
774. Winger G, Skjoldager P, Woods JH. Effects of buprenorphine and other opioid agonists and antagonists on alfentanil- and cocaine-reinforced responding in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261:311.
775. Mello NK, Mendelson JH, Bree MP, Lukas SE. Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. Science 1989; 245:859.
776. Brown EE, Finlay JM, Wong JTF, et al. Behavioral and neurochemical interactions between cocaine and buprenorphine: implications for the pharmacotherapy of cocaine abuse. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256:119.
777. O'Connor JJ, Moloney E, Travers R, Campbell A. Buprenorphine abuse among opiate addicts. Br J Addict 1988; 83:1085.
778. Quigley AJ, Bredemeyer DE, Seow SS. A case of buprenorphine abuse. Med J Aust 1984; 140:425.
779. Rainey HB. Abuse of buprenorphine. N Z Med J 1986; 99:72.
780. Richert S, Strauss A, von Arnim T, et al. Drug dependence of buprenorphine. MMWR 1983; 125:1195.
781. Robertson JR, Bucknall ABV. Burprenorphine: dangerous drug or over-looked therapy? BMJ 1986; 292:1465.
782. San Molina L, Porta-Serra M. Addiction to buprenorphine. Rev Clin Esp 1987; 181:288.
783. Strang J. Abuse of buprenorphine. Lancet 1985; II:725.
784. Wodak AD. Buprenorphine: new wonder drug or new hazard? Med J Aust 1984; 140:389.
785. Lewis JW. Buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1985; 14:362.
786. Chowdhury AN, Chowdhury S. Buprenorphine abuse: report from India. Br J Addict 1990; 85:1349.
787. San L, Tremoleda J, Olle JM, et al. Prevalencia del consumo de buprenorphina en heroinomanos en tratamiento. Med Clin 1989; 93:645.
788. San L, Cami J, Fernandez T, et al. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. Br J Addict 1992; 87:55.
789. Lavelle TL, Hammersley R, Forsyth A, Bain D. The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. J Addict Dis 1991; 10:5.
790. Hubner CB, Kornetsky C. The reinforcing properties of the mixed agonist-antagonist buprenorphine as assessed by brain-stimulation reward. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30:195.

791. Lukas SE, Brady JV, Griffiths RR. Comparison of opioid self-injection and disruption of schedule-controlled performance in the baboon. J Pharmacol Exp Ther 1986; 238:924.
792. Mello NK, Lukas SE, Bree MP, Mendelson JH. Progressive ratio performance maintained by buprenorphine, heroin and methadone in macaque monkeys. Drug Alcohol Depend 1988; 21:81.
793. Paraskevaides EC. Near fatal auditory hallucinations after buprenorphine. BMJ 1988; 296:214.
794. Rounsaville BJ, Kosten TR. Treatment for opioid dependence. Quality and access. JAMA 2000;283:1337.
795. MacFarquhar N. Report backs methadone for addicts. NY Times, Dec 9, 1998.
796. Brust JCM. Substance abuse, neurobiology, and ideology. Arch Neurol 1999; 56:1528.
797. Weinrich M, Stuart M. Provision of methadone treatment in primary care medical practices. Review of the Scottish experience and implications for U.S. policy. JAMA 2000; 283:1343.
797a. Markel H. For addicts, relief may be an office visit away. NY Times, October 27, 2002.
797b. Krook AL, Brørs O, Dahlberg J, et al. A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. Addiction 2002; 97:533.
797c. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, et al. One-year retention and social functioning after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361:662.
797d. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction for heroin dependence with a sublingual tablet formulation of buprenorphine and naloxone. N Engl J Med 2003; 349:949.
798. Drucker E. Drug prohibition and public health: 25 years of evidence. Public Health Rep 1999; 114:14.
799. Strong J, Sheridan J. Heroin prescribing in the British system of the mid-1990s. Data from the 1995 survey of community pharmacies in England and Wales. Drug Alcohol Rev 1997; 16:7.
800. Bammer G, Dobler-Mikola A, Fleming PM, et al. The heroin prescribing debate: integrating science and politics. Science 1999; 284:1277.
801. Uchlenhagen A, Gurzwiller F, Dobler-Mikola A, eds. Programme for a medical prescription of narcotics: final report of the research representatives. Summary of the synthesis report. Zurich: University of Zurich, 1997.
802. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, et al. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. Lancet 2001; 358:1417.
803. Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomized trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. BMJ 1998; 317:13.
804. Report of the External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Geneva: World Health Organization, 1999.
805. Satel SL, Aeschbach E. The Swiss heroin trials. Scientifically sound? J Subst Abuse Treat 1999; 17:331.
806. Nadelmann E. Commonsense drug policy. Foreign Affairs 1998; 77:111.
806a. van don Brink W, Hendrinks VM, Blanken P, et al. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. BMJ 2003; 327:310.
807. Drucker E, Vlahav D. Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for treatment of intractable opiate dependence. Lancet 1999; 353:1543.
808. Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. Alcohol 2000; 20:257.
809. Rothman RB, Gorelick DA, Heishman SJ, et al. An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. J Subst Abuse Treat 2000; 18:27.
810. Zi ZX, Stein EA. Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:1369.
811. Gerasimov MR, Dewey SL. Gamma-vinyl gamma-aminobutyric acid attenuates the synergistic elevations of nucleus accumbens dopamine produced by a cocaine/ heroin (speedball) challenge. Eur J Pharmacol 1999; 380:1.
812. Popik P, Layer RT, Skolnick P. 100 years of ibogaine: Neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. Pharmacol Rev 1995; 47:235.

Chapitre 4

# Amphétamine et autres psychostimulants

*J'aime le café ! J'aime le thé ! J'aime le swing du kawa, et il m'aime aussi !*
The Ink Spots

*Speed kills.*
Slogan de la DEA (Drug Enforcement Administration, Bureau fédéral de lutte contre la drogue)

Ce chapitre aborde les drogues qui sont consommées pour leurs effets psychostimulants, et plus particulièrement l'amphétamine et les agonistes indirects des bioamines liés [1,2], mais également d'autres substances aux propriétés pharmacologiques différentes (la cocaïne est traitée séparément au chapitre 5, car elle représente une préoccupation majeure des États-Unis depuis les années quatre-vingt). Des drogues aux effets semblables à ceux de l'amphétamine (*amphetamine-like*) sont utilisées pour le traitement de la narcolepsie et du trouble de déficit de l'attention. On pensait depuis longtemps que leurs effets anorexigènes se dissipaient en quelques semaines, mais une étude réalisée en 1992 a découvert que la perte de poids se poursuivait tant que la drogue était consommée [3]. Leur efficacité dans le traitement des troubles dépressifs n'est pas concluante. Malgré l'adoption de lois visant à réglementer ces substances dans les années soixante et soixante-dix (aux États-Unis) [4] et la baisse de fabrication qui s'est ensuivie, les psychostimulants *amphetamine-like* sont toujours produits en quantités énormes, de façon légale aussi bien qu'illégale (tableau 4.1, figure 4.1).

## Pharmacologie et études sur les animaux

### Effets aigus et autoadministration

L'amphétamine est à la fois un stimulant du système nerveux central (SNC) et un sympathomimétique périphérique. Chez les animaux, elle augmente les pressions artérielles systolique et diastolique. Des doses faibles produisent un ralentissement réflexe de la fréquence cardiaque ; des doses plus élevées provoquent une tachycardie ou une arythmie cardiaque. La stimulation du centre respiratoire bulbaire augmente la fréquence et l'amplitude respiratoires, et les actions excitatrices exercées sur le tronc cérébral, le diencéphale et le cerveau contribuent à augmenter l'activité motrice et la température corporelle et causent des insomnies [2,5]. L'administration de doses plus fortes ou à répétition entraîne un


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 4.1.** Amphétamine et agents associés

| |
|---|
| Amphétamine (Benzédrine®) |
| Dextroamphétamine (Dexedrine®) |
| Amphétamine et dextroamphétamine (Biphetamine®) |
| Méthamphétamine (Methedrine®, Desoxyn®, Fetamin®) |
| Éphédrine |
| Pseudoéphédrine |
| Méthylphénidate (Ritaline®) |
| Pémoline (Cylert®) |
| Phenmétrazine (Preludin®, Prelu-2®) |
| Diéthylpropion (Tenuate®, Tepanil®) |
| Benzfétamine (Didrex®) |
| Fenfluramine (Pondimin®) [retiré] |
| Dexfenfluramine (Redux®) [retiré] |
| Phendimétrazine (Plegine®, Bontril®) |
| Phentermine (Ionamin®, Wilpo®, Adipex-P®, Fastin®) |
| Mazindol (Sanorex®, Mazanor®) |
| Phénylpropanolamine (Propadrine®, Propagest® ; ainsi que dans des décongestionnants et des pilules de régime) [retiré] |
| Propylhexédrine (inhalateur nasal Benzedrex®) |
| Naphzoline (solution nasale Privine®, solution ophtalmique Naphcon®) |
| Tétrahydrozoline (solution nasale Tyzine®, solution ophtalmique Visine®) |
| Oxymétazolie (solution nasale Afrin®, solution ophtalmique Ococlear®) |
| Xylométazoline (solution nasale Otrivin®) |
| Phénoxazoline (solutions nasales) |

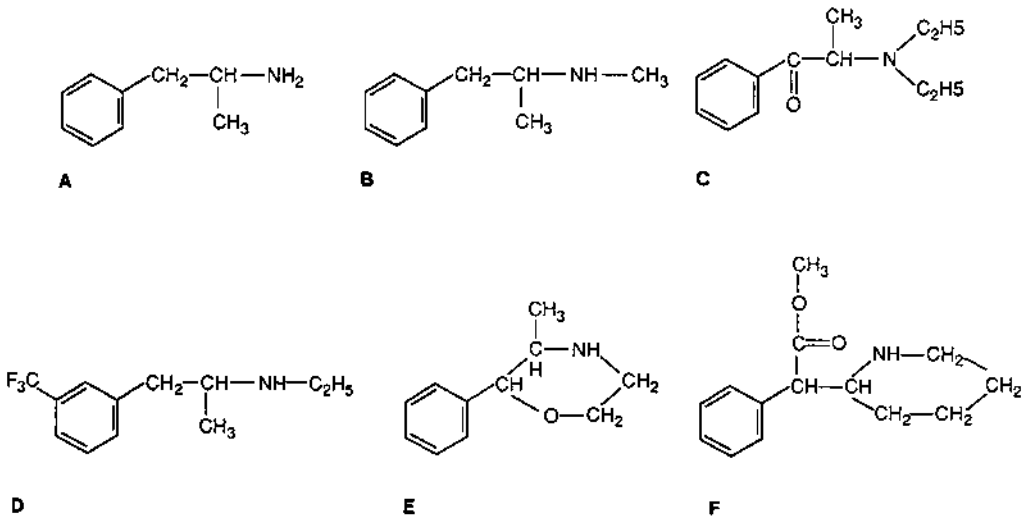



**Figure 4.1.** Amphétamine (a), méthamphétamine (b), diéthylpropion (c), fenfluramine (d), phenmétrazine (e) et méthylphénidate (f).

comportement moteur stéréotypé (exploration, action de pousser à l'aide du museau, balancement de la tête) puis des trémulations, des dyskinésies ou une catalepsie. Les crises convulsives surviennent moins fréquemment qu'avec la cocaïne ; en fait, l'amphétamine élève le seuil de convulsions provoquées par les électrochocs. De même, contrairement à la cocaïne, l'amphétamine augmente la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$) [6]. Le D-isomère de l'amphétamine (dextroamphétamine) est un stimulant du SNC quatre fois plus puissant que le L-isomère. La méthamphétamine est encore plus puissante que ces deux isomères.

L'amphétamine supprime l'appétit et entraîne une perte de poids en inhibant le centre de la faim de l'hypothalamus latéral. Par des mécanismes qui restent à découvrir, elle potentialise les effets analgésiques des opiacés et possède elle-même des propriétés analgésiques [7,8].

Comme la cocaïne, l'amphétamine renforce la fréquence d'autostimulation par des électrodes implantées dans le faisceau médian du télencéphale chez l'animal, et le rat ou le singe s'autoadministrent la drogue dans le système entier ou directement au sein du noyau accumbens (Acc) [9]. Les animaux, qui préfèrent l'amphétamine à la nourriture ou à l'eau, finissent par souffrir de crises convulsives ou d'une hyperthermie, qui les conduisent au décès [10] (un fait qui pourrait s'avérer intéressant pour l'abus de psychostimulants chez l'être humain est que les animaux ayant au préalable des réponses locomotrices marquées à des stimulus nouveaux sont plus susceptibles de présenter un comportement d'autoadministration compulsive d'amphétamine [11]). Les animaux s'autoadministrent également la méthamphétamine, le méthylphénidate, la phentermine, le diéthylpropion, la phenmétrazine, la phendimétrazine, la benzfétamine, la méthylènedioxyamphétamine (MDA), la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) et, à un degré moindre, l'éphédrine, la clotermine et la chlorphentermine. En revanche, ils ne s'autoadministrent pas la fenfluramine, la méthoxyamphétamine, la 2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine (DOM) ni la diméthoxyéthylamphétamine (DOET) [12].

## Mécanismes pharmacologiques

Les psychostimulants renforcent l'activité synaptique des amines biogènes : noradrénaline, dopamine et sérotonine [13]. Les effets cardiovasculaires périphériques dépendent de la noradrénaline, qui contribue aussi probablement aux signaux d'alerte, à l'anorexie et à la stimulation locomotrice. La stéréotypie et les dyskinésies sont liées à la dopamine du néostriatum. Le renforcement (autoadministration) dépend des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) mésencéphalique, qui projettent vers l'Acc et le cortex préfrontal médian [14] (voir chapitre 2). Des lésions de l'ATV ou de l'Acc entraînant une déplétion de la dopamine mettent fin à l'autoadministration d'amphétamine chez l'animal, ce qui n'est pas le cas lorsque les lésions touchent le système noradrénergique (locus cœruleus). Les antagonistes de la dopamine augmentent les taux de réponse à l'autoadministration intraveineuse d'amphétamine (il s'agit sans doute d'une réponse compensatoire). Les antagonistes noradrénergiques n'ont aucun effet [9,15].

La contribution de la sérotonine aux effets des psychostimulants est variable selon les agents. On peut raisonnablement penser que la sérotonine intervient dans la psychose et les hallucinations induites par l'amphétamine. Chez le rat, l'autoadministration d'amphétamine est diminuée lorsque l'on administre un prétraitement par L-tryptophane (un précurseur de la sérotonine) ou par fluoxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine), tandis que la dihydroxytryptamine (qui détruit les neurones sérotoninergiques de façon sélective) l'augmente [16]. Il est probable que la sérotonine contribue peu aux effets subjectifs de l'amphétamine chez l'humain. Lorsqu'elle est associée à la MDA et à la MDMA, sa contribution augmente, et avec les agents qui ne sont pas autoadministrés par les animaux (par exemple, le DOM) elle joue un rôle prépondérant (chez l'être humain, ces drogues produisent un effet semblable à celui du diéthylamide de l'acide lysergique [LSD] ; voir le chapitre 8).

Les psychostimulants sont répartis dans deux sous-groupes pharmacologiquement distincts en fonction de deux critères, à savoir

s'ils augmentent l'activité locomotrice et si les stéréotypies produites chez l'animal sont inhibées par la réserpine [17].

Les stimulants *non amphétaminiques* (méthylphénidate, pipradol, nomifensine, mazindol, cocaïne) sont inhibés par un prétraitement de réserpine, qui vide les terminaisons nerveuses de leur contenu en catécholamines dans le pool vésiculaire (stockage). Les stimulants *amphétaminiques* (amphétamine, méthamphétamine, phenmétrazine, pémoline) ne sont pas inhibés par la réserpine. Au contraire, l'α-méthyltyrosine (AMT), qui bloque la synthèse des catécholamines, inhibe les stimulants de la classe des amphétamines, mais pas ceux de la classe des non-amphétamines. De la même façon, la libération de dopamine dans le ventricule latéral du chat induite par l'amphétamine est accentuée par la réserpine et inhibée par l'AMT ; la libération de dopamine induite par le méthylphénidate est inhibée par la réserpine mais pas par l'AMT.

Le mécanisme d'action de l'amphétamine dépend donc de la réserve cytoplasmique de dopamine nouvellement synthétisée et rapidement métabolisée. Le mécanisme d'action du méthylphénidate dépend de la réserve des vésicules de stockage [18,19]. Les mécanismes de ces deux substances nécessitent le transporteur présynaptique de la dopamine chargé de la recapture, qui transporte la dopamine dans l'une ou l'autre direction sur les terminaisons nerveuses présynaptiques [20,21]. Lorsque l'amphétamine est à l'intérieur des terminaisons nerveuses, elle inhibe le stockage de la dopamine par le pool vésiculaire ainsi que la dégradation de la dopamine par la monoamine oxydase, contribuant ainsi à augmenter le taux de dopamine dans la réserve cytoplasmique. Après s'être liée au transporteur, la dopamine est emmenée dans la fente synaptique [22,23] à la différence du méthylphénidate (et de la cocaïne) qui bloque la recapture de la dopamine de la fente synaptique vers la terminaison nerveuse [24]. Cette inhibition permet la libération de dopamine par le pool des vésicules de stockage, ce qui explique la capacité de la réserpine et l'incapacité de l'AMT à bloquer l'action du méthylphénidate [17].

## Tolérance et sensibilisation

Avec les deux classes de psychostimulants, il existe un phénomène de tolérance aux effets anorexigènes, cardiovasculaires, hyperthermiques et létaux, mais également une sensibilisation (ou tolérance inverse) aux dyskinésies, aux effets psychotomimétiques et aux crises convulsives. Comme nous l'avons vu au chapitre 2, la sensibilisation est « l'augmentation progressive d'une réponse comportementale, physiologique ou neurochimique à l'administration répétée d'une dose fixe de drogue » [25]. L'administration de psychostimulants chez le rongeur, à raison d'une dose par jour pendant 1 ou 2 semaines, entraîne l'augmentation des réponses locomotrices et stéréotypées à l'administration ultérieure de drogue, et ce renforcement du comportement persiste pendant plus de 1 année [26]. Un prétraitement à l'amphétamine facilite également l'acquisition ultérieure du comportement d'autoadministration de la drogue et pourrait donc jouer chez l'être humain un rôle essentiel dans l'apparition d'une appétence persistante pour la drogue. La base physiologique de la sensibilisation aux amphétamines (et à d'autres drogues) reste incertaine. Chez le rat, des injections d'amphétamine dans l'ATV, pratiquées un jour sur deux jusqu'à un total de quatre doses, potentialise les réponses locomotrices à l'administration systémique d'amphétamine 2 semaines plus tard, et cette sensibilisation comportementale se manifeste également avec la morphine [27]. Les antagonistes dopaminergiques $D_1$ sélectifs empêchent l'installation de cette sensibilisation comportementale, contrairement aux antagonistes dopaminergiques $D_2$ [28]. Des injections répétées d'amphétamine dans l'Acc n'entraînent pas de sensibilisation, à l'inverse d'injections dans l'ATV, qui produisent une sensibilisation à une administration ultérieure d'amphétamine dans l'Acc. L'ATV semble donc être impliquée dans l'induction d'une sensibilisation comportementale, et l'Acc dans son expression [29].

Les antagonistes des récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) inhibent l'induction, mais pas l'expression de la sensibilisation comportementale à l'amphétamine [25]. L'inhibition des récepteurs glutama-

tergiques de type AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) abolit l'expression de la sensibilisation à l'amphétamine. Le cortex préfrontal (PFC) envoie une projection glutamatergique excitatrice majeure dans l'ATV, et des lésions du PFC bloquent la sensibilisation à l'amphétamine. Les synapses excitatrices sur les neurones de l'ATV sont capables à la fois de potentialisation à long terme (PLT) et de dépression à long terme (DLT) ; l'amphétamine bloque la DLT et l'augmentation de l'activation des neurones dopaminergiques résultante – c'est-à-dire une PLT sans opposition – pourrait contribuer à la sensibilisation [31]. Une autre possibilité est que l'activité glutamatergique accrue recrute des substances neurotrophiques et neuroprotectrices, produisant les adaptations neuronales durables qui sous-tendent la sensibilisation [32].

Bien que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques $D_1$ empêchent l'apparition de la sensibilisation à l'amphétamine, des souris KO (*knock-out*) pour le récepteur $D_1$ présentent paradoxalement une sensibilisation à la drogue [33]. Ainsi, en dépit du rôle essentiel de la dopamine dans l'induction et l'expression de la sensibilisation à l'amphétamine, le mécanisme exact reste difficile à appréhender [34]. L'une des hypothèses proposées se concentre sur le récepteur dopaminergique $D_3$, dont l'affinité pour la dopamine est beaucoup plus forte que celle des récepteurs $D_1$ et $D_2$ et qui inhibe la locomotion, contrairement à ces deux récepteurs. Selon cette hypothèse, la sensibilisation à l'amphétamine est la conséquence d'une régulation sélective à la baisse des récepteurs $D_3$, qui laissent les effets locomoteurs et autres des récepteurs $D_1$ et $D_2$ sans opposition [26].

### Neurotoxicité

Chez le singe, l'administration chronique d'amphétamine ou de méthamphétamine endommage les terminaisons nerveuses dopaminergiques, ce qui a comme conséquence la déplétion en dopamine cérébrale [35,36]. De la même façon, chez le rat, la méthamphétamine altère les nerfs dopaminergiques et sérotoninergiques, et la coloration au nitrate d'argent met en évidence une destruction des terminaisons dopaminergiques [37]. En revanche, le méthylphénidate ne présente pas une telle toxicité pour l'un ou l'autre système de neurotransmission. Il semblerait que la réserve de transmetteur cytoplasmique nouvellement synthétisé soit nécessaire pour déclencher la neurotoxicité de l'amphétamine et de la méthamphétamine, qui est bloquée par l'inhibition de la synthèse de la dopamine [13]. Le mécanisme d'apparition des lésions reste inconnu [38], mais il est possible que les neurotransmetteurs excitateurs y participent [25]. Chez la souris, l'antagoniste des récepteurs au NMDA MK-801 et la phencyclidine ont une fonction protectrice contre la neurotoxicité de la méthamphétamine [39] ; celle-ci n'induit pas de neurotoxicité chez les souris KO dépourvues d'oxyde citrique synthétase neuronal ni chez les souris transgéniques surexprimant la superoxyde dismutase [40-42]. Les souris KO privées du gène p53 sont protégées contre une toxicité retard de la méthamphétamine – prouvant que l'apoptose est un processus pathologique [43]. Les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote induites par la méthamphétamine peuvent entraîner des cascades apoptotique et nécrotique variables selon le dosage [36]. La présence de dopamine elle-même contribue au stress oxydatif en produisant des métabolites toxiques, notamment les radicaux hydroxyle et superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les quinones ; l'amphétamine, qui déclenche le passage de la dopamine des vésicules vers le cytoplasme, accélère la formation de ces radicaux libres [44]. La déplétion en dopamine a un effet protecteur contre la toxicité de la méthamphétamine et l'administration de L-DOPA rétablit cette toxicité [45]. Lorsque la fonction des mitochondries est pharmacologiquement entravée, les neurones dopaminergiques exposés à la méthamphétamine subissent une hausse significative de la mort cellulaire [44].

## Contexte historique et épidémiologie

Dans les années vingt, la recherche d'un antiasthmatique oral a conduit à la découverte de l'éphédrine dans une plante appelée *ma*

*huang* (*Ephedra vulgaris*), utilisée en Chine dans ce but depuis plusieurs siècles. En 1932, l'analogue de synthèse de l'éphédrine, l'amphétamine, fut créé et mis en vente sans ordonnance sous forme d'inhalateurs de benzédrine ; chaque tampon de coton contenait 250 mg de drogue. Il fut vite reconnu que l'amphétamine avait la capacité de repousser la fatigue et d'améliorer l'humeur, et ses consommateurs apprirent à extraire la drogue du tampon de coton ou à ingérer ce dernier [45,46]. À la fin des années trente, des avertissements sur le potentiel d'abus de l'amphétamine commencèrent à apparaître dans les revues médicales [47]. Au cours de la Seconde Guerre mondiale, les soldats des deux camps reçurent de l'amphétamine, de même que la population japonaise (le plus célèbre « accro » à l'amphétamine durant cette guerre était Adolf Hitler lui-même, qui consomma également de la cocaïne quotidiennement suite à la tentative d'assassinat dont il fut l'objet [48]). Après la guerre, les laboratoires pharmaceutiques japonais continuèrent à promouvoir la drogue, ce qui conduisit à une épidémie d'abus d'amphétamine, au cours de laquelle 5 % des Japonais âgés de 16 à 25 ans devinrent physiquement dépendants de cette drogue [45]. L'épidémie se calma avec l'adoption de lois instituant un contrôle très strict.

Pendant les années cinquante, les laboratoires pharmaceutiques tentèrent de mettre au point des analogues de l'amphétamine aux effets sélectifs, soit de stimulation sans suppression de l'appétit (par exemple, le méthylphénidate), soit de suppression de l'appétit sans stimulation (par exemple, le phenmétrazine, le diéthylpropion ou la phendimétrazine). Dans ce dernier groupe, l'action sélective s'est avérée moins importante que prévue. Pendant cette période, en Suède, l'usage de l'amphétamine fut réglementé, contrairement à celui du phenmétrazine, ce qui conduisit à une propagation de l'utilisation abusive de cette substance, qui décida les autorités à retirer la drogue du marché [49] (un autre analogue de l'amphétamine, le fenfluramine, supprime l'appétit sans stimuler le SNC, ce qui expliquerait qu'il n'ait jamais été très apprécié des personnes obèses).

Toutes les recherches visant à atténuer l'effet stimulant de l'amphétamine en l'associant à un sédatif se sont révélées infructueuses. En Grande-Bretagne, pendant les années cinquante, un mélange d'amphétamine et d'amobarbital (Drinamyl®, *purple hearts*) a fait l'objet d'une utilisation abusive à grande échelle.

Aux États-Unis, l'amphétamine était en vente libre jusqu'en 1954, année après laquelle sa popularité n'a pas faibli, avec ou sans ordonnance, chez les étudiants et les chauffeurs routiers qui l'utilisaient pour rester vigilants, chez les athlètes cherchant à améliorer leur endurance, et chez les adeptes des régimes qui recherchaient ses propriétés thymorégulatrices et l'associaient fréquemment aux sédatifs ou à l'éthanol [50-53]. Cette consommation s'accompagnait d'une intoxication aiguë à long terme [54-56]. Les amphétamines sous forme orale étaient également présentes sur le marché des drogues illicites (*uppers*, *ups*, amphé, *bennies*, *black beauties*, *dexies*, *pep pills*, *jelly beans*).

L'utilisation de l'amphétamine par voie intraveineuse a été observée pour la première fois au début des années cinquante, chez des militaires américains en poste en Corée et au Japon. Elle était souvent associée à l'héroïne, un mode de consommation que l'on retrouve aujourd'hui sous l'appellation *speedball*. Cette nouvelle façon de consommer l'amphétamine s'est ensuite propagée dans la baie de San Francisco où, en outre, l'amphétamine en intraveineuse était prescrite illégalement par les médecins pour « soigner » l'addiction à l'héroïne. Dès les années soixante, l'utilisation d'amphétamine et de méthamphétamine injectables (*speed*, *crank*, *crystal meth*, *tina*) représenta un véritable problème très médiatisé aux États-Unis, qui conduisit au retrait des ampoules de Desoxyn® du marché et à la restriction des ampoules de Méthédrine® à l'usage hospitalier [57]. En 1965, des amendements apportés aux lois fédérales américaines contrôlant l'abus de substance (Federal Drug Abuse Control) imposèrent des contraintes supplémentaires pour la fabrication et la distribution des amphétamines, et l'essentiel de l'approvisionnement fut alors assuré par des voies illicites (*speed labs*).

Même si l'épidémie de cocaïne des années quatre-vingt-dix cacha en partie l'abus d'amphétamine et de méthamphétamine, il n'en reste pas moins que ces deux substances constituaient encore à cette époque un problème majeur aux États-Unis et dans d'autres pays. On estimait en 1982 que 13 millions d'Américains, et parmi eux plus d'un tiers des élèves de terminale, avaient utilisé de l'amphétamine ou de la méthamphétamine sans contrôle médical [58]. En 1988, une enquête portant sur 1152 utilisateurs de drogues injectables dans une prison de Stockholm a révélé que 958 avaient utilisé de l'amphétamine, contre 194 seulement de l'héroïne [59]. En 1987, 2900 profils toxicologiques urinaires furent réalisés au centre médical de l'université de Californie à San Diego : 290 (10 %) étaient positifs pour l'amphétamine ou la méthamphétamine, une prévalence comparable à celle de la cocaïne [60]. Douze pour cent des urines testées positives provenaient de nouveau-nés. À partir de 1989, l'utilisation de méthamphétamine inhalée (*ice*) a supplanté à Hawaï la cocaïne fumée (*crack*) [61].

Dans les années quatre-vingt-dix, la cocaïne fut délaissée au profit de la méthamphétamine, en particulier dans les zones rurales du Midwest et du Southwest américains ainsi que dans certaines villes de la côte ouest [61a,62]. Les groupes sociaux les plus attirés par cette drogue étaient les habitués des boîtes gays et les gangs de motards. À la fin des années quatre-vingt-dix, elle était considérée comme la drogue illicite ayant la plus forte croissance aux États-Unis, au Canada et dans certaines parties de l'Europe. La méthamphétamine est injectée, sniffée, fumée et ingérée dans des boissons, et la préférence de la voie d'administration varie en fonction de la situation géographique. À Denver, Seattle et San Francisco, la forme injectable prédomine tandis que ce sont les formes inhalées et fumées que l'on préfère dans l'est et le Midwest américains. À San Francisco, les jeunes urbains actifs ajoutent la méthamphétamine à leur café (*biker's coffee*). À Houston, la méthamphétamine est mélangée à une poudre constituée de fins cristaux de verre servant à érafler la muqueuse nasale lors de l'inhalation et à augmenter ainsi l'absorption de la drogue. Il existe une préparation de méthamphétamine en poudre qui connaît un grand succès sur les pistes de danse, où on la consomme en la frottant sur les gencives, en la mélangeant aux boissons alcoolisées ou en l'enveloppant dans une feuille de papier à cigarette pour ensuite l'avaler (« bombe »). La drogue est souvent associée à l'héroïne (*speedball*) ou aux sédatifs [63-65].

La majeure partie de la méthamphétamine que l'on trouve en Europe se présente sous forme de comprimés fabriqués en Asie du Sud-Est, contrairement à celle qui est consommée aux États-Unis, pour la majeure partie vendue sous forme de poudre fabriquée dans des laboratoires clandestins situés principalement en Californie et appartenant à des Mexicains auparavant impliqués dans le trafic de cocaïne colombienne. Il existe d'autres laboratoires répartis un peu partout aux États-Unis, et plus particulièrement dans le Midwest. En 1998, le bureau fédéral américain de lutte contre la drogue a identifié 454 de ces laboratoires dans le Missouri, le Kansas et le Nebraska [66]. La fabrication d'une livre (450 g) de méthamphétamine coûte entre 1300 et 1800 dollars et sa vente au gros rapporte 4500–8000 dollars en Californie et jusqu'à 15 000–20 000 dollars sur la côte est.

L'éphédrine intervient dans le processus de fabrication de la méthamphétamine, ce qui explique la décision prise par la Food and Drug Administration (FDA) en 1995 d'interdire l'ajout d'éphédrine dans les bronchodilatateurs vendus sans ordonnance [63]. Parmi les adultérants intégrés délibérément aux préparations illicites de méthamphétamine, on retrouve notamment des cristaux d'iode, de l'éphédrine, de la pseudoéphédrine, de la caféine, de la phénylpropanolamine, du dextrométhorphan, de l'acide pour piscine et du phosphore rouge contenu dans les fusées de détresse [63,64]. Les sous-produits inattendus sont notamment l'acide chlorhydrique et l'hydrogène phosphoré [66].

## Effets aigus

### Signes et symptômes inauguraux

Chez le consommateur humain novice, la prise de 10 à 30 mg de dextroamphétamine augmente la vigilance et provoque une euphorie, accroît l'activité motrice et améliore la coordination et l'endurance physique, mais ce sentiment de bien-être mène parfois à un excès de confiance en soi et altère les facultés de jugement [67]. Certains sujets commencent par être somnolents, avant de devenir hypervigilants au bout de 1 à 2 h [68]. D'autres manifestent une agitation, une dysphorie, une confusion, des céphalées, des palpitations ou encore de la fatigue. La pression artérielle systolique augmente, s'accompagnant souvent d'une bradycardie réflexe, et les pupilles se dilatent légèrement [69]. Le nombre d'heures de sommeil diminue ainsi que la proportion de temps passé en phase de mouvements oculaires rapides (sommeil paradoxal), et l'électroencéphalogramme de sommeil présente un glissement vers des fréquences plus élevées [2].

L'injection intraveineuse d'amphétamine produit un *flash* ou une « montée » brefs, un éveil brutal comparable à un choc électrique ou à un orgasme, mais dont la qualité est différente d'une « montée » provoquée par un opioïde. Étant donné que le temps nécessaire à la substance pour passer des poumons au cerveau est plus court que pour passer de la veine du pli du coude au cerveau, la montée est encore plus rapide et intense avec l'inhalation d'amphétamine sous la forme *ice*. La prise par l'une ou l'autre voie d'administration entraîne une euphorie prolongée. La demi-vie biologique de l'amphétamine est d'environ 8 h et celle de la méthamphétamine de 12 h ; des effets psychiques puissants peuvent donc être ressentis pendant plusieurs heures (contre 30 à 90 min pour la cocaïne) [70]. Cependant, l'utilisation répétée de la drogue entraîne une accumulation. L'amphétamine retarde le déclenchement de l'orgasme et l'intensifie lorsqu'il survient [71].

### Tolérance et sensibilisation

La tolérance développée vis-à-vis de ces effets s'installe rapidement. Bien qu'une dose de 100 mg soit fatale pour le sujet naïf, certains consommateurs prennent plusieurs grammes quotidiennement. Les utilisateurs d'amphétamine injectable (*speed freaks*) ont souvent un cheminement similaire [72]. Après une période de consommation par voie orale, les injections commencent. Ils passent ensuite à une « série » de plusieurs jours, pendant lesquels les injections intraveineuses sont répétées toutes les 2 à 3 h à raison de 100 à 300 mg par injection ; ils restent éveillés en permanence durant cette phase. Des symptômes d'intoxication apparaissent : trémulations, bruxisme, dystonie, choréoathétose, signes de pincement et excoriations, sueurs, soif, miction difficile et, dans certains cas, arythmie cardiaque. L'anorexie entraîne une perte de poids significative lorsque plusieurs « séries » s'enchaînent. Un sentiment de méfiance à l'égard d'autrui et des modifications rapides de l'humeur surviennent également, de même qu'un souci de ses propres pensées et un sens de profondeur intellectuelle. Le comportement devient stéréotypé et répétitif : le toxicomane peut par exemple démonter et remonter des objets mécaniques ou enfiler des perles. Quasiment tous les utilisateurs chroniques souffrent de paranoïa, et de véritables états psychotiques sont courants. Les hallucinations sont fréquentes, de nature auditive, visuelle, olfactive ou tactile (impression que des insectes ou de la vermine rampent sur et sous la peau). L'apparition de dyskinésies ou d'une psychose lors de l'utilisation chronique d'amphétamine est une bonne illustration de la sensibilisation à la drogue (tolérance inverse), qui est d'autant plus frappante lorsque ceci se produit alors qu'une tolérance s'installe vis-à-vis de la « montée », de l'euphorie, de l'anorexie, de l'hyperthermie, des effets cardiovasculaires et de la létalité [73]. Il est possible que l'anorexie contribue à la tolérance, du fait de la cétose et de l'augmentation de l'excrétion d'amphétamine qu'elle génère. Ce qui est primordial, cependant, ce n'est pas tant le taux tissulaire de drogue (tolérance pharmacocinétique) que la réaction cellulaire (tolérance pharmacodynamique). Les dyskinésies disparaissent habituellement quelques jours après l'arrêt de la consommation d'amphétamine

mais peuvent également durer plusieurs semaines ou mois, voire plusieurs années [74,75,75a].

## Liens avec la schizophrénie

Chez les sujets tolérants aux effets cardiovasculaires de l'amphétamine, il arrive bien souvent de négliger la piste amphétaminique comme cause des symptômes schizophréniques [2], bien que les avis divergent quant à la mesure dans laquelle les symptômes psychotiques ressemblent réellement à la schizophrénie [76,77]. L'amphétamine produit des symptômes schizophréniques positifs (par exemple : paranoïa ou hallucinations) mais, contrairement à la phencyclidine, elle ne génère aucun symptôme négatif (par exemple : retrait émotionnel ou retard moteur) ni troubles de la pensée formelle [78]. La paranoïa conduit parfois à la violence, y compris au suicide et à l'homicide. Les sujets portent des armes et agressent de parfaits inconnus qu'ils intègrent à leurs délires de persécution [76]. Une psychose peut s'installer progressivement pendant plusieurs mois ou apparaître au cours d'une « série » unique. L'amphétamine accentue les symptômes psychotiques chez la plupart des schizophrènes, et une pathologie psychique prémorbide est courante chez les utilisateurs abusifs chroniques de cette drogue, mais la psychose survient également chez des sujets apparemment normaux, et il est très rare que les symptômes psychotiques persistent après l'arrêt de la consommation [73,77]. Par ailleurs, certains patients schizophrènes ont vu leurs symptômes s'améliorer sous amphétamines [77-79]. Une étude a fait état de cas de patients schizophrènes, déjà sous halopéridol, devenus plus actifs et obtenant un meilleur score au Wisconsin Card Sorting Test après avoir pris de l'amphétamine ; pour les auteurs du rapport, le traitement combiné a eu pour effet d'augmenter de manière sélective l'activité corticale dopaminergique [80].

## Surdosage

Le surdosage aigu d'amphétamine ou de méthamphétamine provoque tout d'abord une excitation, une confusion, des céphalées, des douleurs thoraciques, de l'hypertension, une tachycardie, des bouffées congestives, des sueurs importantes et une mydriase, et ces symptômes évoluent ensuite en délire, hallucinations, hyperpnée, arythmie cardiaque, hyperpyrexie (parfois au-delà de 42,7 °C [109 °F]), crises convulsives, état de choc, coma et enfin décès [81-87] (chez le rat, le cerveau chauffe avant le corps, ce qui indique que l'hyperthermie est déclenchée au niveau neuronal et non par les mouvements) [87a]. La manifestation principale [88] peut être un œdème pulmonaire aigu, dont l'autopsie révèle qu'il n'est souvent pas d'origine cardiaque [89]. Le petit enfant se cogne la tête, se mutile les doigts en les mordant et effectue des mouvements violents sans but [82]. Une myoglobinurie est constatée ainsi qu'un état de choc résultant de la perte du volume intravasculaire dans les muscles nécrosés. Certains sujets ont des réactions fébriles aiguës suite à l'administration de doses auparavant tolérées [90]. Une coagulation intravasculaire disséminée peut survenir consécutivement à l'élévation de la température corporelle et le décès peut être dû au coup de chaleur lui-même. L'autopsie révèle un œdème cérébral diffus et des pétéchies [56,81]. Des chiens et des lapins ayant reçu des doses létales d'amphétamines ont souffert d'hyperpyrexie sévère et l'autopsie a révélé des hémorragies sous-endocardiques et épicardiques, une nécrose des fibres myocardiques, ainsi qu'une dégénérescence neuronale dans le cortex cérébral et le cervelet [91,92]. L'administration de curare a permis d'éviter la fièvre et l'issue fatale, ce qui indique que le rôle de l'hyperactivité musculaire était essentiel [93]. Il est possible que la fièvre ait contribué aux observations pathologiques semblables faites dans le cerveau de chats soumis à une administration chronique d'amphétamine, bien que dans cette étude précise, la diminution du taux de catécholamines neuronales était considérée comme la cause principale [94].

Les crises convulsives sont moins courantes chez les utilisateurs d'amphétamine que chez les cocaïnomanes. Dans un rapport de l'hôpital général de San Francisco, sur 49 crises convulsives induites par une utilisation récréative de drogue, 11 se sont produites

chez des utilisateurs d'amphétamine, consommée seule (8) ou avec de la cocaïne, de la phencyclidine ou de l'héroïne. Des utilisateurs naïfs et chroniques ont été atteints de crises convulsives, indépendamment de la voie d'administration (intraveineuse, intranasale ou orale), et les crises n'étaient pas nécessairement accompagnées d'autres signes de surdosage [95].

La dose fatale habituelle d'amphétamine pour un adulte non tolérant est de 20 à 25 mg/kg et de 5 mg/kg pour les enfants, mais l'administration de doses faibles est parfois suivie de réactions idiosyncratiques. Une analyse urinaire quantitative pour détecter la présence d'amphétamine ne présente aucune valeur dans un contexte aigu, et le dépistage sérologique n'est pas fiable : le diagnostic doit être établi en fonction de l'anamnèse et de l'examen [96].

Pour traiter le surdosage, on commence généralement par diminuer l'excitation et éviter les blessures [96]. L'empoisonnement par les psychostimulants est rarement létal, c'est pourquoi le recours aux moyens de contention et à la sédation ne doit avoir lieu que lorsque cela est nécessaire [86,97]. Il faut placer le patient dans une pièce calme et bien éclairée et essayer de maintenir le contact verbal avec lui. Cependant, l'association d'une hyperthermie et d'une agitation peut s'avérer rapidement fatale, ce qui rend nécessaire le refroidissement externe rapide et la sédation [96]. Les barbituriques peuvent aggraver le délire, potentialiser la dépression postexcitatrice et, si l'amphétamine a été prise avec un sédatif, ils peuvent déclencher un état de stupeur ou un coma. Les neuroleptiques ont également leurs inconvénients, en particulier si le diagnostic est incertain ou si l'amphétamine a été associée à une autre drogue. Ils peuvent déclencher l'apparition de crises convulsives en cas d'intoxication par la cocaïne, aggraver un délire lorsqu'il s'agit d'anticholinergiques, contribuer à la myoglubinurie en cas d'intoxication par la phencyclidine et induire une hypotension dans tous les cas de figure. La chlorpromazine a pu inverser de façon efficace le délire et les blessures autoadministrées chez plusieurs enfants en bas âge intoxiqués par l'amphétamine, la méthamphétamine ou la phenmétrazine [82]. D'autres spécialistes recommandent plutôt l'usage d'halopéridol, car la chlorpromazine prolonge la demi-vie de l'amphétamine [98]. Néanmoins, le sédatif actuellement le plus utilisé en service d'urgences est une benzodiazépine intraveineuse, rapidement titrée, jusqu'au retour du calme chez le patient. De très fortes doses sont parfois nécessaires, par exemple plus de 100 mg de diazépam [96].

Une assistance cardiorespiratoire peut être fournie selon les besoins. Les crises convulsives sont traitées de façon classique au moyen d'une benzodiazépine ou de phénytoïne. Pour l'hypertension sévère, les bêtabloquants comportent un risque de non-opposition de l'activité α-adrénergique et d'augmentation de la pression artérielle. Le labatadol, une combinaison d'alpha- et bêtabloquants, est plus bêta- qu'alphabloquant. Les alphabloquants sont préférables (par exemple : phénoxybenzamine ou phentolamine), de même que les vasodilatateurs directs (par exemple : nitroprussiate) [99]. La diurèse forcée et l'acidification de l'urine augmentent l'excrétion de la drogue, mais l'acidification ne peut être réalisée qu'en l'absence d'acidose métabolique et de myoglobinurie [100]. Pour les cas gravement réfractaires peuvent être instaurées une dialyse péritonéale ou une hémodialyse [82].

L'utilisation concomitante de méthamphétamine et d'éthanol aggrave les effets cardiaques et psychotomimétiques [101].

## Dépendance et sevrage

Les amphétamines entraînent une dépendance psychique certaine et physique probable, et bien souvent, seuls quelques mois s'écoulent entre la première exposition et l'utilisation chronique [71]. Le sevrage après une consommation de longue durée est suivi d'une dépression, de fatigue ainsi que d'une augmentation de l'appétit et du sommeil, y compris du temps passé en sommeil paradoxal [101]. Après une « série », le sujet interrompt sa consommation à cause de tensions, d'un état paranoïaque ou d'un épuisement, et sombre dans un sommeil durant généralement de 12 à 18 h (*crashing*). Des

sédatifs sont parfois consommés pour provoquer le sommeil, mais la somnolence survient d'elle-même quelques heures après le dernier *fix* et il est impossible pour le sujet de lui résister sans prendre de stimulants. Plus les « séries » sont longues, plus le sommeil dure longtemps, parfois plusieurs jours. Les symptômes psychotiques sont généralement absents au réveil, mais le sujet a faim (il est même souvent affamé), il est léthargique et dépressif. Il reprend alors les injections et une nouvelle « série » commence.

Les symptômes du sevrage ne mettent pas en péril le pronostic vital, mais la dépression, comportant parfois un aspect suicidaire, peut persister plusieurs semaines, et nécessiter une hospitalisation ainsi qu'une prise en charge médicamenteuse à base d'antidépresseurs tricycliques. Une appétence pour la drogue et une dysphorie peuvent survenir par intermittence pendant plusieurs mois [36]. Contrairement aux personnes dépendantes aux opioïdes, les consommateurs abusifs d'amphétamine ont tendance à se « consumer » au bout de quelques années [71].

## Complications médicales et neurologiques

### Toxicité systémique

L'utilisation de psychostimulants injectables cause en grande partie les mêmes séquelles que celles dont souffrent les utilisateurs abusifs d'autres drogues injectables. Les infections sont souvent dues à des organismes inhabituels et ciblent le système nerveux [102,103]. Il existe également un risque de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), que ce soit du fait des injections ou d'une conduite sexuelle à risque pendant l'intoxication [62].

Après avoir sniffé de l'amphétamine, un adolescent de 19 ans a été atteint d'un pneumomédiastin [104].

La consommation d'amphétamine, chronique ou aiguë, a été associée à une toxicité hépatocellulaire. Certains des mécanismes suggérés étaient un effet toxique direct, la présence de contaminants hépatotoxiques, une hypotension, une vasoconstriction hépatique, une vascularite et une hépatite virale [105].

L'infarctus du myocarde est moins souvent associé à l'amphétamine qu'à la cocaïne. Des cas sont survenus chez des hommes jeunes et en bonne santé consommant l'amphétamine seule ou avec de l'héroïne [106,107], ainsi qu'après que la méthamphétamine a été sniffée [108,109]. Une cardiomyopathie aiguë associée à une angiographie coronaire normale s'est déclarée consécutivement à l'utilisation d'amphétamine par voie intraveineuse [110], et une cardiomyopathie congestive a suivi la consommation chronique d'amphétamine per os [111]. Une étude de plusieurs autopsies indique que l'utilisation chronique de méthamphétamine augmente le risque d'athérosclérose artérocoronarienne [89].

### Accident vasculaire cérébral

L'une des complications fréquentes de l'abus d'amphétamine est l'accident vasculaire cérébral (AVC), qu'il soit occlusif ou hémorragique. Plus de 50 patients, âgés de 16 à 60 ans, ont présenté une hémorragie intracrânienne après l'utilisation d'amphétamine [89,109, 112-150]. Les voies d'administration utilisées par ces patients étaient les voies orale, intraveineuse ou nasale. La plupart de ces patients étaient des consommateurs chroniques, mais pour cinq d'entre eux, l'AVC est survenu après la première exposition. Le dosage est inconnu pour tous les patients sauf un, dont on sait qu'il consommait moins de 80 mg par prise. Certains prenaient également du méthylphénidate, du phenmétrazine, du LSD, du DOM, de la cocaïne, de l'héroïne ou des barbituriques. En général, les symptômes ont commencé par des céphalées sévères dans les minutes suivant la prise de drogue. La pression artérielle était élevée chez plus de la moitié, avec une pression diastolique parfois jusqu'à 120 mm Hg. La tomodensitométrie (TDM) a révélé des hémorragies intracérébrales (souvent lobaires), intraventriculaires et sous-arachnoïdiennes, ou bien aucune anomalie. L'angiographie cérébrale de 12 patients présentait des rétrécissements irréguliers (« tortuosités ») des vaisseaux cérébraux distaux, suggérant une vascularite

que l'autopsie a ensuite confirmé chez plusieurs d'entre eux [149]. Chez d'autres patients, l'angiographie, la TDM ou l'autopsie ont montré une malformation vasculaire cérébrale ou un anévrisme sacculaire [89,150].

Aucun des patients ne présentait de fièvre élevée ni de troubles de la coagulation. Certaines des hémorragies semblaient être consécutives à une hypertension aiguë, d'autres à une vascularite, et d'autres encore à une combinaison des deux, mais chez certains, aucune de ces caractéristiques n'était manifeste. En outre, il est possible que l'hypertension aiguë ait été la cause ou le résultat temporaire de l'AVC, et des élévations passagères de la pression artérielle ont pu passer inaperçues.

La vascularite cérébrale induite par l'amphétamine a entraîné des AVC ischémiques et hémorragiques et semble être de plusieurs types. À Los Angeles, quatorze polyconsommateurs abusifs ont souffert d'angéite nécrosante ; les drogues consommées étaient notamment l'amphétamine, la méthamphétamine, les barbituriques, le chlordiazépoxide, le diazépam, le cannabis, l'hydroxyzine, le LSD, l'héroïne, la mépéridine, la mescaline, l'oxycodone, l'oxymorphone, le DOM et la strychnine [151]. À l'exception de deux patients, tous consommaient de la méthamphétamine, qui était même la seule drogue utilisée par l'un d'entre eux. Cinq patients étaient asymptomatiques et les autres présentaient divers signes et symptômes systémiques, notamment un exanthème, une anémie, une hypertension, une arthralgie, une pneumonite, une insuffisance rénale et une neuropathie périphérique. L'autopsie d'un patient souffrant d'« encéphalopathie évolutive » a révélé une vascularite touchant les artérioles cérébelleuses. Un autre patient, atteint d'« obnubilation », avait une vascularite cérébrale avec des infarcissements dans le cerveau et le tronc cérébral ainsi que des hémorragies cérébelleuses. Les modifications vasculaires ne concernaient que les artères et artérioles musculaires et étaient considérées comme caractéristiques de la polyartérite noueuse, sans lien cependant avec l'antigène Australia [152,153].

Des lésions cérébrales similaires ont été observées chez d'autres consommateurs abusifs d'amphétamine ou de méthamphétamine [126,149,154,155]. Néanmoins, l'artérite cérébrale a parfois été présumée sur la base de l'angiographie cérébrale, et le lien à l'amphétamine n'était pas toujours évident [118-120,124,125,131]. Des tortuosités ont été observées par angiographie sur de nombreuses artères cérébrales chez 19 jeunes utilisateurs abusifs (principalement de méthamphétamine par voie intraveineuse) admis pour un coma ou un AVC [156]. L'inhalation intranasale de méthamphétamine a été suivie d'un AVC ischémique, avec des distances de 12 h à 2 semaines entre la dernière prise et la survenue de l'AVC. Parmi ces vaisseaux occlus ou « tortueux » se trouvaient l'artère carotide interne supraclinoïdienne et extracrânienne, l'artère cérébrale moyenne distale, les artères lenticulostriées et thalam-perforantes [157, 158].

Des singes ayant reçu de la méthamphétamine par voie intraveineuse ont été soumis à une série d'angiographies [159]. Chez certains, de petits vaisseaux cérébraux présentaient des tortuosités après 10 min, avec un retour à la normale en 24 h. Chez d'autres, les petits et les grands vaisseaux étaient touchés, et les modifications ont duré ou évolué pendant une période de 2 semaines. Sur le plan clinique, les animaux étaient hypertendus et subissaient des changements comportementaux. L'autopsie de quelques individus a révélé une hémorragie sous-arachnoïdienne avec pétéchies cérébrales, infarcissements, microanévrismes et manchons leucocytaires périvasculaires. Des modifications plus graves de type vascularite ont été observées au cours d'une étude ultérieure portant sur des singes recevant des injections intraveineuses de méthamphétamine trois fois par semaine jusqu'à 1 an [160]. L'analyse au microscope électronique de rats ayant reçu des injections de méthamphétamine intraveineuse a montré des modifications des cellules endothéliales de vaisseaux trop petits (inférieurs à 100 μm) pour apparaître à l'angiographie. Des modifications angiographiques et histologiques sont également survenues chez des singes et des rats recevant du méthylphénidate intraveineux [160].

Ces lésions sont différentes de celles de la polyartérite noueuse, qui épargnent les artères, capillaires et veines élastiques. Il n'est pas établi qu'elles résultent d'une hypersensibilité ou d'une toxicité directe, ni qu'elles soient en partie causées par les hémorragies sous-arachnoïdiennes elles-mêmes.

Un jeune homme a été atteint du syndrome de Brown-Sequard après avoir tenté de s'injecter de la méthamphétamine dans la veine jugulaire sans y parvenir. Le mécanisme impliqué ici est sans doute l'injection directe dans une artère alimentant la moelle cervicale, la drogue ayant une action soit sclérosante, soit vasoconstrictrice [160a].

### Vasculopathie systémique

Chez un adolescent consommant de façon abusive de l'amphétamine et atteint de mononeuropathie multiple, la biopsie du nerf sural a montré une angéite d'hypersensibilité apparente des artères, artérioles, veinules et veines de petit et moyen calibre ; le patient ne présentait aucun symptôme d'atteinte du SNC [161]. L'angéite induite par l'amphétamine est également à l'origine d'une insuffisance rénale. Les autres vasculopathies observées étaient notamment une dissection de l'aorte et une colite ischémique [96,150].

### Troubles moteurs

Le syndrome de Gilles de la Tourette est aggravé ou déclenché par la prise d'amphétamine, de méthylphénidate et de pémoline, et bien que l'interruption de la prise de drogue puisse faire disparaître la maladie, celle-ci persiste dans certains cas [163-165]. Le bruxisme et les mouvements choréiformes, qui apparaissent lors d'une consommation chronique d'amphétamine, sont également parfois persistants [74]. Une personne dépendant de l'amphétamine souffrant de bruxisme réfractaire a pu être soignée grâce à la toxine botulique [75a].

### Saturnisme

Dans l'Oregon, aux États-Unis, deux consommateurs de méthamphétamine ont été empoisonnés au plomb. L'un a souffert d'hallucinations, de constipation, de douleurs hépatiques et d'une jaunisse initialement diagnostiquée à tort comme étant une hépatite infectieuse ; l'autre présentait une faiblesse, des malaises, des céphalées, des douleurs abdominales, des myalgies, des frissons, des sueurs et une perte de poids. De l'acétate de plomb avait été utilisé dans le processus de fabrication illicite de la drogue [166].

### Neurotoxicité chronique

Comme les animaux exposés de façon chronique à la méthamphétamine, les utilisateurs humains de cette substance ont souffert d'altérations cérébrales indiquant une neurotoxicité à long terme [36]. L'étude d'autopsies a révélé une diminution des taux de dopamine et de transporteur de la dopamine (DAT) dans le striatum [167]. Les études réalisées au moyen de la tomographie par émission de positons (TEP) ont également montré que les liaisons au DAT dans le striatum étaient réduites [168]. Une étude a même révélé une telle diminution après 3 ans d'abstinence [169]. Les utilisateurs chroniques présentent également une baisse du métabolisme glucidique dans le thalamus et le striatum ; en revanche, le métabolisme glucidique dans le cortex cérébral augmente [170]. Des études utilisant la spectroscopie à résonance magnétique (SRM) ont mis en évidence des anomalies métaboliques alors que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle était normale [171]. Il n'est pas certain que ces altérations provoquent des anomalies cognitives ou comportementales cliniquement significatives. La plupart des rapports sont essentiellement anecdotiques, et les rares études concernant des séries comportaient des insuffisances méthodologiques [172].

Nous ignorons également si les anomalies du striatum induites par la méthamphétamine augmentent le risque de souffrir de maladie de Parkinson lors du vieillissement [36,173, 173a].

## Aspects obstétriques et pédiatriques

Au sein du Presbyterian Hospital de New York, des métabolites de l'amphétamine ont

été détectés chez 13 % des plus de 500 femmes admises pour un accouchement (par rapport à 10 % pour la cocaïne). Les dépistages effectués ne faisaient pas la distinction entre les métabolites de l'amphétamine et de médicaments comme les traitements contre le rhume. L'anamnèse des patientes ne prédisait aucun des résultats positifs à l'amphétamine [174].

Les nouveau-nés de mère utilisant de l'amphétamine ont un rythme de sommeil anormal, se nourrissent mal, souffrent de trémulations et d'hypertonie, leur taux de prématurité est plus élevé que prévu, ils présentent un retard de croissance intra-utérin et leur périmètre crânien est inférieur à celui des autres bébés [175,176]. Un rapport mineur décrit un cas de dysgénésie du corps calleux suite à l'exposition in utero à l'amphétamine et de dysplasie septo-optique consécutive à l'exposition in utero à un agent *amphetamine-like*, le phénylpropanolamine [177]. Lors d'une autre étude, l'examen échoencéphalographique de 24 nouveau-nés exposés à la méthamphétamine a montré des anomalies chez neuf d'entre eux, et notamment : perte de substance blanche (1), augmentation de densité de la substance blanche (3), hémorragie intraventriculaire (4), hémorragie sous-arachnoïdienne (4), hémorragie sous-épendymaire (3) et hypertrophie ventriculaire (2) [178]. D'autres rapports anecdotiques mentionnent également les anomalies et issues indésirables suivantes : fente labiale, anomalies cardiaques, faible poids de naissance, petit périmètre crânien, atrésie des voies biliaires, prématurité, mortinatalité, hyperbilirubinémie et cryptorchidie [179]. L'amphétamine a déclenché une éclampsie chez une jeune femme de 19 ans [180]. Un déficit visuel et cognitif permanent ainsi qu'une modification du comportement ont été observés chez des enfants exposés à l'amphétamine in utero lors d'une étude suédoise de suivi à 14 ans [181]. Des nouveaunés exposés à la méthamphétamine, comparés à des sujets de contrôle, présentaient un déficit de la mémoire de reconnaissance visuelle [182]. L'examen par SRM de jeunes enfants ayant des antécédents d'expositions du même type a montré la présence d'anomalies métaboliques dans le striatum, sans aucune anomalie visible à l'IRM [183]. Les facteurs confondants de ces rapports sont notamment des soins prénataux inappropriés, l'utilisation d'autres substances et l'environnement social. Ainsi, dans l'étude suédoise, 80 % des mères consommaient également de l'éthanol, du tabac, ou les deux.

La fente labiale, les anomalies cardiaques et les retards de croissance ont pu être reproduits dans les études réalisées chez l'animal (rat, souris, lapin et poussin), dont certaines ont eu recours aux contrôles appariés pour la nourriture (particulièrement appropriés pour l'étude des drogues anorexigènes). Des anomalies de la notocorde et du tube neural, des exencéphalies et des malformations des membres et des yeux ont également été observées [179]. Chez le rat, la diminution à long terme des transporteurs dopaminergiques et sérotoninergiques explique peut-être le déficit de performance motrice et d'apprentissage [184,185]. Les voies monoaminergiques centrales se développent au début de l'ontogenèse et modulent en toute vraisemblance le développement d'autres éléments nerveux [45]. De jeunes gerbilles (âge correspondant à la fin de la gestation chez l'être humain) ayant reçu des doses uniques d'amphétamine présentaient une diminution du nombre de cellules granulaires de l'hippocampe, une modification des circuits du cortex préfrontal et des déficits cognitifs à l'âge adulte [186]. Chez le mouton, la méthamphétamine entraîne une vasoconstriction des vaisseaux utérins et placentaires ainsi qu'une hypertension fœtale [187]. Ces études sur les animaux confirment la validité des études chez l'être humain.

## Autres agents

### Phénylpropanolamine

La phénylpropanolamine (PPA), une drogue similaire à l'amphétamine mais moins puissante, a été commercialisée sans ordonnance sous forme de comprimés de régime ou de décongestionnants (par exemple : Actifed®,

**Tableau 4.2.** Médicaments américains contre le rhume ou les allergies contenant de la phénylpropanolamine

| |
|---|
| Alka-Seltzer Plus Cold Medicine |
| Allerest |
| Bayer Children's Cold Tablets |
| Children's CoTylenol |
| Comtrex |
| Contac |
| Coricidin-D |
| Coryban-D |
| Deconex |
| Dehist |
| Dimetapp |
| Duadacin |
| Four-Way Cold Tablets |
| Histabid Duracap |
| Naldecon Pediatric Syrup |
| Noraminic |
| Oraminic |
| Ornade |
| Sinarest |
| Sine-off Sinus Medicine |
| Sinubid |
| Spect-T Decongestant Lozenges |
| St. Joseph's Cold Tables for Children |
| Sucrets Cold Decongestant |
| Triaminic |

Chronotrophir®, Denoral® ou Fervex®)[1], en étant parfois associée à de l'éphédrine ou à de la caféine (tableau 4.2) [188]. Pendant les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, on estime que 5 millions de doses de PPA étaient utilisées annuellement aux États-Unis. Des études chez l'animal indiquent que le risque d'addiction de la PPA serait faible – les pigeons et les singes [189] ne se l'autoadministrent pas – et des études réalisées chez des personnes volontaires révèlent que la substance présente de faibles propriétés stimulantes et euphorisantes aux doses thérapeutiques [190] (dans l'une de ces études, l'administration de doses très élevées de PPA a entraîné une sensation d'« éveil » et de « vigueur » mais, à la différence de l'amphétamine, n'a pas provoqué d'euphorie [191]). La PPA, consommée seule ou en association avec l'éphédrine ou la caféine, était malgré cela une drogue illicite bien connue, que l'on faisait souvent passer pour de l'amphétamine (*look-alike pill* [comprimés d'aspects similaires], « pseudospeed », *pea shooters*). On pouvait également acheter la PPA par correspondance, sous la dénomination de « stimulant légal » [192-193].

Il existe une marge de sécurité très étroite entre les doses de PPA recommandées et toxiques ; une étude portant sur des volontaires sains a montré que les effets hypertenseurs de la PPA variaient très fortement d'un sujet à l'autre. Les complications de la PPA sont notamment une hypertension aiguë et des céphalées sévères [194-198] ; des nausées et vomissements persistants [199] ; une arythmie cardiaque [200-201] ; des hallucinations, des idées paranoïaques, un comportement homicide [202-204] ; et des crises convulsives [195,204-206]. Des administrations au dosage recommandé ou à un dosage excessif ont été suivies d'AVC hémorragique, intracérébral ou sous-arachnoïdien [199,207-223, 223a]. Plusieurs des patients souffrant d'une hémorragie intracérébrale avaient des lésions multiples simultanées, indiquant des anomalies vasculaires diffuses, et la présence d'une vascularite est apparue de façon implicite à l'angiographie et a été confirmée par anatomopathologie. Une jeune femme, en troisième semaine du post-partum, a souffert d'une hémorragie intracérébrale suite à la prise d'une dose unique de Dexatrim® Extra Strength ; une biopsie leptoméningée et cérébrale a mis en évidence une vascularite nécrosante des petites artères et veines avec infiltration de leucocytes polymorphonucléaires [213]. L'administration chez le rat d'un mélange de PPA et de caféine, provenant d'une préparation de régime disponible dans le commerce, a causé des hémorragies sous-arachnoïdiennes ; l'administration se faisait par voie parentérale à plusieurs fois la dose recommandée.

Des cas d'AVC ischémique et d'accident ischémique transitoire ont également été rapportés [224]. Une céphalée ayant duré plus de 1 semaine après la prise d'une dose unique d'un médicament contre les allergies conte-

1. En France, le PPA est commercialisée pour ses propriétés « décongestionnantes » des voies aériennes supérieures mais il est bien sûr possible d'en faire un usage dévié.

nant de la PPA, en vente libre, a été associée à un vasospasme diffus à l'angiographie cérébrale [225].

Une étude épidémiologique réalisée en 1984 n'a permis d'établir aucune association entre AVC et PPA, mais elle comportait des limites de conception [220]. En 2000, une étude cas-témoins portant sur 43 hôpitaux américains a montré que les coupe-faim contenant de la PPA augmentent le risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne chez la femme (odds ratio = 16,58). Aucun des hommes participant à l'étude n'utilisait de comprimés de régime contenant de la PPA, mais une tendance à l'augmentation du risque d'AVC hémorragique a été constatée chez les hommes et les femmes consommant des médicaments contre la toux ou le rhume contenant de la PPA. Le risque le plus important associé aux comprimés de régime a été attribué à l'augmentation des doses quotidiennes [226]. Cependant, des AVC sont survenus suite à une première utilisation de PPA ainsi qu'aux doses recommandées. Selon cette étude, il a été estimé qu'entre 200 et 400 AVC liés à la PPA se produisent chaque année aux États-Unis [227]. Toujours en 2000, la FDA, l'agence de contrôle alimentaire et sanitaire américaine, a ordonné le retrait du marché des produits contenant de la PPA [228,229].

À la différence de l'interdiction des comprimés de régime contenant de la PPA, la FDA a banni la vente de médicaments contre la toux ou le rhume contenant de la PPA en se basant sur une tendance qui n'était pas statistiquement significative. Un rapport mexicain décrit le cas de 16 patients consécutifs ayant été atteints d'un AVC hémorragique (15) ou ischémique (1) associé de manière temporaire (entre 30 min et 24 h) à l'utilisation de médicaments contre la toux ou le rhume contenant de la PPA. Certains AVC se sont déclarés après la prise d'une dose unique et au dosage recommandé. L'angiographie cérébrale était normale ou montrait un vasospasme ou des tortuosités [230]. Bien que de portée limitée, ce rapport a été choisi par la FDA pour appuyer sa décision [231].

Élaboré en tant qu'anorexigène, le méthyl-4-aminorex est un dérivé cyclique de la PPA de fabrication simple. Son utilisation illicite sous la dénomination de « U4Euh » s'est répandue en Floride pendant les années quatre-vingt. L'ingestion concomitante de méthyl-4-aminorex et de diazépam est responsable d'un décès. En 1994, le méthyl-4-aminorex a été inscrit à l'annexe I du Controlled Substance Act.

## Éphédrine et pseudoéphédrine

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont également présentes dans des préparations de décongestionnants et de bronchodilatateurs vendues sans ordonnance. La marge de sécurité de l'éphédrine est semblable à celle de la phénylpropanolamine ; celle de la pseudoéphédrine est plus grande, mais les deux agents ont été responsables d'anxiété, de céphalées, de tachyarythmie et de crises hypertensives [192,211,219,232,233]. Le potentiel d'abus de ces drogues est faible, mais une dépendance existe [222,234]. Certains athlètes consomment de l'éphédrine pour améliorer leurs performances. Des cas de psychose ont été décrits chez des consommateurs abusifs d'éphédrine ou de pseudoéphédrine seules ou associées à d'autres agents (par exemple : Actifed®, qui contient de la pseudoéphédrine et de la tripolidine) [235-237]. En Grande-Bretagne, parmi les stimulants utilisés de façon abusive, les comprimés de Do-Do®, contenant de l'éphédrine, de la caféine et de la théophylline et vendus sans ordonnance, sont relativement populaires [237]. Des cas d'AVC ischémique et hémorragique ont été décrits chez des consommateurs d'éphédrine [238]. Un jeune qui avait auparavant consommé du *speed* et du LSD a été victime d'une hémorragie sous-arachnoïdienne moins de 1 h après l'ingestion de pilules qui se sont avérées être de l'éphédrine ; l'angiographie cérébrale pratiquée 1 semaine plus tard, qui était initialement normale, révélait des tortuosités et des occlusions de branche, et la biopsie de peau apparemment normale montrait des dépôts d'immunoglobulines M (IgM) et le composant C3 du complément dans les vaisseaux du derme, indiquant la présence de complexes immuns circulants [239]. La consommation de pseudoéphédrine a aussi été suivie d'hémorragies intracrâniennes [230,240].

Les compléments alimentaires contenant des alcaloïdes de l'éphédra (*ma huang*) sont largement utilisés aux États-Unis pour augmenter l'apport énergétique et diminuer le poids. Après l'adoption en 1994 du Federal Dietary Supplement Health and Education Act (loi fédérale réglementant les compléments alimentaires), qui réduisit le contrôle exercé par la FDA sur les « additifs alimentaires », le pays a connu une hausse très importante des ventes de ces produits, proposés comme stimulants légaux avec des noms tels que Cloud 9®, Herbal Ecstasy®, Ultimate Euphoria® et Up Your Gas®. On estime que 12 millions de personnes consommaient ces compléments en 1999 [241]. Au Royaume-Uni, la préparation Herbal Ecstasy® est particulièrement populaire dans les *raves* (ces événements festifs lors desquels des personnes dansent des heures durant sur une musique rapide et forte) ; elle contient des herbes provenant des quatre coins du globe : *ma huang* tibétain, racine de ginseng noir chinois, gingko biloba sauvage allemand, noix de cola crue d'Afrique, guarana sauvage du Brésil, extrait de thé vert indonésien, *golu-kola* russe, *fo-ti tieng* australien et cannelle *cassia rou gui*. De tels produits contiennent souvent de la caféine. Certains consommateurs d'éphédra diététique ont souffert de psychose, de cardiotoxicité (mort subite incluse) et d'AVC ischémique et hémorragique [242-248,248a]. L'analyse de 140 événements indésirables associés à la consommation d'éphédra et rapportés à la FDA a révélé que 10 d'entre eux étaient un AVC et que 7 étaient des crises convulsives [241]. Une étude cas-témoin n'a pas pu établir d'association entre l'utilisation de produits contenant de l'éphédra et le risque d'AVC hémorragique, mais une tendance a été observée pour des doses supérieures à 32 mg par jour.

En 1996, ces produits ont été interdits dans l'État de New York et dans d'autres États américains. Bien que la commercialisation des « additifs alimentaires » soit autorisée sans qu'il soit réalisé d'études sur leur innocuité ou leur efficacité, la FDA peut tout à fait les interdire sur la base d'un risque déraisonnable de nocivité aux doses recommandées ; néanmoins, le lobbying politique tend généralement à empêcher que de telles mesures soient appliquées (ainsi, Metabolife, le plus grand distributeur américain de produits à base d'éphédra, a dépensé des millions de dollars entre 1998 et 2003 pour faire pression contre les lois des États et les lois fédérales et pour financer les politiciens [248c]). En 2003, la FDA a finalement décidé d'interdire les produits contenant de l'éphédra.

## Pilules de régime

De nombreuses autres drogues ayant des effets similaires à ceux de l'amphétamine (*amphetamine-like*) sont proposées sous la forme de pilules de régime et ont différents potentiels d'abus (qui sont quant à eux faiblement corrélés au classement établi par le Bureau fédéral de lutte contre la drogue [DEA]). Le phenmétrazine, qui est autoadministré par les animaux et entraîne une psychostimulation et une euphorie chez l'être humain, fait l'objet d'une utilisation abusive largement répandue, y compris par voie parentérale [65,190,249,250]. C'est également le cas de la phentermine, dont l'injection accidentelle dans une artère a causé la formation d'anévrismes mycotiques sous-claviers et carotidiens [251]. La phentermine a aussi été impliquée dans des AVC occlusifs survenus chez deux jeunes femmes, dont une prenait par ailleurs de la phenmétrazine et des contraceptifs oraux ; à l'angiographie, cette patiente montrait des signes correspondant à une angéite vertébrobasilaire [252]. Le diéthylpropion est quant à lui moins souvent utilisé de manière abusive, et c'est en général par voie orale [253,254]. Certains utilisateurs de diéthylpropion ont souffert de manie et de psychose paranoïaque accompagnées d'hallucinations visuelles et auditives [255,256]. Un homme de 60 ans normotendu a eu une hémorragie intracérébrale après avoir ingéré du diéthylpropion. La benzfétamine, un anorexigène autoadministré par les animaux, produit chez l'être humain des effets similaires à ceux de l'amphétamine, mais semble rarement être l'objet d'un abus [190]. L'anorexigène mazindol (dont la structure ne ressemble pas à celle de l'amphétamine) est autoadministré par le singe [250], alors que chez l'être humain, non seulement il ne produit pas

d'euphorie, mais il entraîne des effets dysphoriques dans une étude [190,191] (le très faible taux d'utilisation abusive du mazindol montre bien que les études sur les animaux ne permettent pas de prédire systématiquement le risque de dépendance chez l'être humain). De même, l'action de la fenfluramine est plus souvent dysphorique qu'euphorique, et elle n'est pas autoadministrée par les animaux [2] ; des cas d'abus de fenfluramine, consommée par voie orale à doses fortes pour ses effets psychiques, ont cependant été décrits chez de jeunes Sud-Africains [257]. Une fillette de 11 ans qui prenait de la phentermine et du propylhexédrine a été victime d'un coup de chaleur fatal pendant une randonnée pédestre [258]. Une hémorragie intracérébrale s'est déclarée chez une femme d'âge moyen qui prenait de la fenfluramine et de la phentermine [259]. L'étude d'une cohorte de sujets utilisant des coupe-faim a établi que la phentermine, la fenfluramine et la dexfenfluramine augmentent le risque d'AVC (odds ratio = 2,4), mais les intervalles de confiance étaient grands [260]. Deux jeunes femmes qui prenaient de la fenfluramine ont développé de petits infarctus à plusieurs endroits du cerveau, une surdité de perception et des occlusions artériolaires rétiniennes [261].

En 1997, suite à la révélation de cas de maladie cardiaque valvulaire et d'hypertension pulmonaire chez des personnes utilisant la dexfenfluramine ou la fenfluramine, ces substances ont été retirées du marché américain [262].

Chez l'animal, l'administration de fenfluramine et de dexfenfluramine à des doses proportionnellement identiques à celles recommandées chez l'être humain a provoqué des lésions durables des neurones sérotoninergiques [263,264].

## Méthylphénidate, pémoline

Le méthylphénidate, substance inscrite à l'annexe II du Controlled Substance Act, bloque le transporteur de la dopamine tout comme le fait la cocaïne, et est autoadministré par les animaux [265-266]. Il est prescrit à 7 % des enfants américains en âge d'être scolarisés pour traiter le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), et l'utilisation récréative par voie orale est fréquente chez les adolescents et les étudiants [267,268]. Lorsqu'il est utilisé de façon illicite (*Vitamin R*, *Skippy*, « la cocaïne du pauvre », « la drogue intelligente »), les comprimés sont écrasés puis sniffés ou injectés par voie intraveineuse [269-271]. Comme d'autres psychostimulants, il est souvent associé à l'héroïne [65].

Il arrive fréquemment que des médecins peu suspicieux prescrivent du méthylphénidate à de véritables arnaqueurs. Sur 22 consommateurs abusifs de méthylphénidate à Baltimore, 9 avaient des enfants qui prenaient du méthylphénidate pour leur « hyperactivité » [272]. Une étude réalisée au Wisconsin, aux États-Unis, sur des enfants à qui du méthylphénidate avait été prescrit, a révélé que des personnes étaient entrées en contact avec 20 % de ces enfants dans le but d'acheter ou de troquer leurs médicaments [273]. Dans la ville de Seattle, l'abus de méthylphénidate est particulièrement répandu chez les patients sous thérapie de maintenance par la méthadone [274]. Les composants insolubles dans l'eau des comprimés ont entraîné une incidence élevée de complications pulmonaires, notamment de douleurs thoraciques, de sifflements, d'hémoptysie, de résultats anormaux aux tests de la fonction pulmonaire et enfin de fibrose et même d'hypertension pulmonaire fatale [272,275]. La formation d'abcès profonds sur la nuque des consommateurs abusifs de méthylphénidate est également attribuée à une réaction immunitaire aux excipients des comprimés suivie d'une surinfection [276]. D'autres consommateurs ont souffert d'un syndrome incluant fièvre, myalgie, arthralgie et éosinophilie [277]. La toxicité neuropsychiatrique du méthylphénidate est semblable à celle d'autres psychostimulants. Les syncopes sont courantes, et des dyskinésies ou une psychose peuvent s'installer pendant la période de consommation [278-280]. Les crises convulsives, dont l'apparition est tardive, rappellent l'« embrasement » caractéristique de la cocaïne.

Des complications cérébrovasculaires sont également décrites. Suite à une tentative d'injection dans la veine jugulaire gauche de

comprimés de méthylphénidate pulvérisés, une jeune femme a été victime d'une hémiplégie droite ; 2 semaines plus tard, une injection semblable dans la jugulaire droite a été suivie d'une hémiplégie gauche [281]. Des microemboles de talc ont été retrouvés dans le fond d'œil de consommateurs abusifs de méthylphénidate intraveineux, et étaient parfois accompagnés d'hémorragies rétiniennes ou du vitré ainsi que d'une néovascularisation ; l'un des patients atteints, et n'ayant pas fait d'AVC clinique, avait en outre des emboles de talc et d'amidon de maïs dans le cerveau et les poumons [282,283]. Un infarctus bulbaire est survenu chez une jeune femme après l'injection intraveineuse de méthylphénidate ; son autopsie a révélé la présence de dépôts de talc dans des vaisseaux de petite taille situés autour du site de l'infarcissement [284]. Un garçon de 12 ans qui prenait du méthylphénidate per os selon le dosage prescrit pour le TDAH a subi une hémiparésie et une aphasie ; l'angiographie a montré une occlusion de l'artère cérébrale antérieure et d'une branche de l'artère cérébrale moyenne ainsi que des irrégularités vasculaires suggérant une artérite [285].

Les enfants souffrant du TDAH présentent un risque supérieur d'abus de drogue ultérieur, mais l'effet du traitement est sujet à polémique. Pour certains professionnels de la santé, le traitement par méthylphénidate réduit les risques alors que d'autres pensent au contraire qu'il les augmente [286].

On considère que la pémoline, utilisée pour traiter le trouble du déficit de l'attention, comporte un risque d'addiction moindre que le méthylphénidate ; elle est pourtant consommée abusivement par certains. Un homme d'âge moyen a souffert d'une choréoathétose suffisamment grave pour entraîner une myoglobinurie suite à l'ingestion de plus de 1 g de pémoline en 24 h, sans présenter aucun autre signe de toxicité [287].

## Bronchodilatateurs et sprays nasaux

Le propylhexédrine et le l-désoxyéphédrine ont remplacé l'amphétamine dans les inhalateurs de Benzedrex®, et la psychose, l'infarctus du myocarde, la cardiomyopathie, l'hypertension pulmonaire et la mort subite sont quelques-unes des complications de son utilisation abusive par voie orale ou parentérale [46,288-291]. Un adolescent qui avait utilisé auparavant de la cocaïne et de l'amphétamine a été victime de céphalées, nausées, engourdissements des mains et des pieds, douleurs précordiales et palpitations, après s'être injecté en intraveineuse de l'adrénaline provenant d'un inhalateur de bronchodilatateur [292]. Des cas d'infarctus cérébral et d'occlusion d'une branche de l'artère rétinienne ont été décrits chez des utilisateurs abusifs chroniques par voie intranasale de sprays et de gouttes contenant de la fénoxazoline ou de l'oxymétazoline [293,294].

## Khat, methcathinone

Le *khat* (*Catha edulis*) est un arbuste indigène de l'est africain et de la péninsule arabe ; ses feuilles contiennent de la cathinone, un composé ressemblant à l'amphétamine [295]. Les animaux s'autoadministrent la cathinone à des taux beaucoup plus élevés que pour l'amphétamine, mais inférieurs à la cocaïne [296]. La durée d'action de la cathinone est plus courte que celle de l'amphétamine, et la tolérance s'installe beaucoup plus rapidement que ses effets anorexigènes. De nos jours, plusieurs millions de personnes en Afrique de l'Est (en particulier en Éthiopie et au Kenya) et dans le sud-ouest de la péninsule arabe (notamment au Yémen) mâchent des feuilles de *khat* pour leurs propriétés stimulantes [297]. On trouve parmi les utilisateurs des participants de « séances *khat* » sociales, dont le but est l'euphorie et la loquacité, ainsi que des paysans et des ouvriers, qui consomment la drogue pour atténuer les sensations de faim et de fatigue. Les effets psychotoxiques du *khat* sont limités par sa faible densité volumique, de même que par l'absorption lente et le métabolisme rapide de la cathinone psychoactive, mais des cas de comportement agressif, de psychose hallucinatoire et d'hyperthermie fatale ont été rencontrés [298,299]. De même, bien que ces symptômes de sevrage soient généralement légers, l'abstinence se solde chez certains par une dépression majeure, un suicide ou un homicide. Une atrophie optique bilatérale avec scotomes centraux a été observée chez plusieurs utilisa-

teurs de *khat*, et l'électrorétinogramme pratiqué chez l'un d'entre eux a indiqué la présence d'une toxicité rétinienne en plus d'une neuropathie optique [300,301]. Un rapport d'observation fait au Royaume-Uni décrit un cas de leucoencéphalopathie rapidement progressive chez une personne mastiquant quotidiennement du *khat* ; l'IRM et la biopsie du cerveau ont révélé des anomalies semblables à celles que l'on observe dans les cas de leucoencéphalopathie causée par l'inhalation d'héroïne pyrolysée (voir le chapitre 3), mais le sujet a nié l'utilisation d'autres drogues [302].

Bien que le *khat* soit interdit dans plusieurs pays africains et arabes, sa consommation a connu une hausse dans cette partie du monde pendant les années quatre-vingt. De plus, en dépit du fait que les feuilles cueillies perdent leurs propriétés en quelques jours, le transport aérien et le jardinage créatif ont contribué à propager la pratique de la mastication du *khat* au-delà des zones indigènes initiales [303,304]. Des cas de psychose ont été rapportés en Italie, en Grande-Bretagne et aux États-Unis [305-308].

La methcathinone, le dérivé méthyle de la cathinone, est une drogue synthétisée à partir de l'éphédrine. Connue également sous le nom d'éphédrane, elle a des effets d'une puissance comparable à celle de la méthamphétamine. La methcathinone fait l'objet d'une consommation abusive à grande échelle dans l'ancienne Union soviétique depuis les années soixante-dix. Appelée *cat* ou « Jeff » par les toxicomanes, la methcathinone est très populaire aujourd'hui aux États-Unis, plus particulièrement dans le Midwest [309-311].

## MDA, MDMA, MDEA

La consommation illicite de 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) s'est répandue dans les années soixante, et il est très vite apparu qu'il s'agissait d'un agent d'une tout autre nature que l'amphétamine ou ce que l'on appelait les amphétamines hallucinogènes comme la mescaline ou le DOM [312,313]. À faibles doses, la MDA réduit l'anxiété et entraîne un sentiment de conscience de soi qui s'accompagne d'un désir de parler aux autres (c'est la « drogue de

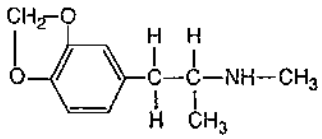


**Figure 4.2.** 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA).

l'amour ») [314]. Lorsque l'on augmente les doses, la drogue devient tout d'abord hallucinogène, puis révèle des propriétés psychostimulantes [315]. L'abus de MDA existe toujours aux États-Unis, mais une autre drogue similaire l'a dépassée en termes de popularité dans les années quatre-vingt : il s'agit du MDMA [figure 4.2]. Élaborée en 1914 pour servir de coupe-faim, la MDMA est restée de nombreuses années en vente libre et était parfois utilisée dans le cadre de certains traitements psychiatriques pour l'état d'introspection agréable qu'elle avait la capacité de susciter et parce qu'elle favorisait la communication [316]. Dès les années quatre-vingt, elle était largement utilisée de manière abusive, en particulier sur les campus universitaires, et en 1985, le DEA décida de l'inscrire sur la liste des médicaments vendus sur ordonnance (annexe I du Controlled Substance Act) [317].

Les animaux entraînés à distinguer la MDA généralisent à la MDMA et réciproquement, mais pas à l'amphétamine ni aux hallucinogènes classiques [312]. Les animaux s'autoadministrent la MDA et la MDMA mais pas les hallucinogènes [318,319]. La stimulation locomotrice induite par la MDMA chez l'animal est bloquée par le méthysergide, un antagoniste de la sérotonine, suggérant une diminution de la modulation sérotoninergique des neurones dopaminergiques. Cet élément, combiné à d'autres preuves, indique que la MDA et la MDMA auraient principalement un rôle d'agoniste sérotoninergique avec une activité dopaminergique très limitée [9,320-322].

La MDMA est connue sous le nom d'« ecstasy » (ainsi que « Adam », « XTC », « M&M », « la drogue des yuppies », « essence », *clarity*, « Vénus », « zen » et « docteur ») ; une drogue similaire, la 3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA),

est appelée « Eve » [323-325]. La MDA, la MDMA et la MDEA sont des « amphétamines de synthèse », comme la methcathinone, de même nature que la phényléthylamine, dont il existe plus de 200 variantes psychoactives [96,326]. La MDMA et la MDEA possèdent à la fois les propriétés pharmacologiques des psychostimulants et des hallucinogènes, et elles font partie des substances « entactogènes » (des racines latine *tactus* et grecques *en* et *gen*, « être touché à l'intérieur ») [326a] (les substances entactogènes utilisées de façon récréative pour leurs effets psychostimulants ou euphorisants sont décrites au chapitre 8). Elles sont généralement consommées lors d'événements sociaux ; pendant les années quatre-vingt-dix, leur popularité était telle aux États-Unis, en Europe et en Australie, dans les *raves*, les soirées et les boîtes de nuit, qu'il s'agissait en réalité d'une véritable épidémie, notamment chez les étudiants [96,327]. À la fin des années quatre-vingt-dix, le prix des comprimés est passé de 25 à 8 dollars, favorisant la propagation de son utilisation hors de l'université et des clubs. La majeure partie de l'ecstasy est produite aux Pays-Bas ou en Belgique puis est introduite aux États-Unis par des gangs israéliens ou russes (les transporteurs sont souvent des danseuses travaillant dans des bars de strip-tease). En 1997, les services douaniers américains ont saisi 400 000 comprimés d'ecstasy ; en 2000, ils en ont saisi 9,3 millions. Selon une enquête nationale réalisée en 2000, 8 % des écoliers en classe de terminale avaient consommé de l'ecstasy au cours de l'année précédente, alors qu'ils n'étaient que 3,5 % en 1998 [328].

La MDMA est fabriquée sous la forme d'une poudre pouvant être pressée en comprimés, généralement de 100 mg. La dose habituelle est de cent à plusieurs centaines de milligrammes, pris en 30 à 120 min. La drogue est consommée par voie orale, placée sous la langue, mélangée dans du jus de fruit ou un soda, ou encore sniffée. Son utilisation se fait rarement par injection et n'est presque jamais compulsive. La substance vendue sous le nom de MDMA aux États-Unis contient souvent (ou est remplacée par) de la MDA, MDEA, éphédrine, amphétamine, kétamine, LSD, caféine ou lactose. Le terme *candy flipping* se rapporte à l'association délibérée d'ecstasy et de LSD. Le terme *staking* se rapporte à l'ingestion de plusieurs comprimés en une seule prise ou au fait de mélanger la drogue avec de l'alcool, du cannabis, du dextrométhorphan ou d'autres agents psychoactifs [326,329]. En Australie, la MDMA est souvent prise avec le para-méthoxyamphétamine (PMA), un puissant hallucinogène de synthèse [330]. Son action débute en moins de 30 min ; la demi-vie d'élimination est de 7 h, mais la demi-vie d'élimination d'un métabolite actif est de 16 à 38 h.

Une drogue de synthèse analogue à la MDMA, le 4-bromo-3,4-diméthoxyphénylethylamine (*nexus*, « 2CB »), a été inscrite par la DEA à l'annexe I du Controlled Substance Act en 1994 [330a].

Les effets recherchés de la MDMA sont entre autres une « meilleure communication, empathie ou compréhension » ; l'euphorie ou l'extase ; et des « expériences transcendantales ou religieuses » [323,331,331a]. La drogue provoque des modifications de la perception incluant une accentuation des couleurs, qui paraissent plus vives, ainsi que des illusions, et à des doses plus élevées elle entraîne des hallucinations (visuelles, tactiles, auditives, olfactives ou gustatives) ; les hallucinations visuelles peuvent être structurées ou non, et une polyopie survient parfois. Les hallucinations structurées se manifestent plus souvent avec la MDA qu'avec la MDMA ou la MDEA, qui ont tendance à provoquer des distorsions visuelles [332]. Les effets secondaires indésirables sont notamment : anxiété, tremblements, contractions musculaires, crispation des mâchoires, diaphorèse, salivation abondante, vision brouillée, ataxie, tachycardie, hypertension et nausées. Peuvent survenir également une mydriase et un nystagmus horizontal ou vertical [333]. Les effets se dissipent généralement en 24 h, mais certains utilisateurs ont déclaré avoir souffert de crispation des mâchoires, de vision brouillée, de fatigue, de nausées, d'anxiété, de dépression ou d'insomnie durant plusieurs jours voire plusieurs semaines, et des « flash-back » se produisent [334,334a]. Il est possible que la tolérance aux effets de la MDMA recherchés s'installe plus rapidement que la tolérance aux effets indésirables [335].

Un surdosage de MDA, MDMA ou MDEA, comme le surdosage d'amphétamine, provoque une crise hypertensive, une tachyarythmie, un état de panique ou psychotique et un délire [332]. Les symptômes suggèrent un syndrome sérotoninergique [335a]. L'hyperthermie, en particulier chez une personne participant à une *rave* non-stop, peut être sévère et entraîner une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée, des crises convulsives, un coma et le décès [334-340]. Une personne ayant tenté de se suicider en avalant 50 comprimés a vu sa température s'élever jusqu'à 41,1 °C (106 °F) et a été prise de crises convulsives ; le patient a survécu [341]. Les crises convulsives peuvent également être la seule complication de l'ingestion de MDMA constatée au niveau du SNC [341a]. Une adolescente de 16 ans ayant ingéré 30 comprimés de MDMA a été victime de myoclonies des jambes tout en restant consciente [341b]. Une insuffisance hépatique peut survenir suite à une hyperthermie, mais également en son absence, parfois avec une issue fatale [342]. Des nécroses pancréatiques et des anémies aplasiques ont aussi été décrites [332]. L'hypoglycémie, l'hypernatrémie et l'hyponatrémie sont courantes. L'hyponatrémie peut être la conséquence soit d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, soit d'une absorption trop importante d'eau ; certains cas ont entraîné un œdème cérébral fatal [343,343a]. Un rapport provenant du Royaume-Uni a décrit 81 décès liés à la MDMA survenus sur une période de 3 ans ; ils avaient notamment pour origine une hyperthermie maligne, une coagulation intravasculaire disséminée, une rhabdomyolyse, une arythmie cardiaque, une nécrose hépatique, un AVC, un accident de la route ou un suicide [343b].

Les traitements du surdosage à la MDMA et à l'amphétamine sont identiques. L'alcalinisation de l'urine pour contrer la myoglobinurie prolonge la demi-vie d'élimination de la MDMA, mais l'acidification précipite la myoglobine dans les tubules rénaux [339]. En se basant sur des considérations théoriques, certains praticiens ont recommandé l'utilisation de méthysergide et de cyproheptadine, deux antagonistes sérotoninergiques non sélectifs, pour contrôler la température, ainsi que le myorelaxant dantrolène. L'agitation et les crises convulsives sont prises en charge avec des benzodiazépines injectables ; l'halopéridol doit être évité, car il interfère avec la dissipation de chaleur et réduit le seuil de crises convulsives. L'hypertension sévère peut être traitée au nitroprussiate de sodium [326].

L'utilisation de MDMA a été suivie dans certains cas d'un AVC ischémique ou hémorragique, ou d'une thrombose du sinus veineux cérébral [344-346,346a-f]. Une jeune femme de 25 ans qui utilisait à la fois de la MDMA et de la cocaïne a été victime d'une occlusion de l'artère basilaire [346g]. La rupture d'un anévrisme sacculaire de l'artère cérébrale moyenne est survenue chez un utilisateur de MDMA âgé de 18 ans [346c].

Un homme sain de 29 ans a présenté un parkinsonisme transitoire suite à l'utilisation de MDMA ; il prenait également de la « thermadrine » (éphédrine, caféine et aspirine) [347]. Un parkinsonisme résistant au lévodopa s'est installé chez un jeune homme de 19 ans ayant consommé du MDMA deux fois par mois pendant 6 mois, et dont le père et l'oncle souffraient de la maladie de Parkinson [347a]. Un syndrome parkinsonien a également été décrit chez un homme de 38 ans qui déclarait une consommation d'ecstasy et dont les symptômes ont répondu à la lévodopa et à la stimulation du noyau subthalamique [347b]. Dans ces cas, l'utilisation de MDMA n'a pas fait l'objet d'une vérification toxicologique. Un rapport décrivant des cas de parkinsonisme causés par des doses récréatives classiques chez les primates a été retiré, des erreurs méthodologiques ayant été découvertes [347c,347d]. Chez les primates atteints de parkinsonisme provoqué par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), la MDMA atténue les dyskinésies induites par le L-DOPA [347e].

À la différence de l'amphétamine, qui endommage les terminaisons nerveuses dopaminergiques, et de la méthamphétamine, qui endommage les terminaisons nerveuses dopaminergiques et sérotoninergiques, la MDMA et la MDA (et, dans une moindre mesure, la MDEA) détruisent de façon sélective les axones et les terminaisons axonales sérotoniner-

giques dans le cerveau des rats et des primates [348,349]. Chez le singe, cet effet ne nécessite que deux à trois fois la dose généralement nécessaire chez l'être humain. Comme pour l'amphétamine, le mécanisme de la neurotoxicité n'est pas entièrement connu, mais l'administration d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, tels que la fluoxétine, moins de 12 h après l'administration de MDMA permet d'empêcher ce mécanisme [350]. Il est également bloqué par un prétraitement associant parachlorophénylalanine et réserpine, qui contribuent tous deux à diminuer la libération et le stockage de la sérotonine [351]. Cependant, le dommage causé est partiellement réversible – 1 an plus tard, les sites de recapture de la sérotonine retrouvent les taux des contrôles, bien que la sérotonine contenue dans ces zones soit en quantité plus faible que la normale [352]. L'examen du cerveau de rats et de singes pratiqué 12 à 18 mois après l'exposition à la MDMA a révélé la présence d'un important bourgeonnement des axones sérotoninergiques, mais chez le singe en particulier, le mode de réinnervation était très anormal, avec la dénervation de cibles distantes et l'hyperinnervation de cibles proches [353]. Dans certaines régions du cortex cérébral du singe, la densité des axones sérotoninergiques reste faible après 7 ans [354].

Ces anomalies sont consécutives à l'administration de doses beaucoup plus importantes que celles utilisées lors d'une consommation récréative. Une étude portant sur l'utilisation faite par les êtres humains, réalisée à l'aide de la tomographie d'émission monophotonique et d'un ligand du transporteur de la sérotonine, a permis de découvrir que par rapport aux personnes ayant une consommation modérée de MDMA (dose moyenne ingérée pendant toute la durée de la vie : 27 comprimés), les gros consommateurs (dose moyenne ingérée pendant toute la durée de la vie : 530 comprimés) présentent une plus faible densité de transporteurs [355]. Des études assistées par TEP montrent une diminution comparable, également corrélée à l'ampleur de la consommation antérieure [356]. L'autopsie d'un gros consommateur chronique de MDMA a révélé une diminution des taux de sérotonine dans le striatum, tandis que les taux de dopamine étaient intacts [357]. Comparés aux sujets de contrôle, les gros utilisateurs de MDMA soumis à une stimulation magnétique transcrânienne du cortex occipital ont des seuils beaucoup plus bas d'apparition de phosphènes ; la fréquence d'utilisation est corrélée à la présence d'hallucinations visuelles. Les auteurs en ont déduit que la libération aiguë et l'inhibition de la recapture de la sérotonine induites par la MDMA inhibent les neurones GABAergiques contenant des récepteurs 5-$HT_{2A/2C}$, causant une hyperexcitabilité corticale, et qu'avec l'exposition chronique à la drogue, la dégénérescence des axones sérotoninergiques entraînerait une baisse de l'activité corticale [357a].

Une étude a montré que par rapport à des personnes ne consommant pas de MDMA, les gros consommateurs de MDMA abstinents depuis 2 semaines au minimum souffrent d'une déficience de la mémoire verbale immédiate et de la mémoire visuelle récente et à long terme, et le degré de déficience est corrélé à la concentration d'acide 5-hydroxyindoleacétique, un métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalorachidien [358]. Dans cette étude, ni la mémoire sémantique ou procédurale, ni aucun autre domaine cognitif n'ont été testés ; il est par conséquent impossible de déterminer dans quelle mesure le déficit cognitif était spécifique à la mémoire de travail ou épisodique [357,358a]. Dans une autre étude, des consommateurs de MDMA ont été soumis à des tests cognitifs à 1 an d'intervalle, en ayant été chaque fois abstinents pendant au moins 2 semaines ; l'utilisation continue de MDMA était associée à un déclin progressif du souvenir immédiat ainsi que récent et à long terme [359]. D'autres auteurs ont décrit des déficits similaires de la mémoire chez des consommateurs de MDMA [360-362b]. Il existe même un rapport mentionnant une utilisation modérée (dose moyenne : 350–490 mg/mois) associée à une diminution des performances cognitives [363]. Le retrait de l'étude associant MDMA et parkinsonisme a conduit certains chercheurs à mettre en doute des études associant la MDMA à des altérations durables de la sérotonine cérébrale et au déficit cognitif [363a,363b,363c].

## Drogues dérivées de la pipérazine

De nombreux composés contenant une moitié de pipérazine dans leur molécule se lient aux récepteurs sérotoninergiques, et plusieurs rapports expliquent que ces composés font l'objet d'une promotion sur Internet pour une utilisation récréative, en toute légalité. Trois de ces composés sont par exemple le 1-benzyl-pipérazine (BZP), le 1-[3-chlorophényl]-pipérazine (mCPP) et le 1-[4-méthoxyphényl]-pipérazine (mMéOPP). Ces publicités attribuent à ces drogues de synthèse les mêmes effets que la MDMA. Il reste à déterminer si c'est réellement le cas et si leur popularité gagnera l'Europe [364].

## Modafinil

Le mécanisme d'action du modafinil, inscrit sur la liste des médicaments délivrés sur ordonnance (annexe IV du Controlled Substance Act) comme traitement de la narcolepsie, n'a pas été parfaitement élucidé. Il est légèrement renforçant chez le singe, mais de ce point de vue il est 200 fois moins puissant que l'amphétamine et 15 fois moins puissant que l'éphédrine. Ses propriétés physicochimiques évitent l'utilisation intraveineuse ou l'inhalation. La consommation récréative n'a pas été décrite [365].

## Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Tout comme les drogues psychostimulantes, les inhibiteurs de la monoamine oxydase augmentent la disponibilité des amines biogènes au niveau des synapses ; il n'est donc pas surprenant que certains consommateurs ressentent des effets semblables à ceux de l'amphétamine : euphorie et impression d'accroissement de l'énergie. L'abus de tranylcypromine (Parnate®), qui s'accompagne d'une appétence (*craving*) et d'une escalade des doses, a été décrit chez trois patients qui recevaient la substance dans le cadre du traitement d'une dépression associée à l'abus d'amphétamine [366]. Alors qu'ils prenaient de la tranylcypromine, ils sont devenus progressivement irritables et paranoïaques, avec des bouffées violentes. Il est intéressant de noter que l'ingestion de fromage ou de vin contenant de la tyramine n'a causé de complications chez aucun d'eux. D'autres rapports font état d'une dépendance psychologique à la tranylcypromine ou à la phénelzine, accompagnée d'une dépression de sevrage, d'une irritabilité et de « tremblements » [367-370]. Une femme ayant consommé de la tranylcypromine de façon abusive a été atteinte d'un état de mal épileptique après avoir interrompu brusquement sa consommation [371]. Il peut s'avérer difficile de différencier les symptômes d'un sevrage des antidépresseurs de ceux qui ont conduit à utiliser ces antidépresseurs.

## Amitriptyline, nomifensine

L'abus par voie orale de l'amitriptyline (Laroxyl®), un antidépresseur tricyclique, est bien identifié, bien que l'on ne sache pas encore s'il est utilisé pour son action sur les amines biogènes ou pour ses propriétés anticholinergiques [373]. L'amitriptyline a des effets sédatifs, et son abus se rencontre majoritairement chez des personnes qui abusent d'autres drogues. Dans une enquête portant sur 346 patients prenant part à un programme de maintenance par la méthadone dans la ville de New York, 86 patients (25 %) ont déclaré prendre de l'amitriptyline pour ses effets euphorisants [374]. Le surdosage ressemble à l'empoisonnement à l'atropine (voir le chapitre 11), et l'interruption brutale de la consommation a déclenché la survenue d'un état de panique, de céphalées, myalgies, nausées, vomissements, diarrhées, sueurs, trémulations et palpitations – des symptômes considérés comme étant des phénomènes dus au sevrage et non une simple résurgence de l'anxiété ou de la dépression présente avant le début de la prise de la substance [372-376].

La nomifensine, un autre antidépresseur, bloque la recapture synaptique de la noradrénaline, mais n'induit qu'une très légère libération de la dopamine. Chez l'être humain sain, elle « augmente l'excitation » sans produire d'euphorie [377]. Un abus de nomifensine avec escalade des doses a été décrit chez une femme ayant auparavant abusé des sédatifs [378].

## Yohimbine

Les propriétés aphrodisiaques de la yohimbine, qui provient du *Corynanthe yohimbi* d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale, sont vantées (probablement à tort) depuis plus d'un siècle. Aux États-Unis, elle peut être achetée sans ordonnance par correspondance. Antagoniste du récepteur α2-adrénergique, le *yohimbe* entraîne la nervosité, des palpitations, des bouffées de chaleur et des sensations de froid, des tremblements, une horripilation et une hypertension systolique. Il déclenche des attaques chez des patients souffrant d'un trouble panique ; on le considère en fait comme le meilleur modèle pharmacologique actuel de l'anxiété [379, 380]. À fortes doses, il provoque également un état mental dissociatif et des hallucinations. Il est appelé « yo-yo » dans la rue.

## Ginseng

Depuis des millénaires, des préparations à base de racine de ginseng sont utilisées comme toniques tous usages en Asie. La plante – du genre *Panax*, c'est-à-dire *panacée* – est également cultivée aux États-Unis, et 5 à 6 millions d'Américains la consomment. Les diverses préparations incluent des racines, des comprimés, des thés, des extraits, des cigarettes, des gommes à mâcher et des bonbons ; les voies d'administration sont la voie orale, intranasale, l'inhalation et l'injection intraveineuse [382]. Les effets recherchés sont la stimulation et l'euphorie, mais les mécanismes pharmacologiques mis en jeu ne sont pas totalement connus ; le ginseng contient de nombreux glucosides et saponines stéroïdiennes. Les utilisateurs chroniques souffrent de nervosité, d'insomnies, de diarrhées, de tachycardie et d'hypertension, et le sevrage brutal peut entraîner un état de faiblesse, des tremblements et une hypotension [382-384].

Les études chez l'animal suggèrent que le ginseng inhibe la sensibilisation comportementale à la morphine, à la cocaïne et à la méthamphétamine, et inhibe la préférence de place conditionnée aux psychostimulants, évoquant la possibilité d'un potentiel thérapeutique [385].

## Bétel

En Afrique de l'Est, en Inde, en Asie du Sud-Est et aux Philippines, 200 millions de personnes mâchent le bétel issu de la noix d'un palmier, *Areca catechu ;* la préparation contient également de la chaux vive et des feuilles de muscadier ou d'autres plantes psychoactives locales. Les composants psychoactifs de la noix de palmier comprennent notamment l'arécoline et l'arécaïdine. L'effet obtenu est la psychostimulation, souvent accompagnée d'ataxie et de trémulations, suivies le lendemain d'une fatigue, d'apathie et de céphalées. L'addiction s'installe, et l'aptitude à travailler devient dépendante de la prise de drogue. Des doses élevées provoquent une psychose toxique et des hallucinations auditives. Le bétel teinte les dents en rouge et augmente le risque de cancer buccal [387,388].

## Kratom

Une toxicomanie inhabituelle a été découverte et étudiée en Malaisie et en Thaïlande. Les feuilles de l'arbre *kratom* (*Mitragyna speciosa*) sont mâchées pour faire office de substitut de l'opium ; elles induisent un léger syndrome de sevrage, pourtant leurs effets sont à la fois stimulants et calmants, comparables aux effets obtenus en mâchant des feuilles de coca et en fumant de l'opium simultanément. L'agent actif est un indole, la mitragynine [387,388].

## Autres préparations médicinales

De nombreuses préparations médicinales sont commercialisées aux États-Unis sous forme de gélules, de thés et de cigarettes, souvent pour leurs propriétés euphorisantes et stimulantes. Certaines contiennent des composants bien identifiés tels que l'éphédrine, la muscade ou le *yohimbe* ; d'autres préparations produisent des effets dont les mécanismes n'ont pas été déterminés (tableau 4.3) [383,389].

## Caféine

La drogue psychoactive la plus largement utilisée dans le monde est la caféine (figure 4.3). Le thé, préparé à partir de feuilles de l'arbuste

**Tableau 4.3.** Préparations médicinales d'herboristerie vendues comme stimulants aux États-Unis

| Plante | Source | Principes actifs | Utilisation |
|---|---|---|---|
| Cannelle | *Cinnamon camphora* | Inconnu<br>Contient des tanins et des huiles | Écorce fumée, souvent avec du cannabis |
| Hydrangea | *Hydrangea paniculata* | Glucoside, hydrangine, saponine, glucoside cyanogène | Fumée (substitut du cannabis) |
| Damiana | *Turnera diffusa aphrodisiaca* | Inconnu<br>Contient des huiles volatiles, résines, tanins et « damianine » | Consommée sous forme liquide, de comprimés, fumée (substitut du cannabis) |
| Passiflores | *Passiflora caerulea* | Alcaloïdes, harmine, glucosides cyanogènes | Consommées sous forme de gélules, de thé, fumées (substitut du cannabis) |
| Pavot épineux | *Argemona mexicana* | Alcaloïdes, isoquinolone, prolopine, berbérine | Graines fumées |

*Source :* Hung OL, Lewin NA, Howland MA. Herbal preparations. In : Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Levin NA, et al., eds. Goldfrank's toxicologic emergencies, 6e éd. Stamford, CT : Appleton & Lange ; 1998. p. 1221.

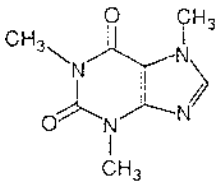


**Figure 4.3.** Caféine.

*Thea sinensis*, a été découvert en Chine il y a probablement plusieurs milliers d'années, et il est aujourd'hui consommé par plus de la moitié de la population mondiale. Le café, issu du fruit du *Coffea arabica*, est apparu pour la première fois en Éthiopie il y a plus de 1000 ans ; de nos jours, il est la principale source de caféine aux États-Unis ; on boit du café dans 98 % des foyers américains, et 30 % des adultes en consomment entre trois et cinq tasses par jour. Les autres sources de caféine sont notamment les boissons au cola (qui contiennent des extraits de noix de *Cola acuminata*), le cacao et le chocolat (provenant des graines de *Theobroma cacao* et contenant de la théobromine et de la caféine en faible quantité), ainsi que des médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre (tableau 4.4) [390,391].

Comme la théophylline et la théobromine, la caféine est une méthylxanthine. Elle agit en inhibant les phosphodoestérases des nucléotides cycliques et l'adénosine, cette dernière expliquant sans doute la plupart de ses effets pharmacologiques [392]. Les récepteurs de l'adénosine, qui sont principalement de deux types, sont omniprésents dans l'organisme, et on pense qu'ils régulent la disponibilité et l'utilisation de l'oxygène. Entre autres actions, l'adénosine dilate les vaisseaux sanguins cérébraux et diminue le taux de décharge neuronale dans le SNC. L'adénylcyclase est inhibée par les récepteurs $A_1$ et stimulée par les récepteurs $A_2$. Aux concentrations thérapeutiques, la caféine antagonise ces deux actions ; nous ne savons cependant pas si elle agit ainsi en se liant aux récepteurs de l'adénosine [390,393].

Chez l'animal, la caféine stimule l'activité locomotrice [394]. Mais chez les souris KO déficientes en récepteurs $A_{2A}$ de l'adénosine, ce n'est pas le cas [395]. Dans les études de discrimination, des doses faibles généralisent non seulement aux autres méthylxanthines, mais également à l'amphétamine, au méthylphénidate et à la cocaïne ; des doses élevées généralisent uniquement aux autres méthy-

**Tableau 4.4.** Concentrations en caféine dans les boissons et produits pharmaceutiques

| Produit | Concentration en caféine |
|---|---|
| **Boissons et aliments (mg/100 ml)** | |
| – Café | |
| – Café filtre | 40–120 (tasse classique : environ 85 mg) |
| – Décaféiné | 1–3 |
| – Thé | 13–60 (tasse classique : environ 50 mg) |
| – Boissons au cola | 10–15 |
| – Cacao | 4–10 |
| – Chocolat au lait | 20 |
| **Médicaments délivrés sur ordonnance (mg/comprimé)** | |
| – Cafergot® | 100 |
| – Composé de Darvon® | 32 |
| – Synalgos® | 30 |
| – Florinal® | 40 |
| – Migral® | 50 |
| – Migraine® | 100 |
| **Préparations en vente libre (mg/comprimé)** | |
| – Anacin® | 32 |
| – Midol® | 32 |
| – Excedrin® | 65 |
| – Cope®, Easy Mens® | 32 |
| – Plusieurs préparations contre le rhume | 40 |
| – Dristan® | 16,2 |
| – Prolamine® | 140 |
| – Spantrol® | 150 |
| – Vanquish® | 33 |
| – No Doz® | 100 |

*Source :* Adapté de Lewin NA. Caffeine. In : Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Levin NA, et al., eds. Goldfrank's toxicologic emergencies, 6e éd. Stamford, CT : Appleton & Lange ; 1998. p. 651 [avec l'autorisation de l'éditeur].

lxanthines [396]. Les études d'autoadministration sont contradictoires. Les primates et les rats présentent de grandes différences individuelles, et une préférence pour la caféine s'installe chez de nombreux animaux uniquement après une exposition forcée, indiquant que la dépendance physique potentialise le renforcement. La caféine maintient l'autoadministration de façon beaucoup plus faible que l'amphétamine et la cocaïne [397]. Des études au glucose radioactif réalisées sur l'animal montrent que la caféine augmente l'activité métabolique dans le striatum mais pas dans l'Acc. Des études chez l'être humain utilisant la TEP n'ont de la même manière montré aucune modification de l'activité dans l'Acc. Les auteurs ont conclu que les effets de vigilance de la caféine ne font pas intervenir le système de la récompense [398]. Néanmoins, d'autres auteurs ont découvert que l'augmentation de la neurotransmission dopaminergique contribue en fait aux effets comportementaux de la caféine [399].

Une tolérance pour l'activité locomotrice stimulée par la caféine apparaît, sans tolérance croisée pour les psychostimulants autres que les méthylxanthines, à la différence de la tolérance pour les effets de diminution des taux de caféine sur la réponse opérante renforcée par la nourriture, qui se généralise aux psychostimulants méthylxanthines et aux autres [394].

Chez l'être humain, la caféine réduit la somnolence et la fatigue, et elle améliore le flux de pensées. Elle augmente modérément la fréquence cardiaque et la pression artérielle, stimule la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine, et provoque la diurèse. Les essences de café causent des diarrhées ; les tanins du thé entraînent une constipation. Des doses supérieures de caféine provoquent une nervosité, une anxiété, des trémulations, une insomnie, une tachycardie et des contractions ventriculaires prématurées. La caféine semble être un exemple de drogue qui produit une appétence ne dépendant pas de l'euphorie ni d'effets agréables de toute autre nature ; chez certaines personnes, la consommation se poursuit même lors d'une dysphorie de plus en plus présente [397].

Des doses toxiques de caféine causent une agitation, une sécheresse buccale, des dysesthésies, une myalgie, une agitation des jambes, des acouphènes, des dyskinésies oculaires, des scotomes, des nausées, des vomissements et une arythmie cardiaque [390,400-403]. Elles peuvent également induire des attaques de panique et accentuer les symptômes schizophrènes. De très fortes doses de caféine provoquent le délire, des crises convulsives et le coma. Les cas de décès sont rares, mais ont été rapportés chez des enfants et des adultes [404-411]. La dose létale chez l'adulte est généralement comprise entre 5 et 10 g, mais une toxicité grave peut résulter de l'ingestion de seulement 1 g. Les différents traitements consistent à faire vomir le patient s'il est pris en charge suffisamment tôt ; à administrer du charbon actif ; à réaliser une catharsis ; et à mettre en place des assistances ventilatoire, cardiaque et circulatoire. L'hémoperfusion sur résine est utilisée également, ainsi que des antiacides et de la ranitidine pour la gastrite. Les benzodiazépines peuvent être administrées pour la sédation et servent à traiter les crises convulsives lorsqu'elles sont associées à la phénytoïne ou au phénobarbital.

La concentration maximale sérique de la caféine survient après 30 à 60 min et sa demi-vie est de 3 à 7 h [390]. Deux de ses métabolites sont la théophylline et la théobromine. La caféine entraîne une tolérance et une dépendance physique. Les symptômes du sevrage sont notamment : céphalées, bâillements, somnolence, irritabilité, difficultés à se concentrer, dépression, diarrhées et nausées [390,412]. Dans une étude en double insu contre placebo, ces symptômes se sont même manifestés après une prise faible à modérée de caféine – 235 mg en moyenne par jour, ce qui correspond à 2,5 tasses de café [413]. Les céphalées peuvent être sévères et les symptômes sont parfois qualifiés de pseudo-grippaux. Le sevrage néonatal de la caféine cause une irritabilité, une agitation et des vomissements [414].

L'abus de « stimulants licites » contenant de la caféine, qui entraînent une escalade des doses jusqu'à atteindre 1 g par jour, a été décrit chez des consommateurs abusifs d'autres drogues et chez des personnes alcooliques [411,415]. Une femme d'âge moyen a consommé pour la première fois du No Doz® et du Vivarin® pendant des périodes où il ne lui était pas possible de s'approvisionner en cocaïne [415]. Des lavements au café ont provoqué le décès d'un fanatique de l'alimentation naturelle [409].

Bien qu'un cas de maladie cardiovasculaire associée à la caféine ait été déclaré [416], les preuves accumulées indiquent que la caféine ne présente pas de risque d'infarctus du myocarde, de maladie vasculaire périphérique, d'hypertension ou d'AVC [390,417,418]. Néanmoins, une étude portant sur des patients ambulatoires volontaires a révélé de légères augmentations de la pression artérielle (en moyenne de 6 mm Hg de pression systolique, et 5 mm Hg de pression diastolique) corrélées aux concentrations systémiques de caféine ; une augmentation de 2 à 4 mm Hg a persisté plusieurs heures après la prise. Une vérification épidémiologique a conclu que ces effets modérés pouvaient se traduire d'une population à l'autre par des facteurs de risque significatifs de maladie cardiaque et d'AVC [418a]. Le café augmente les taux sériques des deux cholestérols, HDL et LDL ; cet effet semble être indépendant de la caféine [419]. Dans une étude de cohorte basée sur une population, il est apparu que la caféine réduisait le risque de diabète sucré de type 2 [419a]. Chez les rongeurs, la caféine réduit les

lésions ischémiques, peut-être en régulant à la hausse les récepteurs de l'adénosine [420-422]. Dans une étude chez le rat, l'administration concomitante d'éthanol et de caféine (« caféinol ») a diminué le volume des infarcissements cérébraux ; l'éthanol seul a aggravé les lésions ischémiques, et la caféine seule n'a eu aucun effet [422a].

Une association présumée entre la caféine et le cancer pancréatique ou rénal a été réfutée par des études ultérieures [423]. La caféine à très haute dose est tératogène chez les mammifères, mais les quantités consommées dans les boissons ou les médicaments ne semblent pas contribuer à augmenter le risque de malformations fœtales ou de petit poids à la naissance. La caféine augmente le risque d'ostéoporose chez les personnes âgées [424].

Une étude cas-témoins a trouvé que la consommation de café réduisait le risque de développer la maladie de Parkinson [424]. Une étude de cohorte prospective a révélé la même association inverse entre la maladie de Parkinson et la consommation de caféine, que ce soit sous la forme de café ou de thé [426]. Il a été suggéré que les traits de personnalité prémorbide pourraient être un mécanisme possible, mais on a noté que les récepteurs $A_{2A}$ de l'adénosine modulent le système dopaminergique nigrostriatal et que les antagonistes de l'adénosine pourraient être utiles dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson [427]. L'étude prospective Nurses' Health a montré que la caféine réduit le risque de maladie de Parkinson chez les femmes qui ne prennent pas d'hormonothérapie substitutive post-ménopause, mais chez celles qui l'utilisent, ce risque augmente [427a].

Jusqu'à 75 % des femmes américaines enceintes consomment des boissons à base de caféine bien que depuis une vingtaine d'années, la FDA recommande aux femmes enceintes d'« éviter les boissons et les aliments contenant de la caféine » [428,429]. Des études cas-témoins ont montré que la caféine augmente le risque d'avortement spontané. Dans une étude, le risque était présent pendant le premier trimestre et ne touchait que les non-fumeurs [430] (la cigarette accélère l'élimination de la caféine). Dans une autre étude, le risque est survenu au second trimestre et touchait uniquement les femmes qui buvaient plus de six tasses de café par jour [431]. Selon une méta-analyse, les femmes qui consomment plus de 150 mg de caféine par jour présentent un risque accru d'avortement spontané (rapport des cotes 1,4) et de bébé ayant un petit poids à la naissance (rapports des cotes 1,5) [432]. Les animaux exposés à des doses modérées à élevées de caféine in utero ou dans les premiers temps de la vie post-natale ont un cerveau de poids inférieur aux autres bébés et présentent un déficit de l'apprentissage et de la mémoire [433].

## Références


1. Foltin RW, Fischman MW. Assessment of abuse liability of stimulant drugs in humans: a methodological survey. Drug Alcohol Dep 1991; 28:3.
2. Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001:215.
3. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. Clin Pharmacol Ther 1992; 51:642.
4. Treffert DA, Johanson D. Restricting amphetamines. JAMA 1981; 245:1336.
5. Hill H, Horita A. Inhibition of amphetamine hyperthermia by blockade of dopamine receptors in rabbits. J Pharm Pharmacol 1971; 23:715.
6. Berntman L, Carlsson C, Hagerdal M, Siesjo BK. Excessive increase in oxygen uptake and blood flow in the brain during amphetamine intoxication. Acta Physiol Scand 1976; 97:264.
7. Franklin KB. Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:993.
8. Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid drugs by psychostimulant drugs: a review. J Pain Sympt Management 1998; 16:245.
9. Gold LH, Geyer MA, Koob GF. Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. NIDA Res Monogr 1989; 94:146.
10. Pickens R, Harris WC. Self-administration of d-amphetamine by rats. Psychopharmacologia 1968; 12:158.
11. Piazza PV, Deminiere J-M, LeMoal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. Science 1989; 245:1511.
12. Sannerud CA, Brady JV, Griffiths RR. Self-injection in baboons of amphetamines and related designer drugs. NIDA Res Monogr 1989; 94:30.

13. Seiden LS, Kleven MS. Methamphetamine and related drugs: toxicity and resulting behavioral changes in response to pharmacological probes. NIDA Res Monogr 1989; 94:146.
14. Moghaddam B, Bunney BS. Differential effect of cocaine on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens: comparison to amphetamine. Synapse 1989; 4:156.
15. Lyness WH, Friedle NM, Moore KE. Increased self-administration of d-amphetamine after destruction of 5-hydroxydopamine neurons. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12:937.
16. Leccese AP, Lyness WH. The effects of putative 5-hydroxytryptamine receptor active agents on d-amphetamine median forebrain bundle lesions. 'Brain Res 1984; 303:153.
17. McMillen BA. CNS stimulants: two distinct mechanisms of action for amphetamine-like drugs. Trends Pharmacol Sci 1983; 4:429.
18. Schmitz Y, Lee CJ, Schmauss C, et al. Amphetamine distorts stimulation-dependent dopamine outflow: effects on D2 autoreceptors, transporters, and synaptic vesicle stores. J Neurosci 2001; 21:5916.
19. Anderson BB, Chen G, Gutman DA, et al. Dopamine levels of two classes of vesicles are differentially depleted by amphetamine. Brain Res 1998; 788:294.
20. Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. J Neurosci 1998; 18:1979.
21. Gatley SJ, Volkow ND, Gifford AN, et al. Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. Psychopharmacology 1999; 146:93.
22. Sulzer D, Chen T-K, Lau YY, et al. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. J Neurosci 1995; 15:4102.
23. Floor E, Meng L. Amphetamine releases dopamine from synaptic vesicles by dual mechanisms. Neurosci Lett 1996; 215:53.
24. Madras BK, Fahey MA, Bergman J, et al. Effects of cocaine and related drugs in non-human primates. 1.[3-H]Cocaine binding sites in caudate-putamen. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251:131.
25. Rockhold RW. Glutamatergic involvement in psychomotor stimulant action. Prog Drug Res 1998; 50:155.
26. Ricktand NM, Woods SC, Berger SP, Strakowski SM. D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis. Neurosci Biobehav Rev 2001; 25:427.
27. Bjijou Y, Stinus L, Le Moal M, Cador M. Evidence for selective involvement of dopamine D1 receptors of the ventral tegmental area in the behavioral sensitization induced by intra-ventral tegmental area injections of D-amphetamine. J Pharmacol Exp Ther 1996; 277:1177.
28. Vezina P. D1 dopamine receptor activation is necessary for the induction of sensitization by amphetamine in the ventral tegmental area. J Neurosci 1996; 16:241.
29. Cador M, Bjijou Y, Stinus L. Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. Neuroscience 1995; 65:385.
30. Wolf ME, Xue CJ. Amphetamine-induced glutamate efflux in the rat ventral tegmental area is prevented by MK-801, SCH 23390, and ibotenic acid lesions of the prefrontal cortex. J Neurochem 1999; 73:1529.
31. Jones S, Kornblum JL, Kauer JA. Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. J Neurosci 2000; 20:5575.
32. Flores C, Stewart J. Basic fibroblast growth factor as a mediator of the effects of glutamate in the development of long-lasting sensitization to stimulant drugs: studies in the rat. Psychopharmacology 2000; 151:152.
33. Xu M, Guo Y, Vorhees CV, Zhang J. Behavioral responses to cocaine and amphetamine administration in mice lacking the dopamine D1 receptor. Brain Res 2000; 852:198.
34. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. Psychopharma-cology 2000; 151:99.
35. Villemagne V, Yuan J, Wong DF, et al. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally used by humans: evidence from [11C]WIN-35, 428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. J Neurosci 1998; 18:419.
36. Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. Brain Res Rev 2001; 36:1.
37. Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR. Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. Brain Res 1984; 303:359.
38. Gawin FH, Ellinwood EH. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, treatment. N Engl J Med 1988; 318:1173.
39. Sonsalla PK, Nicklas WJ, Heikkila RE. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal toxicity. Science 1989; 243:398.
40. Iman SZ, el-Yazal J, Newport GD, et al. Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity: role of peroxynitrite and neuroprotective role of antioxidants and peroxynitrite decomposition catalysts. Ann N Y Acad Sci 2001; 939:366.
41. Itzhak Y, Gandia C, Huang PL, Ali SF. Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. J Pharmacol Exp Ther 1998; 284:1040.

42. Cadet JL, Sheng S, Ali R, et al. Attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice. J Neurochem 1994; 62:380.
43. Hirata H, Cadet JL. p53 knockout mice are protected against the long-term effects of methamphetamine on dopaminergic terminals and cell bodies. J Neurochem 1997; 69:780.
44. Lotharius J, O'Malley KL. Role of mitochondrial dysfunction and dopamine-dependent oxidative stress in amphetamine-induced toxicity. Ann Neurol 2001; 49:79.
45. Frost DO, Cadet J-L. Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuitry: a hypothesis. Brain Res Rev 2000; 34:103.
46. Anderson RJ, Reed WG, Hillis LD, et al. History, epidemiology, and medical complications of nasal inhaler abuse. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19:95.
47. Munroe RR, Drell HJ. Use of stimulants obtained from inhalers. JAMA 1937; 135:909.
48. Post JM. Drunk with power. Alcohol and drug abuse among the leadership elite. Washington Post National Weekly Edition, February 5, 1990:39.
49. Cohen S. Stimulant abuse in Sweden. In: Drug Dependence, no. 2, National Clearinghouse for Mental Health Information. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health, 1969:30.
50. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972:267.
51. Kalant OJ. The Amphetamines: Toxicity and Addiction, 2nd edition. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1973.
52. Scarpino V, Arrigo A, Benzi G, et al. Evaluation and prevalence of "doping" among Italian athletes. Lancet 1990; 336:1048.
53. Catlin DH, Hatton CK. Use and abuse of anabolic and other drugs for athletic enhancement. Adv Intern Med 1991; 36:399.
54. Smith LC. Collapse with death following the use of amphetamine sulfate. JAMA 1939; 113:1022.
55. Norman J, Shea JT. Acute hallucinosis as a complication of addiction to amphetamine sulfate. N Engl J Med 1945; 233:270.
56. Harvey JK, Todd CW, Howard JH. Fatality associated with Benzedrine ingestion. A case report. Delaware State M J 1949; 21:111.
57. Grinspoon L, Hedblom P. The Speed Culture: Amphetamine Use and Abuse in America. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975.
58. Nicholi AM. The nontherapeutic use of psychoactive drugs. N Engl J Med 1984; 16:241.
59. Kall KI, Olin RG. HIV status and changes in risk behavior among intravenous drug users in Stockholm 1987-1988. AIDS 1990; 4:153.
60. Bailey DN. Amphetamine detection during toxicology screening of a university medical center patient population. Clin Toxicol 1987; 25:399.
61. Jackson JG. Hazards of smokable methamphetamine. N Engl J Med 1989; 321:907.
61a. -Butterfield F: Across rural America, drug casts a grim shadow. NY Times January 4, 2004.
62. Jacobs A: The beast in the bathhouse. Crystal meth use by gay men threatens to re-ignite an epidemic.NY Times January 12, 2004.
63. National Institute on Drug Abuse. Epidemiologic trends in drug abuse. Community Epidemiologic Work Group, 1998. Vol I: Highlights and Executive Summary. Bethesda, MD: NIH, 1998.
64. National Institute on Drug Abuse. Epidemiologic trends in drug abuse. Community Epidemiologic Work Group, 1998. Vol II: Proceedings. Bethesda, MD: NIH, 1998.
65. Luna GC. Use and abuse of amphetamine-type stimulants in the United States of America. Pan Am J Public Health 2001; 9:114.
66. Nieves E. Drug labs in valley hideouts feed nation's habit. NY Times, May 13, 2001.
67. Weiss B, Laties VG. Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. Pharmacol Rev 1962; 14:1.
68. Tecce JJ, Cole JO. Amphetamine effects in man: paradoxical drowsiness and lowered electrical brain activity (CNV). Science 1974; 185:451.
69. Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphendiate in man. Clin Pharmacol Ther 1971; 12:245.
70. Cook CE, Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, et al. Plasma levels of methamphetamine after smoking methamphetamine hydrochloride. NIDA Res Monogr 1991; 105:578.
71. Kramer JC, Fischman VS, Littlefield DC. Amphetamine abuse: patterns and effects of high doses taken intravenously. JAMA 1967; 201:305.
72. Cox C, Smart RG. The nature and extent of speed use in North America. Can Med Assoc J 1970; 102:724.
73. Yui K, Goto K, Ikemoto S, et al. Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. Mol Psychiatr 1999; 4:512
74. Lundh H, Tunving K. An extrapyramidal choreiform syndrome caused by amphetamine addiction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44:728.
75. Rhee KJ, Albertson TE, Douglas JC. Choreoathetoid disorder associated with amphetamine-like drugs. Am J Emerg Med 1988; 6:131.
75a. See SJ, Tan EK: Severe amphetamine-induced bruxism: treatment with botulinum toxin. Acta Neurol Scand 2003; 107:161.
76. Bell DS. Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. Br J Psychiatry 1965; 111:701.
77. Angrist B, van Kammen DP. CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. Trends Neurosci 1984;7:388.
78. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991; 148:1301.
79. van Kammen D, Bunney WE, Docherty JP, et al. d-amphetamine-induced heterogeneous changes in psychotic behavior in schizophrenia. Am J Psychiatry 1982; 139:991.

80. Goldberg TE, Bigelow LB, Weinberger DR, et al. Cognitive and behavioral effects of the coadministration of dextroamphetamine and haloperidol in schizophrenia. Am J Psychiatry 1991; 178:78.
81. Zalis EG, Parmley LF. Fatal amphetamine poisoning. Arch Intern Med 1963; 112:822.
82. Espelin DE, Done AK. Amphetamine poisoning. N Engl J Med 1968; 278:1361.
83. Edison GR. Amphetamines. A dangerous illusion. Ann Intern Med 1971; 74:605.
84. Cohen S. Amphetamine abuse. JAMA 1975; 231:414.
85. Kojima T, Une I, Yashiki M, et al. A fatal methamphetamine poisoning associated with hyperpyrexia. Forensic Sci Int 1984; 24:87.
86. Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. J Emerg Med 1989; 7:157.
87. Chan P, Chen JH, Lee MH, et al. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:147.
87a. -Brown PL, Wise RA, Kiyatkin EA. Brain hyperthermia is induced by methamphetamine and exacerbated by social interaction. J Neurosci 2003; 23:3924.
88. Nestor TA, Tamamoto WI, Kam TH. Acute pulmonary oedema caused by crystalline methamphetamine. Lancet 1989; II:1277.
89. Karch SB, Stephens BG, Ho C-H. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. J Forensic Sci 1999; 44:359.
90. Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP. Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. Ann Intern Med 1977; 86:381.
91. Kasirsky G, Zaidi IH, Tansy MF. LD50 and pathologic effects of acute and chronic administration of methamphetamine HCl in rabbits. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1972; 3:215.
92. Zalis EG, Lundberg GD, Knutson RA. The pathophysiology of acute amphetamine poisoning with pathologic correlation. J Pharmacol Exp Ther 1967; 158:115.
93. Zalis EG, Kaplan G, Lundberg GD, Knutson RA. Acute lethality of the amphetamines in dogs and its antagonism with curare. Proc Soc Exp Biol Med 1965; 18:557.
94. Duarte Escalante O, Ellinwood EH. Central nervous system cytopathological changes in cats with chronic methedrine intoxication. Brain Res 1970; 21:151.
95. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Seizures associated with recreational drug abuse. Neurology 1989; 39:1037.
96. Chiang WK. Amphetamines. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:1091.
97. Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. West J Med 1999; 170:21.
98. Lemberger L, Witt EP, David J, Kopin IJ. The effects of haloperidol and chlorpromazine on amphetamine metabolism and amphetamine stereotype behavior in rat. J Pharmacol Exp Ther 1970; 174:428.
99. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. Heart 2000; 83:627.
100. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90:361.
101. Mendelson J, Jones RT, Upton R, Jacob P III. Methamphetamine and ethanol interactions in humans. Clin Pharm Ther 1995; 57:559.
102. Kantor HL, Emsellem HA, Hogg JE, Simon GL. Candida albicans meningitis in a parenteral drug abuser. South Med J 1984; 77:404.
103. Brooks GF, O'Donoghue JM, Rissing JP, et al. Eikenella corrodens, a recently recognized pathogen: infections in medical-surgical patients and in association with methylphenidate abuse. Medicine 1974; 53:325.
104. Seaman ME. Barotrauma related to inhalational drug abuse. J Emerg Med 1990; 8:141.
105. Jones AK, Jarvic DR, McDermid G, Proudfoot AT. Hepatocellular damage following amphetamine intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:435.
106. Carson P, Oldroyd K, Phadke K. Myocardial infarction due to amphetamine. BMJ 1987; 294:1525.
107. Packe GE, Garton MJ, Jennings K. Acute myocardial infarction caused by intravenous amphetamine abuse. Br Heart J 1990; 64:23.
108. Furst SR, Fallon SP, Reznik GN, Shah PK. Myocardial infarction after inhalation of methamphetamine. N Engl J Med 1990; 323:1147.
109. Waksman J, Taylor RN, Bodor GS, et al. Acute myocardial infarction associated with amphetamine use. Mayo Clin Proc 2001; 76:323.
110. Call TD, Hartneck J, Dickinson WA, et al. Acute cardiomyopathy secondary to intravenous amphetamine abuse. Ann Intern Med 1982; 97:559.
111. Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Hersdon PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. Am Heart J 1976; 91:792.
112. Poteliakhoff A, Roughton BC. Two cases of amphetamine poisoning. BMJ 1956; I:26.
113. Lloyd JTA, Walker DRH. Death after combined dexamphetamine and phenylzine. BMJ 1965; II:168.
114. Coroner's report. Amphetamine overdose kills boy. Pharmaceut J 1967; 198:172.
115. Kane FJ, Keeler MH, Reifler CB. Neurological crisis following methamphetamine. JAMA 1969; 210:556.
116. Goodman SJ, Becker DP. Intracranial hemorrhage associated with amphetamine abuse. JAMA 1970; 212:480.
117. Weiss SR, Raskind R, Morganstern NL, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage following use of methamphetamine ("speed"). Int Surg 1970; 53:123.
118. Margolis MT, Newton TH. Methamphetamine ("speed") arteritis. Neuroradiology 1971; 2:179.

119. Tibbetts JC, Hinck VC. Conservative management of a hematoma in the fourth ventricle. Surg Neurol 1973; 1:253.
120. Chynn KY. Acute subarachnoid hemorrhage. JAMA 1973; 233:55.
121. Hall CD, Blanton DE, Scatliff JH, Morris CE. Speed kills: fatality from the self administration of methamphetamine intravenously. South Med J 1973; 66:650.
122. Yatsu FM, Wesson DR, Smith DE. Amphetamine abuse. In: Richter RW, ed. Medical Aspects of Drug Abuse. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1975:50.
123. Olsen ER. Intracranial hemorrhage and amphetamine usage. Angiology 1977; 28:464.
124. Yarnell PR. "Speed" headache and hematoma. Headache 1977; 17:69.
125. Edwards K. Hemorrhagic complications of cerebral arteritis. Arch Neurol 1977; 34:549.
126. Kessler JT, Jortner BS, Adapon BD. Cerebral vasculitis in a drug abuser. J Clin Psychiatry 1978; 39:559.
127. LoVerme S. Complications of amphetamine abuse. In: Culebras A, ed. Clini-Pearls, vol 2, no. 8. Syracuse, NY: Creative Medical Publications, 1979:5.
128. Delaney P, Estes M. Intracranial hemorrhage with amphetamine abuse. Neurology 1980; 30:1125.
129. Gericke OL. Suicide by ingestion of amphetamine sulfate. JAMA 1980; 128:1125.
130. D'Souza T, Shraberg D. Intracranial hemorrhage associated with amphetamine use. Neurology 1981; 31:922.
131. Cahill DW, Knipp H, Mosser J. Intracranial hemorrhage with amphetamine abuse. Neurology 1981; 31:1058.
132. Shukla D. Intracranial hemorrhage associated with amphetamine use. Neurology 1982; 32:917.
133. Harrington H, Heller HA, Dawson D, et al. Intracerebral hemorrhage and oral amphetamine. Arch Neurol 1983; 40:503.
134. Yu YJ, Cooper DR, Wallenstein DE, Block B. Cerebral angiitis and intracerebral hemorrhage associated with methamphetamine abuse. J Neurosurg 1983; 58:109.
135. Lukes SA. Intracerebral hemorrhage from an arteriovenous malformation after amphetamine injection. Arch Neurol 1983; 40:60.
136. Matick H, Anderson D, Brumlik J. Cerebral vasculitis associated with oral amphetamine overdose. Arch Neurol 1983; 40:253.
137. Salanova V, Taubner R. Intracerebral hemorrhage and vasculitis secondary to amphetamine use. Postgrad Med J 1984; 60:429.
138. Imanse J, Vanneste J. Intraventricular hemorrhage following amphetamine abuse. Neurology 1990; 40:1318.
139. Delaney P. Intracranial hemorrhage associated with amphetamine use. Neurology 1981; 31:923.
140. Dinnen A. Cerebral hemorrhage due to stimulants. Med J Aust 1971; 2:101.
141. Lessing MP, Hyman NM. Intracranial haemorrhage caused by amphetamine abuse. J R Soc Med 1989; 82:766.
142. El-Omar MM, Ray K, Geary R. Intracerebral haemorrhage in a young adult: consider amphetamine abuse. Br J Clin Pract 1996; 50:115.
143. Conci F, D'Angelo V, Tampieri D, et al. Intracerebral hemorrhage and angiographic beading following amphetamine abuse. Ital J Neurol Sci 1988; 9:77.
144. Selmi F, Davies KG, Sharma RR, et al. Intracerebral hemorrhage due to amphetamine abuse: report of two cases with underlying arteriovenous malformations. Br J Neurosurg 1995; 9:9.
145. Goplen AK, Berg-Johnson J, Dullerud R. Fatal cerebral hemorrhage in young amphetamine addicts. Tidsskr Nor Laegeforen 1995; 115:832.
146. Chaudhuri C, Salahudeen AK. Massive intracerebral hemorrhage in an amphetamine addict. Am J Med Sci 1999; 317:350.
147. Buxton N, McConachie NA. Amphetamine abuse and intracranial hemorrhage. J R Soc Med 2000; 93:472.
148. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DGT. Intracerebral hemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. BMJ 2000; 320:132.
149. Shibata S, Mori K, Sekine I, Suyama H. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage associated with necrotizing angiitis due to methamphetamine abuse—an autopsy case. Neurol Med Chir Tokyo 1991; 31:45.
150. Davis GG, Swalwell CI. Acute aortic dissections and ruptured berry aneurysms associated with methamphetamine abuse. J Forensic Sci 1994; 39:1481.
151. Citron BP, Halpern M, McCarron M, et al. Necrotizing angiitis associated with drug abuse. N Engl J Med 1970; 283:1003.
152. Citron BP, Peters RL. Angiitis in drug abusers. N Engl J Med 1971; 284:112.
153. Gocke DJ, Christian CL. Angiitis in drug abusers. N Engl J Med 1971; 284:112.
154. Bostwick DG. Amphetamine induced cerebral vasculitis. Hum Pathol 1981; 12:1031.
155. Gautier J-C. L'angiopathie cérébrale moniliforme des toxicomanes. Signification physiopathologique. Rôle possible du spasm. Bull Nat Acad Med 1988; 172:87.
156. Rumbaugh CL, Bergeron RT, Fang HCH, McCormick R. Cerebral angiographic changes in the drug abuse patient. Radiology 1971; 101:335.
157. Rothrock JF, Rubenstein R, Lyden PD. Ischemic stroke associated with methamphetamine inhalation. Neurology 1988; 38:589.
158. Sachdeva K, Woodward KG. Caudal thalamic infarction following intranasal methamphetamine use. Neurology 1989; 39:305.
159. Rumbaugh CL, Bergeron T, Scanlon RL, et al. Cerebral vascular changes secondary to amphetamine abuse in the experimental animal. Radiology 1971; 101:345.

160. Rumbaugh CL, Fang HCH, Higgins RE, et al. Cerebral microvascular injury in experimental drug abuse. Invest Radiol 1976; 11:282.
160a. Hwang W, Ralph J, Marco E, et al. Incomplete Brown-Séquard syndrome after methamphetamine injection into the neck. Neurology 2003; 60:2015.
161. Stafford CR, Bogdanoff BM, Green L, Spector HB. Mononeuropathy multiplex as a complication of amphetamine angiitis. Neurology 1975; 25:570.
162. Rifkin SI. Amphetamine-induced angiitis leading to renal failure. South Med J 1977; 70:108.
163. Golden GS. Gilles de la Tourette's syndrome following amphetamine administration. Dev Med Child Neurol 1976; 16:76.
164. Pollack MA, Cohen NL, Friedhoff AJ. Gilles de la Tourette's syndrome: familial occurrence and precipitation by methylphenidate therapy. Arch Neurol 1977; 34:630.
165. Bonthala CM, West A. Pemoline induced chorea and Gilles de la Tourette's syndrome. Br J Psychiatry 1983; 143:300.
166. Allcott JV, Barnhart RA, Mooney LA. Acute lead poisoning in two users of illicit methamphetamine. JAMA 1987; 258:510.
167. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, et al. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. Nat Med 1996; 2:699.
168. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. Am J Psychol 2001; 158:377.
169. McCann UD, Wong DF, Yokoi F, et al. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [11C] WIN-35, 428. J Neurosci 1998; 18:841.
170. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. Am J Psychol 2001; 158:383.
171. Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, et al. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: a 1H-MRS study. Neurology 2000; 54:134.
172. Weinrieb RM, O'Brien CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:663.
173. Guilarte TR. Is methamphetamine abuse a risk factor in parkinsonism? Neurotoxicology 2001; 22:725.
173a. Moszczynska A, Fitzmaurice P, Ang L, et al. Why is Parkinsonism not a feature of human methamphetamine users? Brain 2004; 127:363.
174. Matera C, Warren WB, Moomjy M, et al. Prevalence of use of cocaine and other substances in an obstetrics population. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:797.
175. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. J Pediatr 1987; 11:571.
176. Eriksson M, Larsson G, Zetterstrom R. Amphetamine addiction and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60:253.
177. Dominguez R, Vila-Coro AA, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. Am J Dis Child 1991; 145:688.
178. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989; 115:770.
179. Plessinger MA. Prenatal exposure to amphetamines. Obst Gynecol Clin North Am 1998; 25:119.
180. Elliott RH, Rees GB. Amphetamine ingestion presenting as eclampsia. Can J Anaesth 1990; 37:130.
181. Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, et al. Amphetamine addiction during pregnancy: 14 year follow-up of growth and school performance. Acta Paediatr 1996; 85:204.
182. Hansen RL, Struthers JM, Gospe SMJ. Visual evoked potentials and visual processing in stimulant drug-exposed infants. Dev Med Child Neurol 1993; 35:798.
183. Smith LM, Chang ML, Yonekura ML, et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. Neurology 2001; 57:255.
184. Acuff-Smith K. Schilling MA, Fisher JE, et al. Stage-specific effects of perinatal d-methamphetamine exposure on behavioral and eye development in rats. Neurotoxicol Teratol 1996; 18:199.
185. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA: Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993; 32:639.
186. Dawirs RR, Teuchert-Noodt G. A novel pharmacologic concept in an animal model of psychosis. Acta Psychiatr Scand, Suppl 2001; 408:10.
187. Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA 1991; 265:196.
188. Mueller SM, Muller J, Asdell SM: Cerebral hemorrhage associated with propanolamine in combination with caffeine. Stroke 1984; 15:119–123.
189. Woolverton WL, Johanson CE, de la Garza R, et al. Behavioral and neurochemical evaluation of phenylpropanolamine. J Pharmacol Exp Ther 1986; 237:926.
190. Chait LD, Uhlenhuth EH, Johanson CE. Reinforcing and subjective effects of several anorectics in normal human volunteers. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:777.
191. Chait LD, Uhlenhuth EH, Johanson CE. The discriminative stimulus and subjective effects of phenylpropanolamine, mazindol, and d-amphetamine in humans. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:1665.
192. Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. JAMA 1984; 252:1898.
192a. Tinsley JA, Watkins DD. Over-the-counter stimulants: abuse and addiction. Mayo Clin Proc 1998; 73:977.

193. O'Connell MB, Pentel PR, Zimmerman CL. Individual variability in the blood pressure response to intravenous phenylpropanolamine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. Clin Pharmacol Ther 1989; 45:252.
194. Bernstein E, Diskant B. Phenylpropanolamine, a potentially hazardous drug. Ann Emerg Med 1982; 11:315.
195. Bale JF, Fountain MT, Shaddy R. Phenylpropanolamine associated CNS complications in children and adolescents. Am J Dis Child 1984; 138:683.
196. Waggoner WC. Phenylpropanolamine overdosage. Lancet 1983; II:1503.
197. Mueller SM. Neurologic complications of phenylpropanolamine use. Neurology 1983; 33:650.
198. Hyams JS, Leichtner AM, Breiner RG, et al. Pseudopheochromocytoma and cardiac arrest associated with phenylpropanolamine. JAMA 1985; 253: 1609.
199. LeCoz P, Woimant F, Rougemont D, et al. Angiopathies cérébrales bénignes et phenylpropanolamine. Rev Neurol 1988; 144:295.
200. Peterson RB, Vasquez LA. Phenylpropanolamine-induced arrhythmias. JAMA 1973; 233:324.
201. Woo OF, Benowitz NL, Baily FW, et al. Atrioventricular conduction block caused by phenylpropanolamine. JAMA 1985; 253:2646.
202. Norvenius G, Widerlov E, Lonnerholm G. Phenylpropanolamine and mental disturbances. Lancet 1979; II:1367.
203. Schaffer CB, Pauli MW. Psychotic reaction caused by proprietary oral diet agents. Am J Psychiatry 1980; 137:1256.
204. Cornelius JR, Soloff PH, Reynolds CF. Paranoia, homicidal behavior and seizures associated with phenylpropanolamine. Am J Psychiatry 1984; 141:120.
205. Mueller SM, Solow EB. Seizures associated with a new combination "pick-me-up" pill. Ann Neurol 1982; 11:322.
206. Howrie DL, Wokfson JM. Phenylpropanolamine-induced seizure. J Pediatr 1983; 102:143.
207. King J. Hypertension and cerebral hemorrhage from Trimolets ingestion. Med J Aust 1979; 2:258.
208. Lovejoy FH. Stroke and phenylpropanolamine. Pediatr Alert 1981; 12:45.
209. Mueller SM, Muller J, Asdell SM. Cerebral hemorrhage associated with phenylpropanolamine in combination with caffeine. Stroke 1984; 15:119.
210. Mesnard B, Ginn DR. Excessive phenylpropanolamine ingestion followed by subarachnoid hemorrhage. South Med J 1984; 77:939.
211. Stoessl AJ, Young GB, Feasby TE. Intracerebral hemorrhage and angiographic beading following ingestion of catecholaminergics. Stroke 1985; 16:734.
212. Kikta DG, Devereaux MW, Chandar K. Intracranial hemorrhages due to phenylpropanolamine. Stroke 1985; 16:510.
213. Fallis RJ, Fisher M. Cerebral vasculitis and hemorrhage associated with phenylpropanolamine. Neurology 1985; 35:405.
214. Kizer KW. Intracranial hemorrhage associated with overdose of decongestant containing phenylpropanolamine. Am J Emerg Med 1986; 2:180.
215. Kase CS, Foster TE, Reed JE, et al. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. Neurology 1987; 37:399.
216. Maertens P, Lum G, Williams JP, et al. Intracerebral hemorrhage and cerebral angiopathic changes in a suicidal phenylpropanolamine poisoning. South Med J 1987; 80:584.
217. Glick R, Hoying J, Cerullo L, Perlman S. Phenylpropanolamine: an over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Neurosurgery 1987; 20:969.
218. Forman HP, Levin S, Stewart B, et al. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of literature. Pediatrics 1989; 83:737.
219. Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. Neurology 1991; 41:1358.
220. Jick H, Aselton P, Hunter JR. Phenylpropanolamine and cerebral hemorrhage. Lancet 1984; 1071:345.
221. McDowell JR, LeBlanc HJ. Phenylpropanolamine and cerebral hemorrhage. West J Med 1985; 35:404.
222. Maher LM. Postpartum intracranial hemorrhage and phenylpropanolamine use. Neurology 1987; 37:1686.
223. Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. Am J Med 1990; 89:195.
223a.-Chung Y-T, Hung D-Z, Hsu C-P, et al. Intracerebral hemorrhage in a young woman with arteriovenous malformation after taking diet control pills containing phenylpropanolamine. A case report. Chung Hua I Hsuch Tas Chih (Taipei) 1998; 61:432.
224. Johnson DA, Etter HS, Reeves DM. Stroke and phenylpropanolamine use. Lancet 1983; 56: 970.
225. Traynelis VC, Brick JF. Phenylpropanolamine and vasospasm. Neurology 1986; 36:593.
226. Kerman WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343:1826.
227. Fleming GA. The FDA, regulation, and the risk of stroke. N Engl J Med 2000; 343:188.
228. Stolberg SG. FDA ban sought on chemical used for cold remedies. NY Times, October 20, 2000.
229. Mersfelder TL. Phenylpropanolamine and stroke: the study, the FDA ruling, the implications. Cleveland Clin J Med 2001; 68:213.
230. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, et al. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. Stroke 2003; 34:1667.
231. Brust JCM. Over-the-counter cold remedies and stroke. Stroke 2003; 34:1673.
231a.-Davis FT, Brewster ME. A fatality involving U4Euh, a cyclic derivative of phenylpropanolamine. J Forensic Sci 1988; 33:549.

231b.-Karch S. Aminorex banned. Forensic Drug Abuse Advisor (FDAA) 1994; 6:38.
232. Garcia-Albea E. Subarachnoid hemorrhage and nasal vasoconstrictor abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:875.
233. Mariani PJ. Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. Am J Emerg Med 1986; 4:141.
234. Pugh CR, Howie SM. Dependence on pseudoephedrine. Br J Psychiatry 1986; 149:789.
235. Lambert MT. Paranoid psychosis after abuse of proprietary cold remedies. Br J Psychiatry 1987; 151:548.
236. Whitehorse M, Duncan JM. Ephedrine psychosis rediscovered. Br J Psychiatry 1987; 150:258.
237. Loosmore S, Armstrong D. Do-Do abuse. Br J Psychiatry 1990; 157:278.
238. Bruno A, Nolte KB, Chapin J. Stroke associated with ephedrine use. Neurology 1993; 43:1313.
239. Wooten MR, Khangure MS, Murphy MJ. Intracerebral hemorrhage and vasculitis related to ephedrine abuse. Ann Neurol 1983; 13:337.
240. Loizou LA, Hamilton JG, Tsementzis SA. Intracranial hemorrhage in association with pseudoephedrine overdose. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45:471.
241. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med 2000; 343:1833.
242. Anon. Adverse events associated with ephedrine-containing products-Texas, December 1993-September 1995. JAMA 1996; 276:1711.
243. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a ma huang-containing drink. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:437.
244. Josefson D. Herbal stimulant causes U.S. deaths. BMJ 1996; 312:1378.
245. Zahn KA, Li RL, Purssell RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." J Emerg Med 1999; 17:289.
246. Zacks SM, Klein L, Tan CD, et al. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:485.
247. Vahedi K, Domigo V, Amerenco R, Bousser MG. Ischaemic stroke in a sportsman who consumed MaHuang extract and creatine monohydrate for body building. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:112.
248. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis. JAMA 2003; 289:1537.
248a.-Capwell RR. Ephedrine-induced mania from an herbal diet supplement. Am J Psychiatry 1995; 152:647.
248b.-Morganstern MD, Viscoli CM, Kernan WN, et al. Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke. Neurology 2003; 60:132.
248c.-Wolfe SM. Ephedra-scientific evidence versus money/politics. Science 2003; 300:437.
248d.-The ephadra ban is not enough. NY Times, January 5, 2004.
249. Mellar J, Hollister LE. Phenmetrazine: an obsolete problem drug. Clin Pharmacol Ther 1982; 32:671.
250. Corwin RL, Woolverton WL, Schuster CR, Johanson CE. Anorectics: effects on food intake and self-administration in rhesus monkeys. Alcohol Drug Res 1987; 7:351.
251. Hamer R, Phelp D. Inadvertent intra-arterial injection of phentermine. A complication of drug abuse. Ann Emerg Med 1981; 10:148.
252. Kokkinos J, Levine SR. Possible association of ischemic stroke with phentermine. Stroke 1993; 24:310.
253. Caplan J. Habituation to diethylpropion (Tenuate). Can Med Assoc J 1963; 88:943.
254. Cohen S. Diethylpropion (Tenuate): an infrequently abused anorectic. Psychosomatics 1977; 18:28.
255. Carney MWP. Diethylpropion and psychosis. Clin Neuropharmacol 1988; 11:183.
256. Rosse RB, Johri SK, Deutsch SI. Pupillary changes associated with the development of stimulant-induced mania: a case report. Clin Neuropharmacol 1997; 20:270.
257. Levin A. The non-medical use of fenfluramine by drug-dependent young South Africans. Postgrad Med J 1975; 51:186.
258. Kew MC, Hopp M, Rothberg A. Fatal heat stroke in a child taking appetite-suppressant drugs. S Afr Med J 1982; 62:905.
259. Wen PY, Feske S, Teoh SK. Cerebral hemorrhage in a patient taking fenfluramine and phentermine for obesity. Neurology 1987; 49:63.
260. Derby LE, Myers MW, Jick H. Use of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine and the risk of stroke. Br J Clin Pharmacol 1999; 47:565.
261. Schwitter J, Agosti R, Ott P, et al. Small infarctions of cochlear, retinal, and encephalic tissue in young women. Stroke 1992; 23:903.
262. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, et al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac valve regurgitation. N Engl J Med 1998; 339:719.
263. Bennett-Clarke CA, Leslie MJ, Lance RD, Rhoades RW. Fenfluramine depletes serotonin from the developing cortex and alters thalamocortical organization. Brain Res 1995; 702:255.
264. McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, Ricuarte GA. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine. A systematic review of the evidence. JAMA 1997; 278:666.
265. Volkow ND, Fowler JS, Gatley JS, et al. Comparable changes in synaptic dopamine induced by methylphenidate and cocaine in the baboon brain. Synapse 1999; 31:59.
266. Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects. A review. Pharm Biochem Behav 2001; 68:611.
267. Weiner AL. Emerging drugs of abuse in Connecticut. Conn Med 2000; 64:19.

268. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. Curr Opin Pediatr 2002; 14:219.
269. Garland EJ. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:573.
270. Massello W, Carpenter DA. A fatality due to intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin). J Forensic Sci 1999; 44:220.
271. Llana ME, Crismon ML. Methylphenidate: increased abuse or appropriate use? J Am Pharm Assoc 1999; 39:526.
272. Parran TV, Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse. Arch Intern Med 1991; 151:781.
273. Musser CJ, Ahmann FW, Mundt P, et al. Stimulant use and the potential for abuse in Wisconsin as reported by school administrators and longitudinally followed children. J Dev Behav Pediatr 1998; 19:187.
274. Raskind M, Bradford T. Methylphenidate (Ritalin) abuse and methadone maintenance. Dis Nerv Syst 1975; 36:9.
275. Lewman LV. Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. Hum Pathol 1972; 3:67.
276. Zemplenyi J, Colman MF. Deep neck abscesses secondary to methylphenidate (Ritalin) abuse. Head Neck Surg 1984; 6:858.
277. Wolf J, Fein A, Fehrenbacher L. Eosinophilic syndrome with methylphenidate abuse. Ann Intern Med 1978; 89:224.
278. Spensley J, Rockwell DA. Psychosis during methylphenidate abuse. N Engl J Med 1972; 286:880.
279. Hahn HH, Schweid AI, Beaty HN. Complications of injecting dissolved methylphenidate tablets. Arch Intern Med 1969; 123:656.
280. Extein I. Methylphenidate-induced choreoathetosis. Am J Psychiatry 1978; 135:252.
281. Chillar RK, Jackson AL. Reversible hemiplegia after presumed intracarotid injection of Ritalin. N Engl J Med 1981; 304:1305.
282. Atlee W. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers. JAMA 1972; 219:49.
283. Tse DT, Ober RR. Talc retinopathy. Am J Ophthalmol 1980; 90:624.
284. Mizutami T, Lewis R, Gonatas N. Medial medullary syndrome in a drug abuser. Arch Neurol 1980; 37:425.
285. Trugman JM. Cerebral arteritis and oral methylphenidate. Lancet 1988; I:584.
286. Holden C. Putting kids on drugs to fight drugs. Science 1999; 285:1007.
287. Briscoe JG, Curry SC, Gerkin RD, Ruiz RR. Pemoline-induced choreoathetosis and rhabdomyolysis. Med Toxicol 1988; 3:72.
288. McIntyre D. Psychosis due to nasal decongestant abuse. Br J Psychiatry 1976; 112:93.
289. White L, DiMiao VJM. Intravenous propylhexedrine and sudden death. N Engl J Med 1977; 297:1071.
290. Anderson R, Garza H, Garriott JC, DiMaio V. Intravenous propylhexedrine (Benzedrex) abuse and sudden death. Am J Med 1979; 67:15.
291. Croft CH, Firth BG, Hillis LP. Propylhexedrine-induced left ventricular dysfunction. Ann Intern Med 1982; 97:560.
292. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Intravenous epinephrine abuse. Am J Emerg Med 1987; 5:64.
293. Margaral LE, Sandborn GE, Donoso LA, Gander JR. Branch retinal artery occlusion after excessive use of nasal spray. Ann Ophthalmol 1985; 17:500.
294. Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C, et al. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:541.
295. Brenneisen R, Fisch HU, Koelbing U, et al. Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone. Br J Clin Pharmacol 1990; 30:825.
296. Yanagita T. Intravenous self-administration of cathinone and of 2-amino-(2,5-dimethyl-4-methyl)-phenylpropane in rhesus monkeys. Drug Alcohol Depend 1986; 17:135.
297. Kalix P. Khat, an amphetamine-like stimulant. J Psychoactive Drug 1994; 26:69.
298. Pantelis C, Hindler C, Taylor J. Use and abuse of khat: distribution, pharmacology, side effects and description of psychosis attributed to khat chewing. Psychol Med 1989; 19:657.
299. Yousef G, Huq Z, Lambert T. Khat chewing as a cause of psychosis. Br J Hosp Med 1995; 54:322.
300. Baird DA. A case of optic neuritis in a khat addict. East Afr Med J 1952; 29:325.
301. Roper JP. The presumed neurotoxic effects of Catha edulis–an exotic plant now available in the United Kingdom. Br J Ophthalmol 1986; 70:779.
302. Morrish PK, Nicolaou N, Brakkenberg P, Smith PEM. Leukoencephalopathy associated with khat misuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67:556.
303. Browne DL. Qat use in New York City. NIDA Res Monogr 1991; 105:464.
304. Griffiths P, Gossop M, Wickenden S, et al. A transcultural pattern of drug use: qat (khat) in the UK. Br J Psychiatry 1997; 170:281.
305. Giannini AJ, Castelanni S. A manic-like psychosis due to khat (Catha edulis). J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19:455.
306. Gough SP, Cookson IB. Khat-induced schizophreniform psychosis in UK. Lancet 1984; I:455.
307. Mayberry J, Morgan G, Perkin E. Khat-induced schizophreniform psychosis in UK. Lancet 1984; I:455.
308. Nencini P, Grassi M, Botan A, et al. Khat chewing spread to the Somali community in Rome. Drug Alcohol Depend 1989; 23:255.
309. Emerson TS, Cisek JE. Methcathinone ("cat"): a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. Ann Emerg Med 1993; 22:1897.
310. Glennon RA, Yousif M, Naiman N, et al. Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26:547.
311. Young R, Glennon RA. Cocaine-stimulus generalization to two new designer drugs: methcathinone and 4-methyl-aminorex. Pharmacol Biochem Behav 1993; 45:229.

312. Nichols DE, Oberlender R. Structure-activity relationships of MDMA-like substances. NIDA Res Monogr 1989; 94:1.
313. Jackson B, Reed A. Another abusable amphetamine. JAMA 1970; 211:830.
314. Weil A. The love drug. J Psychoact Drugs 1976; 8:335.
315. Climko RP, Roehrich H, Sweeney DR, Al-Rari J. Ecstasy: a review of MDMA and MDA. Int J Psychiatr Med 1986; 16:359.
316. Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? Am J Psychother 1986; 15:393.
317. Peroutka SJ. Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on an undergraduate campus. N Engl J Med 1987; 317:1542.
318. Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Self-administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by Rhesus monkeys. Drug Alcohol Depend 1986; 18:149.
319. Lamb RJ, Griffiths RR. Self-injection of d,1-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the baboon. Psychopharmacology 1987; 91:268.
320. Gold LH, Koob GF, Geyer MA. Stimulant and hallucinogenic behavioral profiles of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA) in rats. J Pharmacol Exp Ther 1988; 247:547.
321. Stone D, Stahl D, Hanson G, Gibb J. The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. Eur J Pharmacol 1986; 128:41.
322. Oberlender R, Nichols DE. (+)-N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine as a discriminative stimulus in studies of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-like behavioral activity. J Pharmacol Exp Ther 1990; 255:1098.
323. Siegel RK. MDMA. Nonmedical use and intoxication. J Psychoact Drugs 1986; 18:349.
324. Bost RO. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other amphetamine derivatives. J Forensic Sci 1988; 33:576.
325. Boja JW, Schechter MD. Behavioral effects of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA; "Eve"). Pharmacol Biochem Behav 1987; 28:153.
326. Doyen S. The many faces of ecstasy. Curr Opin Pediatr 2001; 13:170.
326a. Kovar K-A. Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens, and stimulants. Pharmacopsychiatry 1999: 31 (Suppl):69.
327. Christophersen AS. Amphetamine designer drugs-an overview and epidemiology. Toxicol Lett 2000; 112–13:127.
328. Butterfield F. Violence rises as club drug spreads out into the streets. NY Times, June 24, 2001.
329. Rome E. It's a rave new world: rave culture and illicit drug use in the young. Cleveland Clin J Med 2001; 68:541.
330. White JM, Bochner F, Irvine RJ. The agony of "Ecstasy." Med J Aust 1997; 166:117.
330a. Karch S. Nexus banned by DEA. Forensic Drug Abuse Advisor (FDAA) 1994; 6:12.
331. Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. Neuropsychopharmacology 1988; 1:273.
331a. Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, et al. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. Psychopharmacology 2002; 162:396.
332. Hegadoren KM, Baker GB, Baurin M. 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. Neurosci Biobehav Rev 1999; 23:539.
333. Brown C, Osterloh J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA ("Ecstasy"). JAMA 1987; 258:780.
334. Hayner GN, McKinney H. MDMA. The dark side of ecstasy. J Psychoact Drugs 1986; 18:341.
334a.-Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. Can Med Assoc J 2001; 165:917.
335. Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. "Eve" and "Ecstasy"–Garden of Eden or serpent? A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. JAMA 1987; 257:1615.
335a.-Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. Med J Aust 1997; 167:109.
336. Suarez RV, Riemorsma R. "Ecstasy" and sudden cardiac death. Am J Forensic Med Pathol 1988; 9:339.
337. Whitaker-Azmitia PM, Aronson TA. "Ecstasy" (MDMA)-induced panic. Am J Psychiatry 1989; 146:119.
338. Ramsey JD, Butcher MA, Murphy MF, et al. A new method to monitor drugs at dance venues. BMJ 2001; 323:603.
339. Shannon M. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). Pediatr Emerg Care 2000;16:377.
340. Ramcharan S, Munhorst PL, Otten JM, et al. Survival after massive ecstasy overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36:727.
341. Regenthal R, Kruger M, Rudolf K, et al. Survival after massive "ecstasy" (MDMA) ingestion. Intensive Care Med 1999; 25:640.
341a.-Zagnami PG, Albano C. Psychostimulants and epilepsy. Epilepsia 2002; 43 (Suppl 2):2.
341b.-Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K: Suicide attempt with high dose ecstasy. Anaeshetist 2003; 52:51.
342. Case Records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2001; 344:591.
343. Henry JA, Fallon JK, Kieman AT, et al. Low dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. Lancet 1998; 351:1784.
343a.-O'Connor A, Cluroe A, Couch R, et al. Death from hyponatremia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("ecstasy") use. N Z Med J 1999; 112:255.

343b.-Schifano F, Oyefeso A, Webb L, et al. Review of deaths related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000. BMJ 2003; 326:80.
344. Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, et al. MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. Am J Neuroradiol 2000; 21:1001.
345. McCann U, Slate SO, Ricuarte GA. Adverse reaction with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). Drug Saf 1996; 15:107.
346. Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, et al. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") abuse. Eur Neurol 1995; 35:173.
346a.-Manchada S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. Postgrad Med J 1993; 69:874.
346b.-McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Intracerebral hemorrhage and drug abuse in young adults. Br J Neurosurg 2000; 14:449.
346c.-Auer J, Berent R, Weber T, et al. Subarachnoid hemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. Neurol Sci 2002; 23:199.
346d.-Harries DP, DeSilva R. "Ecstasy" and intracerebral hemorrhage. Scott Med J 1992; 37:150.
346e.-Gledhill JA, Moore DF, Bell D, et al. Subarachnoid hemorrhage associated with MDMA abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56:1036.
346f. Hughes JC, McCabe M, Evans RJ. Intracranial hemorrhage associated with "ecstasy." Arch Emerg Med 1993; 10:372.
346g.-Vallée J-N, Crozier S, Guillevin R, et al. Acute basilar artery occlusion treated by thromboaspiration in a cocaine and ecstasy abuser. Neurology 2003; 61:839.
347. Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking ecstasy. N Engl J Med 1999; 340:1443.
347a.-Kuniyoshi SM, Jankovic J. MDMA and parkinsonism. N Engl J Med 2003; 349:96.
347b.-O'Suilleabhain P, Giller C. Rapidly progressive parkinsonism in a self-reported abuser of Ecstasy and other drugs. Mov Disord 2003; 18:1378.
347c.-Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidmitrious G, et al. Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy"). Science 2002; 297:2260.
347d.-Holden C. Paper on toxic party drug is pulled over vial mix-up. Science 2003; 301:1454.
347e.-Iravani MM, Jackson MJ, Juoppamaki M, et al: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) inhibits dyskinesia expression and normalizes motor activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primates. J Neurosci 2003; 23:9107.
348. Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H]paroxetine-labelled serotonin uptake sites. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:911.
349. Ricuarte GA, Forno LS, Wilson MA, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. JAMA 1988; 260:51.
350. Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. J Pharmacol Exp Ther 1986; 240:1.
351. Molliver ME, Mamounas LA, Wilson MA. Effects of neurotoxic amphetamines on serotonergic neurons: immunocytochemical studies. NIDA Res Monogr 1989; 94:270.
352. DeSouza EB, Battaglia G. Effects of MDMA and MDA on brain serotonin neurons: evidence from neurochemical and autoradiographic studies. NIDA Res Monogr 1989; 94:196.
353. Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, et al. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (I) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). J Neurosci 1995; 15:5476-5485.
354. Hazidimitriou G, McCann UD, Ricuarte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (I) 3,4-methylendioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. J Neurol 1999; 19:5096.
355. Reneman L, Booij J, deBruin K, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. Lancet 2001; 358:1864.
356. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, et al. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. Lancet 1998; 352:1433.
357. Kish SJ, Furukawa Y, Ang L, et al. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. Neurology 2000; 55:294.
357a.-Oliveri M, Calvo G. Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:1136.
358. Bolla KI, McCann UD, Ricuarte GA. Memory impairment in abstinent MDMD ("Ecstasy") users. Neurology 1998; 51:1532.
358a.-D'Esposito M. Serotonin neurotoxicity. Implications for cognitive neuroscience and neurology. Neurology 1998; 51:1529.
359. Zakzanis KK, Young DA. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users: a longitudinal investigation. Neurology 2001; 56:966.
360. Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). Psychopharmacology 1999; 141:30.
361. Parrott AC, Lees A, Garnham NJ, et al. Cognitive performance in recreational users of MDMA ("ecstasy"): evidence for memory deficits. J Psychopharmacol 1998; 12:79.
362. Morland J. Toxicity of drug abuse-amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use. Toxicol Lett 2000; 112-113:147.

362a.-Fox HC, McLean A, Tumer JJD, et al: Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug free MDMD ("Ecstasy") polydrug users. Psychopharmacology 2002; 162:203.

362b.-Parrott A: Cognitive deficits and cognitive normality in recreational cannabis and Ecstasy/MDMA users. Hum Psychopharmacol 2003; 18:89.

363. Gouzoulis-Mayfrank E, et al. Impaired cognitive performance in drug-free users of recreational ecstasy (MDMA). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:719.

363a.-McNeil DG. Research on Ecstasy is clouded by errors. NY Times, December 2, 2003.

363b.-Verbaten MN. Specific memory deficits in Ecstasy users? The results of a meta-analysis. Hum Psychopharmacol 2003; 18:281.

363c.-Kish SJ. What is the evidence that Ecstasy (MDMA) can cause Parkinson's disease? Mov Disord 2003; 18:1219.

364. DeBoer D, Bosman IJ, Hidvégi E, et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. Forensic Sci Int 2001; 121:47.

365. Jasinski DR, Kovacevic-Ristanovic R. Evaluation of the abuse liability of modafanil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. Clin Neuropharmacol 2000; 23:149.

366. Shopsin B, Kline NS. Monoamine oxidase inhibitors: potential for drug abuse. Biol Psychiatr 1976; 11:451.

367. Ben-Arie O, George GCW. A case of tranylcypromine (Parnate) addiction. Br J Psychiatry 1979; 135:273.

368. Griffin N, Draper RJ, Webb MGT. Addiction to tranylcypromine. BMJ 1981; 283:346.

369. Pitt B. Withdrawal symptoms after stopping phenelzine? BMJ 1974; 2:332.

370. LeGassicke J, Ashcrof GW, Eccelston D, et al. The clinical state, sleep, and amine metabolism of a tranylcypromine (Parnate) addict. Br J Psychiatry 1965; 111:357.

371. Vartzopoulos D, Krull F. Dependence on monoamine oxidase inhibitors in high dose. Br J Psychiatry 1991; 158:856.

372. Dilsaver SC. Heterocyclic antidepressant, monoamine oxidase inhibitor and neuroleptic withdrawal phenomena. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1990; 14:137.

373. Cohen MJ, Hanbury R, Stimmel B. Abuse of amitriptyline. JAMA 1978; 240:1372.

374. Cantor R. Methadone maintenance and amitriptyline. JAMA 1979; 241:2378.

375. Bialos D, Giller E, Jatlow P, et al. Recurrence of depression after long-term amitriptyline treatment. Am J Psychiatry 1982; 139:325.

376. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs-evidence for noradrenergic hyperactivity. Br J Psychiatry 1982; 141:377.

377. Siegfried K, Taeuber K. Pharmacodynamics of nomifensine: a review of studies in healthy subjects. J Clin Psychiatry 1984; 45:33.

378. Boning J, Fuchs G. Nomifensine and psychological dependence-a case report. Pharmacopsychiatry 1986; 19:386.

379. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function on panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:751.

380. Lader M, Bruce M. States of anxiety and their induction by drugs. Br J Clin Pharmacol 1986; 22:251.

381. Linden CH, Vellman WP, Rumrack B. Yohimbine: a new street drug. Ann Emerg Med 1985; 14:1002.

382. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. JAMA 1979; 241:1614.

383. Hung OL, Lewin NA, Howland MA. Herbal preparations. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:1221.

384. Plotnikoff GA, George J. Herbalism in Minnesota. Minn Med 1999; 82:13.

385. Takahashi M, Tokuyama S. Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1998; 20:77.

386. Cawte J. Psychoactive substances of the South Seas: betel, kava and pituri. Aust N Z J Psychiatry 1985; 19:83.

386a.Croucher R, Islam S. Socio-economic aspects of areca nut use. Addict Biol 2002; 7:139.

387. Suwanlert S. A study of Kratom eaters in Thailand. Bull Narc 1975; 27:21.

388. Jansen KLR, Prast CJ. Psychoactive properties of mitragynine (Kratom). J Psychoact Drugs 1988; 20:455.

389. Siegel RK. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. JAMA 1976; 236:473.

390. Undem BJ, Lichtenstein LM. Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001:733.

391. Graham DM. Caffeine–its identity, dietary sources, intake and biological effects. Nutr Rev 1978; 36:97.

392. Williams M, Jarvis MF. Adenosine antagonists as potential therapeutic agents. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29:433.

393. Katz JL, Prada JA, Goldberg SR. Effects of adenosine analogs alone and in combination with caffeine in the squirrel monkey. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29:429.

394. Holtzman SG, Finn IB. Tolerance to behavioral effects of caffeine in rats. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29:411.

395. Khakh BS, Kennedy C. Adenosine and ATP: progress in their receptors' structures and functions. Trends Pharmacol Sci 1998; 19:39.

396. Mumford GK, Holtzman SG. Quantitative differences in the discriminative stimulus effects of low and high doses of caffeine in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:857.
397. Griffiths RR, Woodson PP. Reinforcing properties of caffeine: studies in humans and laboratory animals. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29:419.
398. Service RF: Coffee cravers are not addicts. Science 1999; 284:244.
399. Holtzman SG. Discriminative effects of CGS 15943, a competitive adenosine receptor antagonist, have a dopamine component in monkeys. Eur J Pharmacol 1999; 376:7.
400. Myers MG. Effects of caffeine on blood pressure. Arch Intern Med 1988; 148:115.
401. Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. Chest 1988; 94:4.
402. Lutz EG. Restless legs, anxiety, and caffeinism. J Clin Psychiatry 1978; 39:693.
403. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:233.
404. Curatolo PW, Robertson D. The health consequences of caffeine. Ann Intern Med 1983; 98:641.
405. DiMaio VJM, Garriott JC. Lethal caffeine poisoning in a child. Forensic Sci Int 1974; 3:275.
406. Turner JE, Cravey RH. A fatal ingestion of caffeine. Clin Toxicol 1977; 10:341.
407. Sullivan JL. Caffeine poisoning in an infant. J Pediatr 1977; 90:1022.
408. Banner W, Czajka PA. Acute caffeine overdose in a neonate. Am J Dis Child 1980; 134:495.
409. Eisele JW, Reay DT. Deaths related to coffee enemas. JAMA 1980; 244:1608.
410. Zimmerman PM, Pulliam J, Schwengels J, MacDonald SE. Caffeine intoxication. A near fatality. Ann Emerg Med 1985; 14:1227.
411. Garriott JC, Simmons LM, Poklis A, Mackell MA. Five cases of fatal overdose from caffeine-containing "look-alike" drugs. J Anal Toxicol 1985; 9:141.
412. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, et al. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:611.
413. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. N Engl J Med 1992; 327:1110.
414. McGowan JD, Altman RE, Kanto WP. Neonatal withdrawal symptoms after chronic maternal ingestion of caffeine. South Med J 1988; 81:1092.
415. Russ NW, Sturgis ET, Malcolm RJ, Williams L. Abuse of caffeine in substance abusers. J Clin Psychiatry 1988; 49:457.
416. LaCroix AZ, Mead LA, Liang K-Y, et al. Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1986; 315:977.
417. Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. Coffee and cardiovascular disease. Observations from the Framingham Study. N Engl J Med 1974; 291:871.
418. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, et al. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. N Engl J Med 1990; 323:1026.
418a. James JE. Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? Lancet 1997; 349:279.
419. Fried RE, Levine DM, Kwiterovich PO, et al. The effect of filtered-coffee consumption on plasma lipid levels. Results of a randomized clinical trial. JAMA 1992; 267:811.
419a. van Dam RM, Feskens EJM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2002; 360:1477.
420. Rudolphi KA, Keil M, Fastbom J, Fredholm BB. Ischaemic damage in gerbil hippocampus is reduced following upregulation of adenosine (A1) receptors by caffeine treatment. Neurosci Lett 1989; 103:275.
421. Li H, Bruederlin B, Buchan AM. Chronic caffeine protects hippocampal CA1 cells from severe forebrain ischemia. Stroke 1991; 22:132.
422. Sutherland GR, Peeling J, Lesiuk HJ, et al. The effects of caffeine on ischemic neuronal injury as determined by magnetic resonance imaging and histopathology. Neuroscience 1991; 42:171.
422a. Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, et al. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke. Preclinical experience. Stroke 2003; 34:1246.
423. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. Cancer Epidemic Biomark Prevent 2001; 10:429.
424. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1990; 132:675.
425. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case-control study. Neurology 2000; 55:1350.
426. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. JAMA 2000; 283:2674.
427. Richardson PJ, Kase H, Jenner PG. Adenosine A2A receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:338.
427a. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. Neurology 2003; 60:790.
428. Nehlig A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. Neurosci Biobehav Rev 1999; 23:563.
429. Eskenazi B. Caffeine-filtering the facts. N Engl J Med 1999; 341:1688.
430. Cnattingíus S, Signorello LB, Annerén G, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. N Engl J Med 2000; 343:1839.
431. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, et al. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 341:1639.

432. Fernandez O, Sabhorwal M, Smiley T, et al. Moderate to heavy coffee consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. Reprod Toxicol 1998; 12:435.

433. Nehelig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. Neurotoxicol Teratol 1994; 16:531.

Chapitre 5

# Cocaïne

*Si tu es prête, tu verras qui est le plus fort, de la douce petite fille qui ne mange pas suffisamment ou du grand homme sauvage qui a de la cocaïne dans le corps.*
Sigmund Freud à sa fiancée Martha Bernays

*Je préfère vivre dix ans avec de la coca qu'un million de siècles sans.*
Le neurologue italien Paolo Mantegazza, 1859

*Si la coke est une dame, alors le crack est une p...*
Consommateur anonyme de la côte ouest des États-Unis

La cocaïne, le seul anesthésique local naturel, est également un stimulant du système nerveux central (SNC) [figure 5.1]. Sur le plan pharmacologique, il est semblable à l'amphétamine et aux psychostimulants *amphetamine-like* (voir le chapitre 4). Dans les années quatre-vingt, la cocaïne est passée au statut de drogue illicite la plus redoutée aux États-Unis, c'est pourquoi elle nécessite qu'un chapitre lui soit entièrement consacré.

## Pharmacologie et étude sur les animaux

### Effets aigus et autoadministration

Chez l'animal, la cocaïne produit un état d'alerte qui s'accompagne d'une augmentation de l'exploration, de la locomotion, du toilettage et du dressage sur les pattes arrière [1,2]. L'administration répétée conduit l'animal à effectuer des mouvements stéréotypés, et des crises convulsives surviennent à des doses précédemment sous le seuil (embrasement) [3,4]. Les propriétés anesthésiantes locales de la cocaïne pourraient contribuer aux crises convulsives ; un phénomène d'embrasement similaire est observé lors de l'utilisation d'autres anesthésiques locaux ne produisant aucun effet locomoteur ni stéréotypé [5,6]. L'embrasement à l'origine des crises convulsives et l'installation progressive de l'effet stéréotypé (et, chez l'être humain, la psychose progressive) sont des exemples de tolérance inverse. Les effets inducteurs de récompense aigus et cardiovasculaires de la cocaïne, en revanche, démontrent plus probablement la tolérance [7].

La cocaïne est très renforçante quelle que soit l'espèce étudiée, que ce soit par des tests de préférence de place conditionnée, d'autostimulation ou d'autoadministration [2]. Comme pour l'amphétamine, les animaux s'auto-injectent la cocaïne même lorsqu'ils reçoivent des chocs électriques, et de préférence à la nourriture ou à l'eau, ou jusqu'à la mort [2,8,9]. Au cours d'une expérience, les rats s'autoadministrant de l'héroïne ont établi un mode de consommation stable avec une augmentation graduelle des doses et le maintien du toilettage, du poids corporel et d'un


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

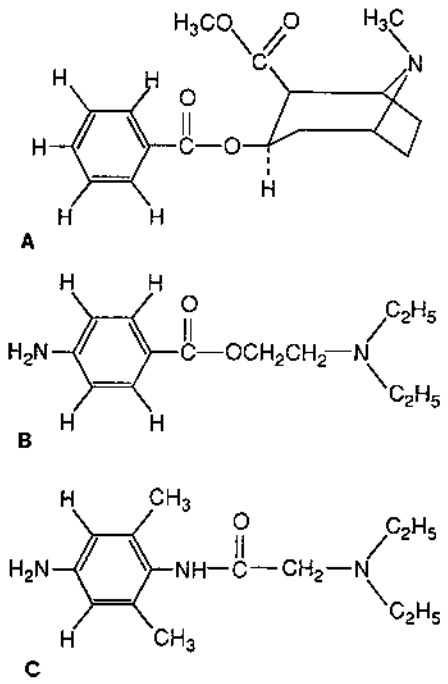



**Figure 5.1.** Cocaïne (a), procaïne (b) et lidocaïne (c).

bon état de santé général ; par comparaison, les rats qui s'autoadministraient de la cocaïne avaient une consommation anarchique et excessive, et avaient tendance à arrêter de se toiletter et à perdre du poids, tandis que leur état de santé se détériorait. Après 30 j, le taux de mortalité chez les animaux sous héroïne était de 36 % alors qu'il était de 90 % chez les animaux exposés à la cocaïne [10]. D'autres expériences, qui présentent un intérêt particulier pour le mode de consommation de l'être humain, ont montré que lorsque les animaux ont un accès restreint à quelques heures quotidiennes, le mode d'administration des autoinjections se stabilise ; au contraire, dès que l'accès devient illimité, cette stabilité disparaît et la drogue est prise de façon anarchique et excessive, conduisant à la mort de l'animal [11].

Les études d'autoadministration de ce type comportent un facteur confondant les effets directs de la cocaïne, qui produisent une réponse accrue indépendante du renforcement. En outre, la courbe dose-réponse de l'autoadministration de cocaïne se présente souvent sous la forme d'un U inversé : à doses élevées, les effets directs de la cocaïne *diminuent* le taux de réponse [2]. La difficulté à distinguer les effets stimulants directs de la cocaïne du renforcement véritable peut être contournée en mesurant le point de rupture du programme de renforcement progressif plutôt que le taux de réponse [12]. Dans l'une de ces études, des singes ont répondu jusqu'à 12 800 fois pour chaque dose de 0,48 mg/kg de cocaïne.

## Effets sur les systèmes de neurotransmission et de transduction des signaux

### Dopamine et cocaïne

1. Au niveau des synapses, la cocaïne agit principalement en bloquant la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, via des sites de liaison à la cocaïne sur les transporteurs de recapture des bioamines [14,15] (des ADN complémentaires des transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques sensibles à la cocaïne ont été clonés et il est intéressant de noter qu'ils présentent des ressemblances avec le transporteur de l'acide γ-aminobutyrique [GABA] [16,18]). De plus, la cocaïne libère – comme le méthylphénidate et contrairement à l'amphétamine – la dopamine contenue dans des vésicules de stockage [19]. La cocaïne agit sur trois systèmes dopaminergiques majeurs : la voie mésolimbique (de l'aire tegmentale ventrale [ATV] au noyau accumbens [Acc] et aux autres aires limbiques), la voie mésocorticale (de l'ATV au cortex préfrontal médian [*medial prefrontal cortex,* mPFC] et au cortex orbitofrontal) et la voie nigrostriatale. Des études réalisées chez l'animal et chez l'être humain montrent que la voie mésolimbique intervient dans le circuit de la récompense induite par la drogue (euphorie chez l'être humain, augmentation de l'activité locomotrice chez les animaux), les souvenirs liés à la drogue et les réponses conditionnées. La voie mésocorticale est impli-

quée dans la prise compulsive de drogue et la perte de contrôle inhibiteur. La voie nigrostriatale intervient dans l'installation de l'accoutumance et la stéréotypie [20,24].

2. Dans les études de stimulus discriminant (SD), les animaux ayant appris à distinguer la cocaïne du sérum physiologique dans le but d'obtenir une récompense généralisent à d'autres stimulants qui partagent les mêmes effets dopaminergiques (amphétamine, méthamphétamine, diéthylpropion, phenmétrazine, phentermine, cathinone et méthylphénidate), mais pas aux stimulants qui ne présentent pas ces effets (fenfluramine, strychnine) [25,26]. Une substitution se produit avec les agonistes sélectifs des récepteurs dopaminergiques $D_1$, $D_2$ et $D_3$, et ces effets sont bloqués par les antagonistes sélectifs des récepteurs $D_1$, $D_2$ et $D_3$ [20]. Les inhibiteurs des récepteurs α-adrénergiques et β-adrénergiques et les inhibiteurs des récepteurs acétylcholinergiques et sérotoninergiques ne modifient pas le SD de la cocaïne [26]. Confirmant la ressemblance pharmacologique plus forte de la cocaïne avec le méthylphénidate qu'avec l'amphétamine (voir le chapitre 4), la réserpine, qui vide les vésicules de stockage de leur dopamine, bloque le SD de la cocaïne mais pas celui de l'amphétamine [2] ; inversement, l'α-méthyltyrosine (AMT), qui diminue la quantité de dopamine récemment formée, bloque le SD de l'amphétamine mais pas de la cocaïne [23]. Certaines études de SD suggèrent que la dopamine ne peut expliquer à elle seule la totalité des effets de la cocaïne. Dans une étude, la procaïne, mais pas la lidocaïne, se substituait partiellement à la cocaïne [27], alors qu'une autre étude montrait qu'il s'agissait de la lidocaïne [28].
3. Le rat s'auto-injecte l'apomorphine et le piribédil, deux agonistes du récepteur dopaminergique $D_2$, et le singe s'autoadministre ces agents mais pas la nisoxetine, un inhibiteur de la recapture noradrénergique [30,31]. Le pouvoir élevé de la cocaïne et des drogues associées observé dans les études d'autoadministration est corrélé à leur aptitude à inhiber la liaison du [$^3$H]mazindol aux sites de transport de la dopamine situés dans le striatum du rat [32], ainsi qu'à la libération de dopamine extracellulaire dans l'Acc [33]. Les inhibiteurs des récepteurs dopaminergiques (chlorpromazine, perphénazine, sulpiride, α-flupentixol) modifient l'autoadministration de cocaïne chez l'animal [2], contrairement aux inhibiteurs α- et β-adrénergiques [31]. Chez le singe rhésus, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques $D_1$ ou $D_2$ diminuent l'efficacité renforçante de la cocaïne base fumée [34]. Chez le singe écureuil abstinent après une période d'autoadministration intraveineuse chronique de cocaïne, la rechute après une dose d'amorce de cocaïne est facilitée par un agoniste dopaminergique $D_2$ et inhibée par un antagoniste $D_2$ [35] (il est également intéressant de voir qu'un agoniste $D_1$ et un antagoniste $D_1$ ont tous deux inhibé la rechute).
4. Les récepteurs $D_3$ de la dopamine se colocalisent avec les récepteurs $D_1$ dans l'Acc, et chez la souris, un agoniste partiel sélectif $D_3$ a diminué le comportement conditionné par des indices associé à la cocaïne sans modifier les effets inconditionnés de la cocaïne elle-même et sans entraîner de récompense propre [36]. Étant un agoniste partiel, la drogue a une affinité élevée pour le récepteur mais une faible activité intrinsèque, et la dopamine agit en tant qu'antagoniste du récepteur en présence de cocaïne [37].
5. Les études faisant intervenir l'autoadministration intracrânienne démontrent que la cocaïne a des effets maximaux après l'injection dans le mPFC. L'injection locale de sulpiride, un antagoniste de la dopamine, bloque ces effets ; en revanche, ils ne sont pas bloqués par les inhibiteurs des récepteurs α- et β-adrénergiques ni cholinergiques [38,39]. Bien que des études antérieures décrivent des effets négatifs, la cocaïne est également autoadministrée dans l'Acc [40]. Des auteurs ont suggéré que le cortex préfrontal serait à l'origine des effets de la cocaïne, et que l'Acc permettrait leur maintien [2].

L'administration systémique entraîne l'augmentation des taux de dopamine extracellulaire dans l'Acc et leur diminution dans le mPFC [41]. Dans ce dernier, la dopamine a un effet inhibiteur sur les taux de dopamine dans l'Acc ainsi que sur l'activité locomotrice [42].

6. Chez le rat, des lésions de l'Acc causées par la 6-hydroxydopamine (qui détruit de façon sélective les terminaisons nerveuses dopaminergiques) diminuent l'autoadministration de cocaïne mais pas de nourriture ni d'eau, et n'affectent en aucune manière la portion descendante de la courbe dose-réponse (qui reflète les effets réducteurs de réponse directe de la cocaïne) [43]. Des lésions du pallidum ventral (recevant des projections de l'Acc) et de l'ATV perturbent également l'autoadministration de cocaïne [44,45]. Chez le rat, des lésions du mPFC causées par la 6-hydroxydopamine augmentent l'activité locomotrice induite par la cocaïne. Une explication possible de ce phénomène est que la dopamine du mPFC inhibe normalement l'influx glutamatergique excitateur vers l'Acc ; la perte de cette inhibition augmenterait la neurotransmission dopaminergique dans l'Acc [46]. Cependant, ce mécanisme ne permettrait pas d'expliquer pourquoi la cocaïne est autoadministrée dans le mPFC.
7. Les propriétés inductrices de récompense de la cocaïne font intervenir les récepteurs dopaminergiques $D_1$ et $D_2$, mais l'importance relative de chacun d'eux reste inconnue (voir le chapitre 2). Bien que les agonistes des récepteurs $D_1$ et $D_2$ soient autoadministrés par les animaux et se substituent de manière fiable à la cocaïne dans les tests de SD, leurs effets sont opposés au niveau de l'« amorçage » de la cocaïne ou de la réapparition du comportement de recherche de la cocaïne déclenché par des stimulus environnementaux associés à la drogue ou à des doses faibles de la drogue elle-même. Une étude chez les rongeurs a montré que les agonistes $D_2$ de la dopamine induisent leur propre amorçage et accentuent l'amorçage induit par la cocaïne ; les agonistes $D_1$ n'induisent pas d'amorçage et évitent le comportement de recherche de la cocaïne induit par la cocaïne [47]. Chez les rats qui s'autoadministrent la cocaïne par voie intraveineuse, les agonistes des récepteurs $D_2$, lorsqu'ils sont utilisés pour se substituer à la cocaïne, préservent la réponse, contrairement aux agonistes des récepteurs $D_1$ [48]. Chez la souris et le singe, les agonistes et les antagonistes des récepteurs $D_1$ ont entraîné des résultats étonnamment différents selon les conditions expérimentales ; les effets dopaminergiques $D_1$ étaient évidents au niveau de l'action de la cocaïne sur l'activité locomotrice, ils l'étaient un peu moins au niveau des effets sur le stimulus discriminant et moins encore au niveau des effets sur la réponse opérante [49]. D'un autre côté, une sensibilisation apparaît chez l'animal après plusieurs jours d'abstinence mais pas lorsque l'intervalle est plus court, et la sensibilisation dans ce modèle est corrélée dans le temps avec les augmentations durables des récepteurs $D_1$ dans l'Acc, mais pas des récepteurs $D_2$ [50].
8. Lors de l'administration de cocaïne, les neuroadaptations sont évidentes au sein des neurones récepteurs de la dopamine dans l'Acc et le striatum, et pendant le sevrage de la cocaïne, des neuroadaptations sont observées dans les neurones dopaminergiques de l'ATV. Le striatum est organisé en deux compartiments. Les striosomes, tout d'abord, reçoivent des afférences du cortex limbique et projettent vers la substance noire ; la matrice, enfin, reçoit des afférences des cortex sensitif, moteur et associatif et projette vers le pallidum [51]. Lorsque la cocaïne est administrée suivant un schéma qui entraîne l'expression des antigènes apparentés à fos (FRA) dans les neurones striataux recevant un influx dopaminergique, la sensibilisation (mise en évidence par l'augmentation de l'activité locomotrice) s'accompagne d'un déplacement des FRA d'un mode majoritairement de type matrice vers une organisation en striosomes [52]. Chez le rat, lors de l'administration systémique chronique de cocaïne (qui

produit une tolérance à l'hyperactivité induite par la cocaïne), les autorécepteurs dopaminergiques des neurones dopaminergiques de l'ATV deviennent hypersensibles et entraînent une diminution de la décharge neuronale [53]. Lors du sevrage de la cocaïne, le nombre de transporteurs dopaminergiques et les flux de dopamine dans l'écorce de l'Acc (mais pas dans les terminaisons nerveuses dopaminergiques) augmentent temporairement, puis diminuent de manière durable [52,54,55]. Chez l'être humain, les adaptations des neurones dopaminergiques apparaissent dans les études utilisant l'imagerie, qui montrent une diminution de la recapture de la cocaïne et une diminution de la réponse dopaminergique dans le cerveau d'utilisateurs de cocaïne désintoxiqués [56,57].

9. Comme le méthylphénidate (et contrairement à l'amphétamine), la cocaïne ne cause aucun dommage morphologique aux terminaisons nerveuses dopaminergiques [19]. Chez le rat, cependant, la cocaïne vide le cortex frontal et l'hypothalamus de leur dopamine et réduit la tyrosine hydroxylase dans le striatum [58,59]. Certains chercheurs attribuent ces baisses à l'hypersensibilité des autorécepteurs $D_2$ dopaminergiques inhibiteurs [60]. Les récepteurs de la dopamine sont hypersensibles chez les animaux soumis à une administration chronique de cocaïne, et si les autorécepteurs dopaminergiques inhibiteurs étaient plus hypersensibles que les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, l'effet net obtenu serait la diminution de la neurotransmission dopaminergique au niveau du mPFC et de l'Acc.

## Glutamate et cocaïne

1. La stimulation des récepteurs glutamatergiques augmente la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV. Dans une étude sur la souris, l'activité locomotrice induite par la cocaïne a été bloquée par la dizocilpine, un antagoniste du récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate [61]. Dans une autre étude, un antagoniste du récepteur du glutamate a bloqué l'installation mais pas l'expression de la sensibilisation à la cocaïne [62]. Dans d'autres études, des agonistes du récepteur glutamatergique ont empêché l'installation et l'expression de la sensibilisation à la cocaïne [63,64]. Chez la souris, la cocaïne et le stress ont sensibilisé la réponse au glutamate des neurones dopaminergiques de l'ATV jusqu'à une durée de 1 semaine [65]. Ces observations sont confortées par l'attribution de l'augmentation de la réponse locomotrice induite par la cocaïne chez les animaux ayant des lésions dopaminergiques sélectives dans le mPFC à la désinhibition des neurones glutamatergiques dans le mPFC, qui reçoit des projections dopaminergiques inhibitrices directes de l'ATV. Ces neurones glutamatergiques projettent vers de nombreuses structures, y compris l'Acc, dans lesquelles ils facilitent la neurotransmission dopaminergique en provenance des neurones de l'ATV [46].
2. Une dose unique de cocaïne accentue la transmission glutamatergique dans l'ATV pendant plusieurs jours. Le mécanisme n'est pas seulement l'augmentation de la libération du glutamate dans les synapses ; les effets post-synaptiques sont identiques à ceux associés à la potentialisation à long terme (PLT) dans l'hippocampe (voir le chapitre 2). C'est-à-dire que la cocaïne, par des mécanismes encore mal connus, active de manière indirecte les récepteurs AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) du glutamate sur les neurones dopaminergiques de l'ATV, et déclenche toute une chaîne d'événements qui finit par produire une augmentation de l'efficacité synaptique de type PLT [66,67].
3. Comme pour d'autres drogues renforçantes, l'exposition chronique à la cocaïne induit l'expression durable du facteur de transcription ΔFosB dans l'Acc, et cette expression est corrélée à une augmentation significative de la réponse locomotrice lorsque l'animal reçoit de la cocaïne [68]. Parmi ces divers effets, ΔFosB modifie génétiquement la composition des récepteurs AMPA du glutamate, réduisant de ce

fait la sensibilité au glutamate des neurones épineux GABAergiques projetant dans l'Acc. On estime que l'inhibition de ces neurones GABAergiques de l'Acc est une étape décisive dans le circuit de la récompense, et l'expression de ΔFosB, en influençant de cette manière la neurotransmission glutamatergique, augmente la réponse des animaux aux effets inducteurs de récompense et activateurs de la locomotion de la cocaïne [68-70].

4. Chez le rat, la réalisation d'une extinction (une forme d'apprentissage inhibiteur qui fait progressivement disparaître le comportement de recherche de la cocaïne du fait de l'absence de l'activation par la cocaïne du système de la récompense) induit des augmentations des sous-unités GluR1 et GluR2/3 des récepteurs AMPA dans l'Acc. La surexpression par voie virale de GluR1 et GluR2 dans les neurones de l'Acc facilite l'extinction du comportement de recherche de la cocaïne [71].
5. L'administration aiguë et chronique de cocaïne modifie également la composition des sous-unités des récepteurs du glutamate AMPA, NMDA et métabotropiques dans d'autres zones, y compris dans l'ATV et le mPFC [72,73].
6. La reprise de l'autoadministration de cocaïne chez l'animal et le retour de l'appétence chez l'être humain peuvent être déclenchés par un stress émotionnel, l'environnement social, des indices visuels ou une petite quantité de la drogue elle-même. Bien que la stimulation électrique du circuit de la récompense dans le faisceau médian du télencéphale (FMT) induise la récompense, elle ne permet pas de provoquer la reprise chez des animaux au préalable exposés à la cocaïne. En revanche, l'électrostimulation de l'hippocampe chez ces animaux a fait disparaître le comportement de recherche de la cocaïne, une réponse dépendant des projections glutamatergiques vers l'ATV en provenance de l'hippocampe. La stimulation de l'une ou l'autre zone contribue à augmenter la décharge des cellules dopaminergiques de l'ATV et à augmenter la libération de dopamine dans l'Acc, mais la libération de dopamine après la stimulation de l'hippocampe dure considérablement plus longtemps (30 min) qu'après la stimulation du FMT (moins de 5 s). Même si l'autostimulation électrique de l'hippocampe est beaucoup moins renforçante que l'autostimulation du FMT, elle semble déclencher les mémoires qui font partie intégrante de l'appétence, transmettant les informations vers l'ATV via ses influx glutamatergiques [74,75].
7. Chez l'animal, la dizocilpine et la phencydiline, antagonistes du récepteur NMDA du glutamate, empêchent l'apparition des crises épileptiques et des stéréotypies provoquées par la cocaïne [76].

### Opiacés et cocaïne

1. Chez l'animal, la naloxone, qui bloque les récepteurs opiacés μ et δ, réduit les effets inducteurs de récompense de la cocaïne sur l'autostimulation électrique ainsi que ceux de l'autoadministration de cocaïne [77].
2. Chez la souris, la cocaïne augmente fortement l'analgésie induite par la morphine [78], et elle bloque, chez le rat, l'apparition d'une tolérance à l'analgésie de la morphine [79].
3. Contrairement aux agonistes des récepteurs opiacés μ et δ, les agonistes des récepteurs κ – y compris le peptide opiacé endogène dynorphine – ne sont pas renforçants. En fait, l'agonisme des récepteurs κ semble contrer la sensibilisation à la cocaïne [80]. Dans les cas d'administration chronique de cocaïne, le nombre de récepteurs κ au sein de l'Acc augmente, et l'expression du gène codant pour la dynorphine ainsi que l'immunoréactivité de cette dernière sont plus élevées. L'administration intraveineuse d'agonistes du récepteur κ inhibe la neurotransmission glutamatergique dans l'ATV, réduisant ainsi la décharge des cellules dopaminergiques dans l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc. Ceci entraîne un blocage de la sensibilisation comportementale. Les agonistes des récepteurs κ ne bloquent pas les effets activateurs de la locomotion d'une compétition aiguë par la cocaïne. Les agonistes des

récepteurs κ administrés directement dans l'Acc bloquent de manière identique la sensibilisation, mais lorsqu'ils sont administrés dans le mPFC, ils accroissent la sensibilisation et augmentent les taux de dopamine dans l'Acc. L'une des explications proposées pour ce phénomène est que, comme avec les lésions du mPFC induites par la 6-hydroxydopamine, les agonistes des récepteurs κ diminuent la décharge dopaminergique dans le mPFC et provoquent la désinhibition de l'influx glutamatergique dans l'Acc [81]

4. Chez le rat, le sevrage d'une administration chronique de cocaïne a entraîné l'expression du récepteur opiacé μ sur un mode biphasique, avec une régulation à la hausse suivie d'une régulation à la baisse [82].

## Sérotonine et cocaïne

1. La cocaïne a une affinité plus importante pour le transporteur de la sérotonine que pour celui de la dopamine, mais les agonistes purement sérotoninergiques ne sont pas autoadministrés par les animaux et ne font pas l'objet d'une consommation abusive chez l'être humain. On ignore encore le rôle de la sérotonine dans le processus de la récompense induite par la cocaïne. Une partie du problème repose dans la diversité des récepteurs sérotoninergiques (au moins au nombre de 14) [83]. Chez les animaux présentant des lésions du système sérotoninergique causées par la dihydroxytryptamine, le renforcement de la cocaïne est plus élevé (tel qu'il est mis en évidence par un point de rupture plus élevé pour l'autoadministration de cocaïne) [84]. En outre, des souris KO (*knock-out*) dépourvues du récepteur $5HT_{1B}$ répondent à la cocaïne d'une façon ressemblant à celle de souris sauvages ayant déjà été sensibilisées à la drogue, et elles présentent des taux accrus de facteurs de transcription ΔFosB dans l'Acc [85,86]. D'un autre côté, il est apparu dans des études de discrimination qu'un agoniste du récepteur $5HT_{1B}$ se substituait partiellement à la cocaïne et potentialisait les effets inducteurs de récompense de la cocaïne administrée par la voie intraveineuse [85,87]. Un mécanisme suggéré pour cet effet est que les récepteurs $5HT_{1B}$ inhibent les terminaisons GABAergiques sur les neurones dopaminergiques de l'ATV ; les agonistes des récepteurs $5HT_{1B}$ contribueraient ainsi indirectement à l'augmentation de la décharge de ces neurones dopaminergiques de l'ATV [88]. Un mécanisme a été proposé pour ces résultats paradoxaux obtenus sur les souris KO dépourvues du récepteur $5HT_{1B}$ – une augmentation du renforcement de la cocaïne : les effets du KO conduisent à la mise en œuvre de processus compensatoires au cours du développement [85]. Contre toute attente, bien que ces souris s'autoadministrent la cocaïne, elles ne présentent aucune préférence de place conditionnée pour les stimulus associés à la cocaïne [89].
2. Chez le rat, un agoniste sélectif du récepteur $5HT_{1A}$ amplifie l'apparition de la sensibilisation à la cocaïne. Le mécanisme avancé pour ce phénomène est que la stimulation des autorécepteurs $5HT_{1A}$ sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal du tronc cérébral entraîne leur inhibition ; on pense que ces neurones envoient des projections inhibitrices en direction de l'ATV, et qu'ainsi leur inhibition provoquerait la désinhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV [90].
3. Chez l'animal, le renforcement de la cocaïne est intensifié par un agoniste des récepteurs $5HT_2$ et il est atténué par un antagoniste des récepteurs $5HT_2$ [91]. Chez des rats recevant de la cocaïne, un agoniste du récepteur $5HT_{2A}$ a augmenté la libération de dopamine dans l'Acc [92].
4. Chez le rat, la sensibilisation à la cocaïne est bloquée par l'ondansétron, un antagoniste du récepteur $5HT_3$ [93].
5. Chez le rat, l'injection d'un antagoniste des $5HT_4$ dans l'écorce de l'Acc a atténué l'activité locomotrice induite par la cocaïne [94].

## GABA et cocaïne

1. La sensibilisation à la cocaïne est associée à une diminution du nombre et de la fonction des récepteurs $GABA_A$ dans le stria-

tum [95], bien que d'autres études aient révélé de façon inattendue une diminution de la libération du GABA dans le striatum [96] (la diminution de la libération d'un neurotransmetteur devrait entraîner une régulation à la hausse, et non à la baisse, des récepteurs). Une administration chronique de cocaïne réduit la fonction des récepteurs $GABA_B$ et augmente la libération de GABA dans le septum [97]. Ces résultats quelque peu paradoxaux sont peut-être liés aux différentes réserves de neurotransmetteurs dans les terminaisons des neurones GABAergiques ou aux autorécepteurs GABA [96].

2. Chez les souris KO dépourvues de la sous-unité β3 du récepteur $GABA_A$, la stimulation locomotrice consécutive à l'utilisation aiguë de cocaïne était plus importante chez les souris –/– que chez les souris +/+, tandis que les réponses comportementales à l'administration chronique de cocaïne étaient plus importantes chez les souris +/+ que –/– [98].
3. Chez le rat, le baclofène, un agoniste du récepteur $GABA_B$, a diminué l'autoadministration de cocaïne [99,100].

### Cocaïne et acétylcholine

1. L'Acc contient des interneurones cholinergiques, et l'autoadministration de cocaïne accroît les taux d'acétylcholine (ACh) dans l'Acc [101].
2. Chez le rat, des injections de scopolamine dans le mPFC ont augmenté l'activité locomotrice ; cependant, lorsque les animaux étudiés recevaient de la cocaïne en injection systémique, la scopolamine intra-mPFC diminuait l'activité locomotrice. On ignore de quelle façon exacte la neurotransmission cholinergique muscarinique régule les réponses induites par la cocaïne [102].
3. Les souris KO en récepteur cholinergique muscarinique $M_5$ perdent la préférence de place conditionnée pour la cocaïne et la tendance à l'autoadministration disparaît [103,103a].

### Cocaïne et noradrénaline

La cocaïne bloque la recapture de la noradrénaline, ce qui explique la plupart de ses effets sur la circulation périphérique et cérébrale mais, comme avec les agonistes sérotoninergiques, les agonistes adrénergiques purs ne sont pas autoadministrés par les animaux ni consommés de façon abusive par l'être humain. Les souris KO déficientes en transporteurs de la noradrénaline répondent néanmoins à l'administration de cocaïne par une augmentation de la locomotion, qui s'accompagne d'une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques de type $D_2/D_3$ [104].

### Cocaïne et cannabinoïdes

Chez le rat, un agoniste du récepteur $CB_1$ a provoqué la réapparition du comportement de recherche de la cocaïne après de longues périodes de sevrage, et un antagoniste du récepteur $CB_1$ a empêché la rechute déclenchée par une nouvelle exposition à des indices associés à la cocaïne ou à la cocaïne elle-même (mais pas la rechute déclenchée par un stress) [105].

### Cocaïne et DARPP-32

1. Lorsque la phosphoprotéine 32 régulée par la dopamine et l'AMP cyclique (*dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein-32* [DARPP-32]) est phosphorylée au niveau de la thréonine-34 par la protéine kinase A (PKA), elle inhibe la protéine phosphatase-1 (PP-1), ce qui a pour effet de maintenir la phosphorylation de nombreuses cibles protéiniques de la PP-1 (y compris des canaux ioniques et des facteurs de transcription). La stimulation des récepteurs dopaminergiques de type $D_1$ active la PKA, conduisant à la phosphorylation et à l'activation de la DARPP-32. Le retrait des groupes phosphate de la DARPP-32 au niveau de la thréonine-34 par d'autres phosphatases bloque l'inhibition de la PP-1 par la DARPP-32 et neutralise les effets de la PKA. Les souris dépourvues du gène de la DARPP-32 ont des réponses comportementales accrues à l'administration chronique de cocaïne, indiquant que la voie récepteur dopaminergique $D_1$-PKA-DARPP-32 exercerait un rétrocontrôle homéostatique négatif sur les effets comportementaux de la cocaïne [106,107].

2. La kinase 5 cycline-dépendante (CDK5), limitée au cerveau, intervient dans le neurodéveloppement. Étant une cible du facteur de transcription ΔFosB, sa concentration est plus élevée dans le striatum de rats soumis à une administration chronique de cocaïne. La CDK5 phosphoryle la DARPP-32 au niveau de la thréonine-75 ; elle empêche ainsi sa phosphorylation au niveau de la thréonine-34 et bloque l'action de la PKA. Le résultat est identique chez les individus KO en DARPP-32, c'est-à-dire une potentialisation des effets comportementaux induits par l'utilisation chronique de cocaïne. Ces observations apportent des éléments supplémentaires prouvant que la voie PKA-DARPP-32 exerce un rétrocontrôle négatif sur les effets de la cocaïne chronique et suggèrent que la stimulation de la production de CDK5 par le ΔFosB pourrait être impliquée dans la sensibilisation à la cocaïne [108].

### Cocaïne et CART

La concentration d'un peptide appelé CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) dans le striatum, l'amygdale, l'Acc et d'autres zones du cerveau augmente après l'administration de cocaïne. On ne connaît pas encore totalement le rôle du peptide CART au niveau de l'action des drogues psychostimulantes, mais il semble qu'il s'agisse d'un neuromodulateur colocalisé avec le GABA sur les terminaisons nerveuses [109,110].

### Cocaïne et facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales

La perfusion du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF) dans l'ATV de souris bloque les effets inducteurs de récompense de la cocaïne, et la perfusion d'un anticorps anti-GDNF dans l'ATV amplifie les réponses à la cocaïne. L'administration chronique de cocaïne réduit les taux d'une protéine kinase qui transmet la signalisation par le GNDF, indiquant que la diminution de la signalisation par le GNDF dans l'ATV induite par la cocaïne contribuerait à la sensibilisation [111].

### Cocaïne et glucocorticoïdes

Chez le singe rhésus, l'autoadministration de cocaïne entraîne une augmentation de cortisol et d'ACTH (hormone adrénocorticotrophique) dépendante de la dose [112]. Chez le rat, la privation de cocaïne produit une augmentation de la libération du facteur de libération de la corticotropine (CRF) [113]. Chez cet animal, un stress (frappe du pied intermittente) rétablit le comportement de recherche de la cocaïne après une longue période d'abstinence [114]. L'administration intracérébroventriculaire d'un antagoniste du récepteur du CRF empêche ce rétablissement [115]. Chez des rats groupés par paires – de telle sorte qu'un rat s'autoadministre de manière active la cocaïne (administration contingente) tandis que l'autre la reçoit de manière passive (administration non contingente) – les taux de corticostérone plasmatique étaient supérieurs chez l'individu soumis à une administration contingente de cocaïne [116].

### Cocaïne et protéines structurelles

Comme d'autres drogues, la cocaïne induit l'expression des gènes à réponse précoce (IEG) tels que les gènes c-*fos* et *junB*, qui codent pour les facteurs de transcription. Un IEG induit par la cocaïne code pour l'Arc, une protéine du cytosquelette présente dans le noyau et les dendrites des neurones du striatum. Il est intéressant de noter que la cocaïne et l'amphétamine produisent des modes d'expression différents de l'Arc dans le striosome/la matrice, ce qui reflète peut-être les différences de leurs effets sur le comportement [117].

### Cocaïne et oxyde nitrique

La perfusion d'un inhibiteur de la NO synthase dans l'ATV bloque l'apparition d'une sensibilisation comportementale à la cocaïne.

## Pharmacocinétique

Quelle que soit la voie d'administration de la cocaïne, sa demi-vie est d'environ 40 à 60 min ; elle est détectable dans l'urine jusqu'à 36 h après l'administration [119]. La cocaïne est métabolisée par le foie et les cho-

linestérases plasmatiques principalement en benzoylecgonine et en ecgonine méthyl ester, avec de petites quantités d'ecgonine, de norcocaïne et d'autres produits hydroxylés [120]. La benzoylecgonine est elle-même un stimulant puissant du SNC et persiste dans le cerveau longtemps après l'élimination de la cocaïne. On la détecte généralement dans le plasma jusqu'à 2 ou 3 j après l'administration, mais elle a pu être retrouvée après 3 semaines chez de gros consommateurs [121]. Le fœtus, le nourrisson, l'homme âgé, la femme enceinte et le patient souffrant de maladie hépatique présentent des taux faibles de cholinestérase plasmatique et sont sensibles aux petites doses de cocaïne, tout comme le sont les personnes atteintes d'un déficit congénital en cholinestérase [122].

La benzoylecgonine et d'autres métabolites peuvent être détectés dans les cheveux et les ongles alors que les analyses de sang et d'urine ne permettent plus d'obtenir des résultats exploitables [123-125]. L'utilisation de cette technique confirme que les déclarations faites par les utilisateurs de cocaïne sont largement inférieures à la consommation réelle [126].

## Contexte historique et épidémiologie

La cocaïne est issue d'un arbuste sud-américain nommé *Erythroxylon coca*, dont les indiens d'Amérique du Sud mâchent les feuilles depuis des siècles [2] (une étude très originale a même été réalisée sur les cheveux de huit momies chiliennes datant de 2000 à 1500 avant J.C. : elles étaient toutes positives pour la benzoylecgonine [127]). Pour les Incas, l'arbre à coca était un don du dieu Soleil, et son utilisation était limitée aux prêtres et à la classe dirigeante. Après le passage des conquistadors espagnols au xvi$^{e}$ siècle, la consommation de coca a dans un premier temps été interdite pour idolâtrie, mais elle fut plus tard encouragée, lorsqu'il fut constaté qu'elle permettait aux esclaves incas de travailler plus dur. À cette époque, comme c'est encore le cas aujourd'hui, les feuilles étaient mâchées avec de la chaux ou des cendres pour augmenter la libération de cocaïne.

Ce n'est qu'après la découverte de Niemann en 1855, qui parvint à isoler la cocaïne des feuilles de coca, que celle-ci devint populaire en Europe ; ceci s'explique peut-être par le fait que jusqu'alors, le transport entre l'Amérique du Sud et l'Europe faisait dépérir la plante, qui ne poussait que difficilement sous le climat européen. Le vin Mariani, un vin à la coca élaboré par Angelo Mariani, était très apprécié en Europe et aux États-Unis ; ses adeptes comptaient le président William McKinley, Thomas Edison et le tsar de Russie, et Mariani reçut une médaille de reconnaissance du pape. En 1866, John Pemberton, de l'État américain de Géorgie, inventa le Coca-Cola, à l'origine un élixir contenant à la fois de la cocaïne et de la caféine et proposé en tant que remède contre les céphalées et comme boisson stimulante [128]. L'alcool fut retiré de sa composition en 1888, puis ce fut au tour de la cocaïne en 1906 (l'année de l'adoption du Pure Food and Drug Act, qui réglementait notamment les opiacés et certaines autres drogues, comme la cocaïne).

En 1884, Sigmund Freud publiait *Über Coca*, dans lequel il décrivait la cocaïne comme « un stimulant beaucoup plus puissant et beaucoup moins dangereux que l'alcool » [129]. Dans cet article, mais également dans des articles ultérieurs, Freud recommande la cocaïne pour ses propriétés stimulantes et aphrodisiaques, et pour le traitement des troubles digestifs, de la cachexie, de l'asthme, ainsi que pour l'addiction à l'éthanol et à la morphine. Ce n'est pas Freud mais son collègue Karl Koller qui réussit à mettre au point une formulation de cocaïne utilisée comme anesthésique local, ce qui fut rapidement reconnu comme sa seule indication médicale [130] (c'est sous la forme d'un anesthésique que la cocaïne retint l'attention d'Arthur Conan Doyle ; Sherlock Holmes était bien connu pour sa consommation récréative de cocaïne). Entre-temps, Freud traita l'addiction à la morphine de son ami Ernst Fleischl avec de la cocaïne, et ne parvint qu'à faire de lui un cocaïnomane [131] (par une approche inverse, le chirurgien William Halsted traita sa propre addiction à la

cocaïne par la morphine et devint morphinomane [132]). Dès 1886, le chimiste viennois Erlenmeyer déclarait que la cocaïne était « le troisième fléau de l'humanité », après l'éthanol et la morphine [130].

Un commerce international de coca se développa pendant les trente premières années du xx$^{e}$ siècle ; les principaux exportateurs étaient le Pérou, la Bolivie, Java et Formose, et les principaux consommateurs étaient l'Amérique du Nord et l'Europe. Entre 1911 et 1912, la Convention de la Haye établit la première réglementation internationale régissant la production et la vente d'opium, de morphine, d'héroïne et de cocaïne. En 1914, les États-Unis remplirent leurs obligations en votant le Harrison Narcotic Act, qui interdisait l'utilisation de cocaïne dans les spécialités pharmaceutiques et prévoyait un contrôle strict de son importation, de sa fabrication et de son utilisation en médecine [133].

Des années vingt aux années soixante, aux États-Unis, l'utilisation récréative de cocaïne était limitée à certaines populations : les jazzmen, les acteurs et l'« avant-garde culturelle ». Son coût élevé empêchait sa diffusion et en faisait une drogue réservée aux élites. Au début des années soixante-dix, la prévalence de l'utilisation de cocaïne connut une augmentation constante qui se poursuivit durant les deux décennies qui suivirent. Le nombre d'Américains ayant essayé au moins une fois la cocaïne passa de 5,4 millions en 1974 à 21,6 millions en 1982, parmi lesquels 20 % des élèves de terminale et 28 % des jeunes de 18 à 25 ans [134]. Une estimation indiquait que si l'industrie de la cocaïne participait au Dow Jones, elle se placerait à la 7$^{e}$ place, entre Gulf Oil et la Ford Motor Company, avec 27 milliards de dollars US de revenu brut [135].

L'apparition en 1985 d'un dérivé de la cocaïne fabriqué dans un but commercial (le « crack ») a amplifié l'épidémie, dont la propagation s'est accompagnée d'actes de violence et de délinquance dans les villes américaines, un phénomène qui n'était pas sans rappeler la prohibition des années vingt. Aux États-Unis, à partir de 1988, on comptait 5000 nouveaux utilisateurs de cocaïne par jour, 6 millions de consommateurs réguliers et près de 1 million d'utilisateurs « compulsifs » [136].

Des estimations du nombre de décès liés à la cocaïne ont été faites en se basant sur des chiffres fournis par le Centre national des statistiques en santé (National Center for Health Statistics [NCHS]), qui dépend du CDC (Center for Disease Control) et qui contrôle les certificats de décès, et par le réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network), qui contrôle les services d'urgence hospitaliers ainsi que les cabinets des médecins conseils et des médecins légistes. Pendant 6 ans, entre 1983 et 1988, le NCHS indique que le nombre de décès liés à la cocaïne a été multiplié par 5, passant de 218 à 1179, et DAWN indique une multiplication par 6, de 314 à 1952 décès. Au total, 79 % des décès constatés par le NCHS et 69 % des décès du DAWN étaient attribués à l'intoxication ; les autres cas étaient le fait d'un accident ou d'une maladie [137]. Une analyse de cas médicolégaux dans les États d'Arizona, d'Utah, de Virginie et du Michigan ainsi que dans les villes de New York et de San Diego révélait un taux de mortalité encore plus élevé que les estimations fédérales [138-144] ; par exemple, sur 151 décès par intoxication à la cocaïne rapportés en 1986 par le médecin conseil de la ville de New York, seuls sept avaient été portés à la connaissance du NCHS [141].

Comme pour toutes les autres drogues (y compris l'éthanol et le tabac), le coût et la disponibilité du produit sont des facteurs déterminants de l'utilisation. Une étude réalisée chez des vétérans atteints de schizophrénie a révélé que l'utilisation de cocaïne (et les symptômes psychiatriques) augmentait au début de chaque mois [145]. Une autre étude a montré que le nombre des décès aux États-Unis augmentait pendant la première semaine de chaque mois et que les décès liés à l'abus des drogues en général contribuaient à cette hausse [146]. Pour les auteurs de ces rapports, le détournement des pensions d'invalidité ou d'autres types d'aides financières explique cette tendance.

En 1986, un tiers des homicides commis sur des hommes à Manhattan étaient en rela-

tion avec la drogue [147]. En 1987, à New York, plus de 40 % des condamnations pour crime concernaient une violation des lois sur les drogues, et une étude menée en 1988 par le National Institute of Justice dans dix grandes villes américaines révèle que 50 à 75 % de toutes les personnes arrêtées prenaient des drogues illicites (à l'exception du cannabis) [148,149]. Pendant l'année 1989, à Atlanta, dans l'État de Géorgie, 40 % des 224 victimes d'homicide soumises à des analyses sanguines présentaient des métabolites de la cocaïne [150]. À Memphis, 46 décès liés à la cocaïne sur 84 étaient des homicides, et des métabolites de la cocaïne ont été retrouvés chez 17 % de toutes les victimes d'homicide [151].

La violence est liée à l'abus de drogues de trois manières différentes [152]. La *violence pharmacologique* est un comportement violent causé par les drogues elles-mêmes. La *violence économicocompulsive* se rapporte aux crimes violents commis dans le but d'obtenir de la drogue. La *violence systémique*, enfin, est la violence intrinsèque au mode de vie et aux méthodes de « travail » des trafiquants de drogue. Alors que la violence liée à l'éthanol est principalement d'origine pharmacologique, la violence liée à la cocaïne est, quant à elle, presque exclusivement de type systémique [153]. Un cas fréquemment rencontré dans les hôpitaux publics est celui des adolescents « livreurs » de cocaïne qui présentent des blessures par balle au niveau des jambes ou de la colonne vertébrale. Il arrive parfois que leur moelle épinière soit délibérément sectionnée.

De 1984 à 1987, un quart des conducteurs de la ville de New York âgés de 16 à 45 ans et décédés lors d'un accident de la route avaient de la cocaïne ou un métabolite de la cocaïne dans le sang ou les urines [154].

La consommation de cocaïne aux États-Unis a augmenté malgré des sommes considérables dépensées pour éradiquer la culture de la coca en Amérique du Sud, interdire la drogue aux frontières avec les États-Unis et faire appliquer les lois au niveau local. Pendant les années quatre-vingt-dix, le gouvernement fédéral américain a dépensé près de 10 milliards de dollars dans sa « Guerre contre la drogue » (*War on Drugs*), dont 4 milliards ont été alloués aux actions de justice criminelle et plus de 2 milliards aux programmes d'interdiction de la drogue aux frontières [155] (un point culminant de ce dernier aspect a été le kidnapping par les militaires puis l'extradition du chef d'État du Panamá pour trafic de drogues – un événement apparemment sans précédent dans l'histoire).

En Amérique du Sud, environ 6,5 millions de kilomètres carrés seraient adaptés à la culture de la coca. Au plus fort de l'épidémie de crack, cependant, moins de 2000 $km^2$ étaient utilisés dans ce but [149]. À partir des années quatre-vingt-dix, avec l'augmentation de la pression militaire contre les centres de distribution situés à Medellin, en Colombie, et les zones de culture au Pérou et en Bolivie, la distribution s'est déplacée vers la ville colombienne de Cali et les zones de culture et de distribution se sont étendues à d'autres pays sud-américains, notamment le Venezuela, le Brésil, l'Équateur, l'Uruguay et le Suriname [156]. *Erythroxylon coca* pousse également abondamment au Mexique, aux Antilles et en Indonésie [157]. Concernant l'interdiction de la drogue aux frontières, il est facile de faire rentrer la cocaïne dans un pays (à la différence de grosses quantités de cannabis), et les bénéfices considérables réalisés constituent des éléments moteurs majeurs. En 1991, 1 kg de cocaïne achetée en Colombie pour 1200 USD était vendu aux États-Unis à un prix de gros approximatif de 20 000 USD ; après sa transformation en « crack », sa valeur au détail (à raison de 5 USD par flacon) était d'à peu près trois fois cette somme [158].

Aux États-Unis, l'utilisation occasionnelle de cocaïne, estimée par l'enquête National Household Survey, et la consommation dans les lycées, estimée par l'enquête HighSchool Senior Survey, étaient à leur apogée au milieu des années quatre-vingt [159,160]. Le facteur majeur de la baisse de la consommation qui a suivi semble être une diminution de la demande – le résultat de l'éducation et du changement des mentalités, y compris le déclin prévisible du phénomène de « mode » – plutôt que la diminution de l'offre [161]. En effet, bien que les prises de possession du gouvernement fédéral américain dans le but

de contrôler les drogues ciblent l'interdiction de la drogue aux frontières, la cocaïne a continué d'être disponible en abondance et à un prix très bas pendant toute la durée de la « Guerre contre la drogue », et l'utilisation compulsive, en particulier dans les centres-villes – dans une population constituée par les pauvres, les sans-abri, les jeunes en échec scolaire et les délinquants – a connu une diminution beaucoup moins nette [160,162,163]. En 1998, les États-Unis ont compté près de 2 millions d'utilisateurs réguliers de cocaïne, à peu de choses près comme en 1991 [159,160, 164]. En fait, le nombre annuel de nouveaux consommateurs de cocaïne a augmenté entre 1994 et 1998, passant de 514 000 à 934 000 (82 %) [165].

Il existe aux États-Unis une polémique concernant le degré d'implication de la « Guerre contre la drogue » dans la réduction du nombre de crimes violents. Après l'apparition du crack dans les années quatre-vingt, l'augmentation du nombre d'homicides s'est répandue ville après ville, conduisant à l'adoption de lois draconiennes (par exemple : l'emprisonnement à vie obligatoire pour la récidive de possession de crack – mais pas pour la possession de chlorhydrate de cocaïne) et une explosion de la population carcérale, qui est passée de moins de 400 000 en 1970 à 2,1 millions en 2000 [166]. Pendant les années quatre-vingt-dix, plus de prisons ont été construites aux États-Unis que d'écoles, et ce pays possède actuellement le second taux d'incarcération le plus élevé au monde. On estimait en 2002 que 28 % des hommes noirs et 16 % des hommes hispaniques feraient un passage dans une prison d'État ou fédérale au cours de leur vie. Ce chiffre était de 4 % pour les hommes blancs [166]. Il existe néanmoins d'autres facteurs contribuant de manière certaine à la baisse du nombre de crimes violents, y compris une économie en bonne santé et une diminution du taux de chômage, des lois sur les armes plus sévères et l'effet tardif de la légalisation de l'avortement. Il a même été suggéré que l'action policière contre le marché du crack aurait plutôt contribué à augmenter le taux d'homicides, en remplaçant les *dealers* en place plus âgés par des adolescents issus des centres-villes et plus violents [167].

Pendant les années quatre-vingt-dix, 80 % de la cocaïne entrée illégalement aux États-Unis était contrôlée par le cartel de Cali qui, du fait du contrôle renforcé aux frontières et sur le littoral de la Floride, passait la majeure partie des cargaisons par le Mexique. Dès 1995, des entrepreneurs mexicains avaient pris le contrôle d'une part importante de ce trafic. Avec des bénéfices annuels de 30 millions USD, les trafiquants mexicains, qui s'adonnaient également à la corruption et au meurtre, parvinrent rapidement à exercer une influence considérable dans le secteur des affaires privées ainsi qu'au niveau du gouvernement fédéral du Mexique [168,169]. À la même période, des organisations dominicaines de trafic de drogue ont pris de plus en plus d'importance. En 1998, les trafiquants de la République dominicaine ont transporté près d'un tiers des 300 t environ de cocaïne entrées aux États-Unis [170]. En Europe, la chute de l'Union soviétique et de son influence a été suivie d'une intensification du flux de cocaïne sud-américaine passant par la Russie, la Pologne, la Hongrie, la Roumanie et la Bulgarie [171].

Entre-temps, avec le démantèlement des cartels de Medellin et de Cali, au milieu des années quatre-vingt-dix, l'industrie colombienne de la cocaïne est entrée dans une nouvelle phase. Les dizaines de petits groupes de trafiquants qui ont émergé à cette époque ont vu leur contrôle récupéré par une organisation insurrectionnelle de gauche, les forces armées révolutionnaires de Colombie (FARC), et ils versent des taxes sur les revenus générés par la drogue aux guérillas en échange de leur protection. Les rebelles, qui opèrent librement sur près de 40 % du territoire colombien, ont ainsi pris le contrôle de la production et de la vente de 500 t annuelles de cocaïne – 90 % du stock mondial [127] (les escadrons de la mort paramilitaires, une organisation de droite opposée aux FARC, tirent également une grosse partie de leur financement de l'argent de la cocaïne). Le gouvernement des États-Unis a répondu à cette situation en apportant une aide militaire pour un montant de 1,3 millions USD, dans le but de renforcer l'armée colombienne et de détruire les champs de cocaïne (« Plan Colombie »). Le seul effet tangible de cette

politique a été d'élever le prix de la coca, d'augmenter la production au Pérou, en Bolivie et en Équateur, tout en ayant un faible impact sur la production colombienne elle-même [173]. En Bolivie, par exemple, bien que les programmes d'éradication de la coca et de remplacement des cultures menés par les États-Unis se soient assortis d'une baisse significative de la culture de coca, il s'est avéré à partir de 2003 que le remplacement des cultures était un échec économique, que la production de cocaïne augmentait très fortement et que l'opposition populaire à l'influence politique des États-Unis était en recrudescence [174,174a].

## Préparations et méthodes d'utilisation

La cocaïne procure ses effets par voie orale, et les Indiens d'Amérique du Sud qui mâchaient les feuilles de coca absorbaient sans doute la cocaïne par la salive avalée ainsi qu'à travers les membranes des muqueuses buccales. Après la récolte, les feuilles sont immergées dans un liquide alcalin ; du kérosène et de l'acide sulfurique (et parfois du permanganate de potassium) y sont ensuite ajoutés, pour donner une « pâte de coca » semiliquide contenant l'alcaloïde de la cocaïne (« base libre ») ainsi que des impuretés. La pâte de coca (« bazooka ») est fumée à grande échelle en Amérique du Sud, et moins fréquemment au Panamá, dans les Caraïbes, aux Pays-Bas et aux États-Unis [175]. Cette pâte est raffinée pour produire le chlorhydrate de cocaïne, qui est ensuite adultéré avec des substances inactives comme le mannitol, l'acide borique, le lactose, le dextrose, le sucrose, l'inositol, le talc, la farine ou l'amidon de maïs, et des substances actives comme la procaïne, la lidocaïne, la benzocaïne, l'éphédrine, l'amphétamine, la phénylpropanolamine, la caféine ou la strychnine [176]. Les préparations « de rue » (*snow*, « flocon », *coke*, *girl*, *lady*, *dama blanca*, *blow*, *jam*, *happytrails*, « caillou », *nose candy*, *leaf*, *gold*, *dust*) sont vendues au gramme, avec un degré de pureté allant de 7 à 100 % [177].

Lorsque la cocaïne est inhalée par voie nasale (sniffée), les utilisateurs procèdent généralement en étalant une « ligne » de poudre (20–50 mg) qu'ils sniffent au moyen d'une paille. Elle peut également être consommée par voie parentérale, généralement par intraveineuse ; plus de 80 % des utilisateurs d'héroïne new-yorkais se font en concomitance des injections de cocaïne (*speedball*) [177]. En raison de la destruction du chlorhydrate de cocaïne par les très hautes températures, la cocaïne doit être convertie de nouveau en « base libre » pour pouvoir être fumée, ce qui, avant l'apparition du « crack », se faisait à partir de chlorhydrate de cocaïne avec des kits d'extraction disponibles dans le commerce. Pour fabriquer de la « base libre », on dissout le chlorhydrate de cocaïne dans l'eau puis on le convertit dans sa forme alcaloïde par l'adjonction d'une base forte telle que l'hydroxyde d'ammonium. L'alcaloïde est extrait à l'aide d'un solvant organique comme l'éther de pétrole et la base libre est ensuite cristallisée. Au cours de ce processus, la plupart des adultérants sont laissés de côté [178]. La préparation du crack est encore plus simple : l'ajout de bicarbonate de sodium au chlorhydrate de cocaïne dans de l'eau chauffée précipite l'alcaloïde, qui est ensuite séché par évaporation pour donner un solide ayant la consistance d'un gâteau. Il est fort probable que les adultérants précipitent également lors de cette manipulation (l'origine du terme « crack » ne fait pas l'unanimité. Pour les uns, de grands morceaux sont « craqués » en plusieurs petits « cailloux » pour être vendus. Pour les autres, c'est le « craquement » des cailloux fumés dans une pipe qui lui a donné son nom). En général, entre 50 et 120 mg de base libre ou de « crack » sont inhalés à chaque prise (*hit*), celle-ci pouvant parfois être répétée à quelques minutes d'intervalle lors de périodes (rappelant les « séries » de l'amphétamine) durant 30 min à 96 h. Il peut arriver qu'une seule période dure plusieurs jours, et qu'elle soit séparée de la période suivante par plusieurs jours d'abstinence. Pendant ces périodes, toutes les pensées sont centrées sur la drogue ; la nourriture, le sommeil, la famille et même la survie deviennent secondaires [179]. L'apparition d'une tolérance conduit à la prise de doses de plus en plus élevées ; des doses de 3000 mg en une seule prise ont déjà été constatées.

La consommation intranasale de 96 mg de chlorhydrate de cocaïne a produit des pics de concentration plasmatique à 150–220 ng/ml. L'injection intraveineuse de 32 mg de cocaïne a produit des pics à 300 ng/ml. La consommation chronique d'alcaloïde fumé a produit des concentrations plasmatiques de 800–900 ng/ml 3 h après la prise [180].

La « soufflette » est une pratique consistant à exhaler la drogue fumée dans la bouche d'un autre utilisateur [181].

Il existe également des cas de prise rectale, sublinguale, vaginale et intra-urétrale de cocaïne, qui ont parfois été suivies d'une mort subite [182-184]. L'application locale d'une solution de TAC (tétracaïne, adrénaline, cocaïne) ou d'AC (adrénaline, cocaïne) sur des plaies ou des muqueuses a même été suivie de psychose, de crises convulsives et d'un décès [185,186]. L'élévation lente de la concentration dans les tissus obtenue par la prise orale de cocaïne explique sans doute pourquoi ce mode d'administration n'est pas très répandu, même si la concentration finit par rejoindre celle qu'atteignent les autres voies [187].

Une forme particulière d'administration est le *body packing* (transport intracorporel), qui consiste à ingérer ou à insérer dans le rectum de la cocaïne que l'on veut introduire illégalement dans un pays et qui est emballée dans du latex, et le *body stuffing* (qui caractérisent les « avaleurs de rue »), où la cocaïne est avalée précipitamment pour éviter sa détection. La rupture des emballages dans les voies digestives des passeurs (« mules ») entraîne une toxicité sévère, parfois fatale, et l'occlusion intestinale peut nécessiter une intervention chirurgicale [188].

## Effets aigus

### Intoxication intentionnelle

Après avoir été injectée ou fumée, la cocaïne, comme l'amphétamine, provoque une « montée » brève, qui atteint son apogée 30 s à 2 min après l'administration et qui est suivie d'une euphorie, d'une excitation, d'une loquacité et d'une impression de puissance mentale et physique accrue [178,189]. Les utilisateurs expérimentés sont souvent incapables de différencier les drogues, même si les effets de la cocaïne se dissipent rapidement, ne durant qu'entre 20 et 40 min [190] (la rapidité du passage des poumons au cerveau – 5 à 10 s – indique que la cocaïne peut produire une « montée » plus intense lorsqu'elle est fumée que lorsqu'elle est injectée en intraveineuse [191]). La cocaïne sniffée produit une stimulation de qualité identique jusqu'à une durée de 90 min sans « montée » initiale, avec un pic à 30 min environ et une durée d'environ 1 h [189] (la cocaïne sniffée limite sa propre absorption en provoquant une vasoconstriction de la muqueuse nasale). Comme avec l'amphétamine, l'impression de puissance mentale accrue de l'utilisateur de cocaïne n'a pas été confirmée par une série de tests objectifs [190].

De faibles doses de cocaïne ralentissent la fréquence cardiaque (du fait de la stimulation vagale) ; des doses plus élevées provoquent des signes et symptômes de suractivité sympathique : tachycardie, tachypnée et hypertension (chez le chien, la réponse hypertensive à la cocaïne est diminuée par un prétraitement à l'hexaméthonium, un bloqueur ganglionnaire, ce qui indique que la cocaïne augmenterait l'activité sympathique en agissant sur le SNC [192]). Chez le rat, les effets hypertenseurs de la cocaïne dépendent de la vasoconstriction α1-adrénergique et se déroulent en deux phases, avec tout d'abord une réponse maximale initiale médiée par le SNC, suivie d'une réponse durable mais moins intense, médiée par le système nerveux périphérique [193,194]. La pâleur cutanée est secondaire à la vasoconstriction. Les autres symptômes d'un surdosage léger à modéré sont le plus souvent cardiopulmonaires, psychiatriques ou neurologiques, et ils peuvent survenir seuls ou ensemble (tableau 5.1). Sur 233 consultations à l'hôpital Grady Memorial d'Atlanta pour des « problèmes médicaux liés à la cocaïne », les symptômes les plus communément rencontrés ont été des douleurs thoraciques (40 %) [pour la plupart considérées comme étant de nature non ischémique], un souffle court (22 %), des palpitations (21 %), une anxiété (22 %), des vertiges (13 %) et des céphalées (12 %). Une admission n'a été

**Tableau 5.1.** Effets toxiques aigus de la cocaïne

| |
|---|
| **Effets cardiopulmonaires** |
| – Douleurs thoraciques |
| – Essoufflement |
| – Palpitations |
| – Diaphorèse |
| – Œdème pulmonaire |
| – Arythmie cardiaque |
| – Infarctus du myocarde |
| – Arrêt cardiaque |
| **Effets psychiatriques** |
| – Anxiété |
| – Insomnie |
| – Paranoïa |
| – Agitation, violence |
| – Dépression, suicide |
| – Hallucinations |
| – Psychose |
| **Effets neurologiques** |
| – Étourdissements, syncope |
| – Vertiges |
| – Paresthésies |
| – Céphalées |
| – Tremblements |
| – Stéréotypies |
| – Bruxisme |
| – Chorée |
| – Dystonie |
| – Myoclonie |
| – Crises convulsives |
| – Léthargie |
| – Coma |
| – AVC ischémique ou hémorragique |
| **Autres effets** |
| – Serrement de gorge |
| – Vision brouillée (mydriase) |
| – Congestion nasale |
| – Nausées, vomissements |
| – Douleurs abdominales |
| – Faiblesse |
| – Fièvre |
| – Frissons |
| – Myalgie |
| – Douleurs dorsales |
| – Rhabdomyolyse |

*Source :* adapté de Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems : consecutive series of 233 patients. Am J Med 1990 ; 88 : 325 [avec l'autorisation de l'éditeur].

nécessaire que pour 10 % des patients [195]. Les douleurs thoraciques liées à la cocaïne accompagnées d'une « élévation du point J/segment ST » signifient le plus souvent une « repolarisation précoce bénigne », que l'on trouve couramment chez les individus jeunes [196].

Le terme anglais « *punding* » renvoie à un comportement moteur stéréotypé qui se caractérise par l'inspection et la manipulation répétitives d'objets ou de parties du corps [197]. Lorsque l'utilisation de cocaïne devient chronique, les symptômes peuvent évoluer vers des tics multifocaux, dystonie, chorée (« danse du crack ») et opsoclonie-myoclonie [198-200]. L'émergence d'un trouble obsessionnel compulsif est également possible [201].

## Surdosage aigu

Certains symptômes plus graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital et d'autres, notamment psychiatriques et neurologiques, manifestent une sensibilisation (ou tolérance inverse) à l'utilisation répétée de cocaïne [202-206]. Les patients peuvent être agités, combatifs, paranoïaques, dépressifs, léthargiques ou comateux. On peut retrouver une hyperréflexie, des trémulations, des mouvements stéréotypés, une dystonie, une chorée, une myoclonie ou des crises convulsives. Il peut y avoir une acidose métabolique significative, et une arythmie cardiaque ou un œdème pulmonaire peut précéder l'arrêt cardiaque. Chez les cas étudiés à Atlanta, la fréquence cardiaque allait de 34 à 168 pulsations par minute, la pression artérielle systolique entre 70 et 240 mm Hg, et la fréquence respiratoire entre 6 et 50 mouvements par minute [195]. Les patients présentent également une fièvre pouvant être suffisamment élevée pour indiquer un coup de chaleur, et une rhabdomyolyse entraîne une insuffisance rénale [207-215b]. Une coagulation intravasculaire disséminée se manifeste [216].

### Céphalées

Les céphalées pseudo-migraineuses, parfois accompagnées d'une hémiparésie ou de vertiges, sont particulièrement courantes pendant les « périodes » de cocaïne, que celle-ci soit sniffée, fumée ou injectée par voie intraveineuse [217,218]. Elles sont souvent soulagées rapidement par une prise supplémentaire de

cocaïne, peut-être du fait du blocage de la recapture sérotoninergique [219]. Une dépendance s'est installée chez un patient qui avait commencé à utiliser la cocaïne pour traiter ses migraines [220].

### Modification comportementale et psychose

Chez des volontaires, des perfusions de cocaïne pendant une durée de 4 h ont induit une méfiance à l'égard d'autrui [221], et les utilisateurs chroniques présentent un risque accru de développer un comportement pathologique [222]. Cela commence par une irritabilité, une hyperactivité, des problèmes relationnels et des conflits interpersonnels, ainsi que par des troubles alimentaires et du sommeil. Surviennent ensuite anxiété, comportement compulsif stéréotypé, confusion, paranoïa et psychose franche. Les hallucinations sont visuelles (flashs lumineux), auditives, gustatives, olfactives ou tactiles (impression que des insectes rampent sous la peau) [1,2,60]. La psychose survient indépendamment de la personnalité avant la consommation de drogue (d'un autre côté, l'abus comorbide de substance est très courant chez les schizophrènes qui, lorsqu'ils sont sous l'emprise de la cocaïne, sont particulièrement sujets aux hallucinations [223]). Au cours d'une épidémie de consommation de base libre aux Bahamas, certains patients ont manifesté une paranoïa et un comportement violent étrange pendant plusieurs semaines [224]. Une psychopathologie de longue durée semblable avoir accompagné une épidémie de pâte de coca fumée au Pérou [225]. Un patient qui recevait des administrations répétées d'un anesthésique local contenant 3 ml de cocaïne à 10 % a été atteint d'une psychose qui a duré 60 h [226].

### Crises convulsives

Les crises convulsives se déclenchent immédiatement ou quelques heures après la prise de cocaïne, et ne sont pas nécessairement accompagnées d'autres signes de toxicité [227-237]. Les crises convulsives majeures isolées sont les plus fréquentes, mais des crises focales peuvent également survenir, et l'état de mal épileptique est parfois réfractaire au traitement par anticonvulsivants. Pour 32 cas de crises convulsives dans un contexte de prise de cocaïne vus à l'hôpital général de San Francisco, la cocaïne a été consommée de différentes façons : par voie intranasale, intraveineuse ou orale, ou fumée ; les patients ont été victimes de crises convulsives entre 10 min et moins de 24 h après la prise [233]. Neufs patients ont utilisé d'autres drogues concomitantes : cannabis, amphétamine, phencyclidine, méthylphénidate et LSD. Sur 474 patients admis au centre médical Hennepin County de Minneapolis pour une intoxication aiguë à la cocaïne, 44 (9,3 %) ont eu des crises convulsives dans les 90 min qui ont suivi l'utilisation de cocaïne [234]. Pour 32 d'entre eux, les crises convulsives étaient d'apparition récente et ont été induites par la cocaïne intraveineuse ou le « crack » chez la plupart de ces patients. Les 12 autres patients avaient déjà souffert de crises convulsives sans lien avec la cocaïne, et parmi eux, l'utilisation par la voie intranasale était plus fréquente que la consommation de cocaïne intraveineuse ou de « crack ». Dans les deux groupes, 40 % des crises convulsives étaient consécutives à la première prise de cocaïne.

Dans un autre rapport ultérieur de l'hôpital de Minneapolis, des crises convulsives ont été constatées chez 98 (10 %) patients sur 945 patients admis pour une intoxication à la cocaïne, avec des différences frappantes selon le sexe : 18,4 % des femmes mais seulement 6,2 % des hommes étaient concernés par les crises convulsives. Les patients ayant eu une crise convulsive isolée généralisée (le type le plus fréquent) présentaient tous une tomodensitométrie (TDM) et un électroencéphalogramme (EEG) normaux. Les patients ayant eu des crises convulsives focales d'apparition récente présentaient des signes évidents d'infarcissement ou d'hémorragie cérébrale. Quatre patients atteints de mal épileptique avaient ingéré des doses massives (2–8 g) de cocaïne, étaient résistants au traitement et avaient une morbimortalité considérable [238].

La prévalence des crises convulsives chez les patients intoxiqués par la cocaïne est plus élevée dans la série de cas de Minneapolis qu'ailleurs. Dans l'hôpital municipal du Bronx, à New York, seuls 4 patients sur 283

(1,4 %) cocaïnomanes hospitalisés ont souffert de crises convulsives [230], et à l'hôpital général de San Francisco, seuls 29 patients sur 1275 consommateurs de cocaïne (2,3 %) en ont été atteints [228]. Les enquêtes téléphoniques menées parmi des utilisateurs de cocaïne identifient des prévalences de crises convulsives beaucoup plus élevées [239]. Une vaste enquête destinée aux toxicomanes adolescents en Virginie, aux États-Unis, a révélé que les crises convulsives ne survenaient chez aucun utilisateur de cocaïne par voie intranasale, chez 1 % des fumeurs de crack faisant leur première expérience, et chez 9 % des gros fumeurs de crack [240]. Dans une série cas-témoins de crises convulsives d'apparition récente du centre hospitalier de Harlem, l'utilisation de cocaïne n'a pas été identifiée comme étant un facteur de risque ; les raisons de cet étonnant résultat sont sans doute que seuls les crises convulsives incidentes (d'apparition récente) ont été prises en compte et que l'étude a été conduite avant l'apparition du « crack » [241]. En fait, l'étude réalisée à l'hôpital de Harlem aurait exclu la plupart des patients mentionnés dans le rapport de Minneapolis.

Une jeune femme ayant fumé du « crack » pendant 3 j a développé un comportement étrange qui s'est avéré être un état de mal épileptique complexe partiel, un diagnostic difficile à établir chez des patients chez qui les troubles du comportement peuvent avoir plusieurs étiologies [242].

Des études chez le rat, qui concordent avec l'observation de crises convulsives survenant parfois plusieurs heures, voire plusieurs jours après la prise de cocaïne, démontrent le caractère épileptogène du métabolite benzoylecgonine de la cocaïne. À la différence des crises convulsives induites par la cocaïne, celles qui sont associées à la benzoylecgonine ont des latences plus longues et entraînent moins souvent le décès [243].

Le diazépam et le phénobarbital ne protègent pas la souris contre les crises convulsives induites par la cocaïne, alors que les antagonistes glutamatergiques NMDA ont un important effet protecteur [244]. Des études pratiquées chez l'animal vont également dans le sens d'une implication de la neurotransmission sérotoninergique dans le déclenchement de crises convulsives induites par la cocaïne, aggravées chez la souris par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [245].

Le cas d'une jeune femme conforte les résultats des études chez les animaux démontrant que les crises convulsives induites par la cocaïne suivent un schéma de type « embrasement » : elle souffrait de crises du grand mal immédiatement après avoir fumé du « crack », mais au bout de 2 ans, elle a commencé à avoir des crises convulsives qui n'étaient plus associées chronologiquement à l'utilisation aiguë de cocaïne, et son EEG présentait des pointes. La phénytoïne (presque totalement inefficace sur les animaux subissant un embrasement via des électrodes) n'a pas permis de contrôler ses crises convulsives, contrairement à la carbamazépine (qui est beaucoup plus efficace chez les animaux « embrasés ») [246].

### Mouvements anormaux

La dystonie et la chorée aiguës consécutives à l'utilisation de cocaïne durent généralement de quelques minutes à quelques jours et, dans certains cas, sont survenues au début d'une période d'abstinence [247-252]. Pendant le sevrage d'une consommation de « crack », une jeune femme a présenté des mouvements « reptiliens » du tronc, qu'elle contrôlait en augmentant sa consommation de cocaïne ; les mouvements ont persisté après 20 mois d'abstinence et s'accompagnaient de « pensées obsessionnelles graves et de comportements compulsifs » [253].

Des rapports ont décrit que la cocaïne a aggravé les symptômes d'un patient souffrant de dystonie idiopathique et d'un autre patient atteint de dystonie tardive induite par les neuroleptiques [254]. L'halopéridol a déclenché une dystonie aiguë chez de gros consommateurs de cocaïne [255], et des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette, bien contrôlé par l'halopéridol, ont développé des tics et des vocalisations graves après la consommation intranasale de cocaïne [256-258]. L'apparition de tics a également suivi l'utilisation de cocaïne chez des patients

auparavant asymptomatiques [257]. Une myoclonie et une opsoclonie diffuses sont survenues chez une jeune femme suite à une prise de cocaïne sniffée, et ont disparu en 4 semaines [200].

### Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse peut apparaître sans autres symptômes ou signes de toxicité, et on l'attribue à la fois à une ischémie musculaire [207] et à une toxicité directe sur les muscles squelettiques [259]. Dans un cas, l'utilisation répétée de cocaïne s'accompagnait de récidives de rhabdomyolyse récurrente [215]. Une élévation de la concentration de créatine kinase sérique et même une myoglobinurie peuvent survenir en l'absence totale de symptômes musculaires [260-263]. Un cas d'infarctus musculaire et cutané a été décrit [264].

### Décès

La dose létale de cocaïne chez les sujets humains naïfs est d'environ 500 à 800 mg, mais elle varie fortement d'une personne à l'autre et toutes les voies d'administration sont possibles [190,265,266]. Il est arrivé que des personnes fument jusqu'à 14 g par jour d'alcaloïde de la cocaïne sans souffrir de complications graves, alors qu'une injection intraveineuse d'une dose aussi faible que 20 mg a déjà causé la mort. La dose létale varie entre 35 et 100 mg/kg chez le rat et entre 16,5 et 24,4 mg/kg chez le chien. Des analyses sanguines post-mortem après un surdosage chez l'être humain montrent généralement des concentrations comprises entre 1 et 25 µg/ml [267]. Un jeune homme décédé après avoir avalé un sachet de cocaïne pour éviter une arrestation présentait une concentration sanguine de 212 mg/ml [268]. Une mort subite peut survenir suite à la fibrillation ventriculaire ou, plus rarement, une réaction anaphylactique à des impuretés [202,205]. Des patients dont les concentrations sanguines étaient bien inférieures à celles associées à un véritable surdosage sont décédés brutalement après avoir été atteints de délires et d'une hyperthermie extrême faisant penser au syndrome malin des neuroleptiques [269-272]. Néanmoins, contrairement à ce syndrome, la plupart des patients atteints d'une hyperthermie induite par la cocaïne ont les membres flasques ou une attitude dystonique plutôt qu'une rigidité [273,274]. Un patient dont la température rectale était de 45,5 °C (114 °F) a survécu [275]. Un consommateur de crack schizophrène qui prenait de la rispéridone avait une température de 43 °C (109,4 °F), une coagulation intravasculaire disséminée aiguë ainsi qu'une rhabdomyolyse ; il a survécu, avec pour séquelle un syndrome cérébelleux [276]. Dans certains cas de décès, l'autopsie a révélé la présence d'œdèmes pulmonaires et d'ascites, peut-être d'origine neurogène [277].

Très souvent, les victimes de surdosage de cocaïne sont des utilisateurs chroniques, et les autopsies pratiquées révèlent un nombre accru de sites de reconnaissance de la cocaïne sur les transporteurs de la dopamine (DAT) [278] ainsi qu'une régulation à la hausse des récepteurs dopaminergiques $D_3$ dans l'Acc et des récepteurs κ-opiacés dans l'amygdale et dans d'autres aires limbiques [279,280]. La présence d'une hypertrophie cardiaque est également fréquente, en particulier dans les cas de mort subite [266].

Certains investigateurs classent les décès dus à la cocaïne en deux syndromes distincts ; d'un côté, le surdosage fatal, de l'autre, le « délire excité fatal » (*fatal excited delirium*) [280a]. Le syndrome de « délire excité » est plus fréquemment accompagné d'une hyperthermie et d'une rhabdomyolyse que de crises convulsives, il survient plus particulièrement chez des utilisateurs de cocaïne injectable ou chez des fumeurs de crack « chroniques et intenses » et pourrait être la conséquence d'une altération des voies dopaminergiques. Les victimes d'un « délire excité fatal » présentent un nombre réduit de récepteurs dopaminergiques $D_2$ dans les centres de régulation thermique de l'hypothalamus [280b]. En outre, alors que les utilisateurs de cocaïne sans « délire excité » ont un nombre accru de sites de reconnaissance de la dopamine sur les transporteurs de la dopamine du striatum, ce n'est pas le cas des victimes du « délire excité » [280c]. Les taux d'ARNm du DAT diminuent significativement dans le mésencéphale des utilisateurs de cocaïne

décédés après une période de délire agité ; les taux sont normaux chez les cocaïnomanes qui décèdent d'un simple « surdosage » [281]. Ces observations confirment la diminution de l'aptitude à éliminer la dopamine synaptique [282]. Il apparaît ainsi que la consommation chronique de cocaïne conduit à des changements adaptatifs dans le cerveau et le cœur, qui abaissent le seuil de psychose, de délire, d'arythmie et de létalité [282].

De fortes concentrations du métabolite norcocaïne sont présentes dans de nombreux cas de décès [283].

D'autres drogues pourraient être impliquées dans les décès liés à la cocaïne, et la psychose prédispose à la violence, au décès accidentel et au suicide [284-288]. Sur une population de 925 personnes décédées dans la ville de New York avec de la cocaïne dans le sang, le décès a été imputé à un surdosage de cocaïne dans 4 % des cas et à un surdosage conjoint de cocaïne et d'héroïne dans 12 % des cas ; 38 % des cas ont été attribués à un homicide, 7 % à un suicide et 8 % à un accident [140]. On estime qu'entre 60 et 80 % des utilisateurs de cocaïne ont une consommation concomitante d'éthanol [289]. Des utilisateurs ont consommé de la cocaïne avec des organophosphates – créant ainsi leur propre déficit en pseudocholinestérases pour prolonger la demi-vie de la drogue [156]. La toxicité de la cocaïne est également accentuée par l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des antidépresseurs cycliques, de la phénylpropanolamine, de l'α-méthyldopa et de la réserpine [156]. L'adultération par l'atropine de cocaïne administrée par voie intranasale peut provoquer une agitation, une mydriase, des bouffées de chaleur sans sudation et une absence de bruits intestinaux [290]. L'adultération par un rodenticide contenant de la warfarine, le brodifacoum, a entraîné une épistaxis et une hémorragie rétropéritonéale [291]. L'adultération avec de l'arsenic a entraîné des vomissements, des diarrhées, une anémie et une polyneuropathie sensitivomotrice [292]. Une hypoglycémie se présentant sous la forme d'une psychose aiguë a été confondue avec une intoxication par la cocaïne [293].

## Traitement du surdosage

La prise en charge thérapeutique du surdosage de cocaïne dépend des symptômes et des signes qui se manifestent et peut nécessiter une sédation, l'administration de bicarbonate pour contrer l'acidose, une assistance respiratoire, de l'oxygène, une régulation de la pression artérielle, des antihypertenseurs, une surveillance cardiaque ou des médicaments antiarythmiques [227,294]. L'hyperthermie peut être contrôlée par un bain d'eau glacée et un ventilateur, associés à une sédation [189].

Le choix de médicaments spécifiques est difficile à faire, car les études chez l'animal ont des résultats contrastés et celles réalisées chez l'être humain sont trop peu nombreuses. Chez le rat, le chien, le porc et les primates, le diazépam ainsi que d'autres sédatifs permettent d'éviter les crises convulsives et le décès [295-298]. En théorie, on évite souvent d'administrer de la phénytoïne aux patients intoxiqués par la cocaïne, car elle agit comme cette dernière en bloquant les canaux sodiques, et il se trouve que des études chez les animaux montrent que les antagonistes des canaux sodiques, que sont par exemple la lamotrigine, le topiramate et le zonisamide, n'ont aucune efficacité contre les crises convulsives induites par la cocaïne (en revanche, les drogues qui renforcent les effets du GABA, comme le felbamate, la gabapentine et la vigabatrine, ont une action protectrice) [299].

Les neuroleptiques, qui devraient théoriquement avoir des effets antidopaminergiques, antiadrénergiques, sédatifs et antihyperthermiques, ne sont pas très efficaces dans les cas d'empoisonnement par la cocaïne. Au cours d'une étude chez les primates intoxiqués par la cocaïne, la chlorpromazine a augmenté de façon inattendue le seuil de crises convulsives au lieu de l'abaisser [298]. Dans des essais chez le chien, tous les animaux étudiés ont eu des crises convulsives mais aucun n'est mort du fait de l'utilisation de chlorpromazine [300]. Chez le rat, l'halopéridol, un antagoniste dopaminergique $D_2$, n'a pas d'effet sur la létalité causée par la cocaïne, et l'antagoniste $D_1$ SCH23390 n'est efficace que s'il est administré avant la cocaïne [301].

Chez le porc, l'halopéridol n'empêche pas l'apparition de crises convulsives induites par la cocaïne [297]. Chez l'être humain, le dompéridone, un antagoniste $D_2$, n'a pas empêché la survenue d'hypertension, de tachycardie, ni l'élévation des taux de catécholamine chez des volontaires au repos ; associés à l'exercice physique, le dompéridone a aggravé ces réponses, ce qui est tout particulièrement pertinent pour les patients agités [302].

Chez la souris, le propranolol réduit l'œdème pulmonaire et les ascites, et augmente la survie [277]. Cependant, les rapports décrivant l'utilisation de propanolol chez l'être humain sont contradictoires ; dans certains cas, un bêtablocage non sélectif semble n'apporter aucune opposition à l'α-stimulation, élevant ainsi davantage la pression artérielle [303]. Le bêtablocage potentialise également la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne [304]. Le labétalol, bien que décrit comme un inhibiteur β- et α-adrénergique combiné, est plus un β-antagoniste qu'un α-antagoniste [305], et les rapports de cas soutenant l'efficacité du labétalol sont contredits par des études chez l'animal, qui ne lui ont découvert aucun avantage [297,306]. Bien que l'utilisation des bêtabloquants – et en particulier des agents β1-cardiosélectifs comme l'aténolol, le métoprolol et l'esmolol – soit encore jugée utile par certains [307], on recommande plutôt aujourd'hui l'utilisation de vasodilatateurs, comme le nitroprussiate, ou de bloqueurs α-adrénergiques, comme la phentolamine, pour traiter les crises hypertensives induites par la cocaïne [189].

Les études des effets des inhibiteurs des canaux calciques chez l'animal sont également contrastées. Dans un rapport, il est mentionné que la nitrendipine a mis fin aux arythmies cardiaques et aux crises convulsives et a augmenté la survie de rats intoxiqués par la cocaïne [308]. Dans une autre étude, il est apparu que le prétraitement de rats par du diltiazem, de la nifédipine ou du vérapamil aggravent les crises convulsives et augmentent la mortalité [309] (dans cette étude, les inhibiteurs des canaux calciques et la cocaïne étaient administrés par voie intrapéritonéale, suggérant la possibilité d'une augmentation de l'absorption de la cocaïne en raison d'une vasodilatation locale).

Chez des souris, la létalité aiguë induite par la cocaïne a pu être réduite avec l'emploi de l'agoniste partiel opiacé buprénorphine, mais pas par les antagonistes purs que sont la naloxone ou la naltrexone, ce qui indique que la buprénorphine pourrait être utile dans les cas de toxicité combinée de l'héroïne et de la cocaïne (*speedball*) [310]. D'autres agents dont l'efficacité a été constatée au cours d'études sont le pancuronium (qui a évité la mortalité de chiens sans affecter les signes cardiovasculaires) [295,300] et les antidépresseurs tricycliques (qui, en dépit de l'aggravation de quelques effets, ont diminué les effets cardiaques de la cocaïne chez le rat) [311]. Bien que la lidocaïne soit le médicament privilégié dans les arythmies ventriculaires, elle aggrave les crises convulsives et augmente la mortalité chez des rats intoxiqués par la cocaïne [312].

Le tableau 5.2 présente une synthèse de la prise en charge thérapeutique recommandée actuellement pour traiter l'intoxication par la cocaïne. Les patients doivent recevoir de l'oxygène, une sédation par une benzodiazépine et du bicarbonate de soude contre l'acidose. L'hypertension se traite par le nitroprussiate ou la phentolamine (ou l'hydralazine pour les patientes enceintes). L'ischémie myocardique se traite par les nitrates et les inhibiteurs des canaux calciques. Les dysrythmies ventriculaires (à l'exception des torsades de pointe) sont traitées avec de la lidocaïne, la stimulation cardiaque et du bicarbonate de soude [305].

Une jeune femme a souffert de catatonie répétitive pendant des périodes de consommation de « crack » ; l'halopéridol n'a eu aucun effet sur les symptômes, mais ceux-ci ont rapidement disparu suite à l'administration de lorazépam par voie parentérale [313].

Quelques heures suffisent pour récupérer d'un surdosage de cocaïne, sauf en cas de lésions cérébrales hypoxiques et ischémiques [202].

La butyrylcholinestérase a protégé des rats contre la toxicité cardiovasculaire de la cocaïne en accélérant la clairance de la drogue et en changeant son devenir métabolique de métabolites pharmacologiquement actifs (benzoylecgonine, norcocaïne) en métabolites inactifs (ecgonine, ecgonine méthyl ester)

**Tableau 5.2.** Traitement du surdosage de cocaïne

| |
|---|
| Sédation avec benzodiazépine intraveineuse ; éviter toute contention dans la mesure du possible |
| Oxygène à fort débit |
| Bicarbonate de soude pour l'acidose |
| Anticonvulsivants (diazépam, lorazépam, phénobarbital) ; anesthésiques généraux pour les crises convulsives réfractaires |
| Antihypertenseurs (nitroprussiate ou phentolamine ; pour la femme enceinte, hydralazine) |
| Pour l'œdème pulmonaire : furosémide, sulfate de morphine |
| Ventilation artificielle |
| Régulation de la pression artérielle |
| Surveillance cardiaque |
| Pour l'arythmie auriculaire : refroidissement si fièvre, inhibiteurs des canaux calciques |
| Pour l'arythmie ventriculaire : bicarbonate de soude, lidocaïne |
| Pour les torsades de pointe : magnésium, stimulation continue (*overdrive*), éviter le bicarbonate |
| Acidification urinaire (sauf en cas d'acidose ou de rhabdomyolyse) |
| Pour l'hyperthermie : bain d'eau glacée, ventilateur, sédation |
| Pour la rhabdomyolyse : hydratation vigoureuse, bicarbonate de soude |

[314]. Les crises convulsives induites par la cocaïne sont également atténuées par les antagonistes 5-$HT_2$ [315], les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate [316], et par les ligands des récepteurs ζ [317]. Ces approches attendent d'être testées chez l'être humain.

Lorsque la cocaïne est consommée avec d'autres drogues, celles-ci brouillent le tableau clinique et compliquent le traitement [318]. Il a été noté que l'éthanol renforce la toxicité de la cocaïne, peut-être parce qu'en présence d'éthanol, la cocaïne se métabolise en cocaéthylène, qui se lie au transporteur de la dopamine et bloque la recapture de la dopamine de manière aussi importante que la cocaïne elle-même [289,319] (bien que des études sur l'animal et l'être humain aient suggéré que l'association de cocaïne et d'éthanol est plus renforçante que la cocaïne seule, d'autres études ont découvert que le cocaéthylène est moins puissant que la cocaïne [332]). La cocaïne est souvent injectée avec de l'héroïne, et il existe des mélanges de cocaïne et d'héroïne qui sont fumés. Des volontaires à qui l'on a administré des mélanges de cocaïne et de morphine ont présenté des effets cardiovasculaires semblables à ceux causés par la cocaïne seule et des effets subjectifs reflétant les euphories (« *highs* ») de chaque drogue [323]. Il est fréquent que les patients sous traitement de maintenance par la méthadone consomment de la cocaïne [324], qui réduit de façon à la fois aiguë et chronique la sévérité du sevrage des opiacés déclenché par la naloxone [325]. Les consommateurs de cocaïne injectable et les fumeurs de crack prennent souvent des sédatifs pour provoquer le sommeil. Le crack est souvent fumé avec du cannabis (*grimmie*), du tabac (« caviar » ou *cavies*) ou de la phencyclidine (*whack* ou *spacebase*) [178].

## Dépendance et sevrage

L'euphorie de la cocaïne sniffée ou intraveineuse dure généralement moins de 1 h et la fatigue et la dépression lui succèdent. Les effets de l'injection intramusculaire ou souscutanée durent plus longtemps alors que les effets de la cocaïne fumée sont plus intenses mais aussi plus courts [326]. Chez des volontaires, des perfusions de 4 h de cocaïne ont maintenu l'euphorie provoquée par la drogue mais pas la « montée » initiale ; un prétraitement par l'halopéridol n'a eu aucun impact sur la « montée » induite par la cocaïne mais a atténué en partie l'euphorie [327].

Comme c'est le cas avec l'amphétamine, une tolérance semble exister pour les effets subjectifs et cardiovasculaires, y compris la létalité, et une tolérance inverse pour la psychose, les mouvements stéréotypés et les crises convulsives [190,328]. Dans une étude, une seule dose intranasale de 96 mg a produit

une tolérance aiguë pour les effets subjectifs et sur la fréquence cardiaque [329]. Une autre étude a découvert une tolérance pour les effets sur la fréquence cardiaque mais pas pour les effets hypertenseurs [330]. Une autre encore n'a trouvé de tolérance pour aucun. Des attaques de panique sont survenues après une consommation intranasale de cocaïne au terme de plusieurs années d'utilisation quotidienne, et ont parfois persisté après l'arrêt de la consommation [332].

Les signes d'une dépendance physique sont difficiles à déceler, et l'interruption brutale de la consommation de cocaïne n'est pas dangereuse. L'utilisation chronique entraîne des symptômes d'abstinence, que l'on peut classer en trois phases [178]. Dans la première – le *crash* – l'humeur et l'énergie déclinent brutalement, et ce phénomène s'accompagne d'une dépression, d'anxiété et d'une appétence pour la drogue. La méfiance et la paranoïa sont courantes et la gravité de la dépression est corrélée à l'intensité de l'euphorie produite par la cocaïne [333]. Des études assistées par la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ont révélé une modification de la liaison au transporteur de la sérotonine du SNC des sujets étudiés [334]. En quelques heures, l'appétence pour la cocaïne diminue et est remplacée par un épuisement et l'envie de dormir. Généralement, c'est à ce moment que les utilisateurs prennent des sédatifs, de l'éthanol, du cannabis ou des opioïdes ; lorsqu'ils finissent par trouver le sommeil, celui-ci est caractérisé par un rebond de la phase de mouvements rapides oculaires et des réveils fréquents, et s'accompagne d'une humeur déprimée et d'un besoin de s'alimenter. L'hypersomnolence, qui dure plusieurs jours, peut être très importante (syndrome de *washout*, ou « épuration », de la cocaïne) [335]. Débute ensuite la seconde phase, qui correspond à une longue période de dysphorie, de démotivation et de retour de l'appétence pour la cocaïne, pouvant être intensifiée par des indices environnementaux (conditionnés). Si l'abstinence se prolonge, la dysphorie peut durer jusqu'à 12 semaines. Pendant la troisième et dernière phase, la dysphorie disparaît mais l'appétence (*craving*) intermittente conditionnée pour la cocaïne peut persister des mois, voire des années [178].

La dépression chez les utilisateurs de cocaïne a plusieurs causes. Il peut s'agir d'un état préexistant « traité » par la cocaïne, d'une réaction psychologique à l'incapacité de se sortir de l'addiction, ou d'une caractéristique physiologique du sevrage de la cocaïne. La diminution de la libération de dopamine chez les consommateurs chroniques de cocaïne pourrait entraîner la réduction de l'activation des circuits de la récompense par les renforceurs physiologiques normaux et pourrait perpétuer la consommation de cocaïne comme moyen de compenser le déficit [336]. La dépression des utilisateurs de cocaïne peut être sévère, et les cas de suicide par surdosage de cocaïne déclarés sont sans doute bien inférieurs à la réalité [288].

Chez des sujets étudiés au moyen de la tomographie par émission de positons (TEP), l'appétence pour la cocaïne était associée à l'activation métabolique de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur [337]. Les consommateurs de cocaïne sont souvent fumeurs de tabac, et la nicotine aggrave l'appétence pour la cocaïne, tandis que l'antagoniste de la nicotine mécamylamine l'atténue [338].

Il existe différents modes de consommation de la cocaïne : expérimental (court terme), récréatif (dans un contexte social), circonstanciel (pour stimuler le travail ou soulager la dépression), intense (3 à 20 prises par jour) et compulsif (« domine la vie de la personne et exclut tout autre fonctionnement social ») [339]. Les consommateurs récréatifs par voie intranasale sont généralement capables de titrer et de contrôler leurs doses en évitant l'escalade, et bien que l'insomnie, la lassitude, l'irritabilité, l'anxiété, les rhinites et la perte de poids soient fréquentes, ce n'est pas le cas pour la psychose toxique. Les fumeurs et les consommateurs de cocaïne injectable présentent un risque d'escalade – engendrant des coûts hebdomadaires allant parfois jusqu'à plusieurs milliers d'euros –, de psychopathologie et d'altération du fonctionnement social. D'autres troubles peuvent également être présents, de façon variable : céphalées chroniques, épuisement, trémulations, rictus, paranoïa, hallucinations (visuelles, auditives, olfactives et tactiles), attaques

de panique, et parfois comportement violent ou suicidaire [340]. Néanmoins, les perturbations psychosociales ne dépendent pas de la voie d'administration. Avant l'apparition du « crack », on estimait que le temps moyen écoulé entre la première prise de cocaïne et les premiers signes de détérioration fonctionnelle était de 4 ans chez l'adulte et de 18 mois chez l'adolescent [341]. Une enquête menée chez des consommateurs adolescents a révélé que plus de la moitié d'entre eux passaient à une consommation au minimum hebdomadaire [342].

## Substituts de la cocaïne

Les anesthésiques locaux ont des effets inducteurs de renforcement chez les animaux [343], et chez des volontaires humains, l'administration intraveineuse de procaïne produit une euphorie (*high*) et peut être confondue avec la cocaïne [344]. Un rapport révèle également que l'administration intranasale de lidocaïne provoque chez l'être humain une « euphorie » semblable à celle induite par la cocaïne, mais la possibilité d'un effet placebo n'a pas pu être exclue dans cette étude [345]. Bien que ces drogues ne semblent pas être l'objet d'une utilisation délibérément abusive chez l'être humain, elles sont fréquemment utilisées dans des préparations que l'on peut se procurer dans la rue pour servir d'adultérants ou peuvent même se substituer à la cocaïne, et il est possible qu'elles contribuent aux complications comme la psychose ou les crises convulsives [176,346]. Ces substances (ainsi que d'autres adultérants) peuvent aussi se retrouver dans le « crack » [347]. Un empoisonnement au thallium a été constaté chez trois personnes qui venaient de sniffer ce qu'ils pensaient être de la cocaïne [348].

D'autres « substituts de la cocaïne » sont vendus en toute légalité dans des boutiques d'articles d'intérieur sous forme d'encens mais consommés par voie intranasale, notamment le Cocaïne Snuff® (caféine et acide citrique), le Coca Leaf Incense® (encens de feuilles de coca, procaïne, tétracaïne et caféine), le Coke-snuff® (tabac haché, menthol), le Ma-Huang Incense® (éphédrine) et le Yocaïne Snuff® (chlorhydrate de yohimbine, coryanthine) [349]. En revanche, les Health Inca Tea® et Mate De Coca®, disponibles dans les magasins diététiques aux États-Unis, contiennent bien de la cocaïne (en dépit des allégations des commerçants) et ont été l'objet d'une utilisation abusive [350,351].

## Autres complications médicales et neurologiques

À cause de la vasoconstriction provoquée par l'utilisation intranasale de cocaïne, les consommateurs souffrent de rhinites, d'anosmie, d'épistaxis, et, plus rarement, de perforation de la cloison nasale, d'écoulement nasal du liquide céphalorachidien, d'iritis, d'ulcère médian du nasopharynx, de granulome malin centrofacial, de fistule oronasale, de sinusite ostéolytique avec neuropathie optique bilatérale, et même d'abcès cérébraux [202,352-358]. L'inclusion intranasale volontaire de « crack » a entraîné une infection nécrosante du nez, de la lèvre supérieure, des joues, du front et des tempes [359]. Les consommateurs de cocaïne injectable peuvent aussi souffrir de botulisme par blessure, avec dysphagie, dysarthrie, diplopie et paralysie descendante [360,361], et des cas de botulisme associé à une sinusite maxillaire ont été constatés chez des « sniffeurs » [362,363]. L'un des facteurs contribuants est peut-être la vasoconstriction locale et la diminution de la pression partielle en oxygène des tissus.

Les fumeurs de « crack » souffrent de raucité, de trachéobronchite avec expectoration sombre, de dyspnée et de troubles de la fonction pulmonaire. Les blessures thermiques de l'oropharynx et de la trachée sont provoquées notamment par l'inhalation accidentelle d'éléments métalliques de filtration présents dans les pipes à crack [364]. Les complications pulmonaires incluent le pneumomédiastin, le pneumopéricarde, la bronchiolite oblitérante, la pneumonie organisée et l'hémorragie alvéolaire [365,366]. Des rapports faisant état de pneumopathies associées à la cocaïne décrivent la vascularite de Churg-Strauss ainsi qu'un syndrome ressemblant à la

sarcoïdose [367,368]. Un signe probant de la consommation de crack est la madarose – l'absence de sourcils et de cils [369].

De fortes concentrations de dopamine sont présentes dans la rétine, et par rapport à des sujets contrôles abstinents, les consommateurs de cocaïne ont une altération de la vision des couleurs bleu et jaune et une diminution des réponses électrorétinographiques des cônes sensibles au bleu [370,371]. On a également rapporté des cas de glaucomes à angle aigu provoqués par l'application intranasale de cocaïne [372] et le « syndrome oculaire du crack », qui décrit une atteinte épithéliale cornéenne et une infiltration survenues suite à la consommation de crack et au frottement des yeux [37].

L'utilisation aiguë de cocaïne stimule la libération de l'ACTH, de l'hormone lutéinisante (LH) ainsi que de l'hormone folliculostimulante (FSH), et interrompt la libération de prolactine. L'augmentation de l'excitation sexuelle a été illustrée sur les poteries et les sculptures représentant des scènes sexuellement explicites de la civilisation péruvienne *moche*, 1000 ans avant la civilisation inca [374]. Les femmes autant que les hommes associent fréquemment la cocaïne à l'éthanol pour améliorer leur sexualité [375]. Cependant, l'utilisation chronique provoque une hyperprolactinémie et diminue la libido, entraîne une aménorrhée chez la femme et une impotence avec gynécomastie chez l'homme, qui peuvent parfois persister après plusieurs mois d'abstinence [376,377]. Dans une étude, la concentration sanguine en prolactine de huit hommes cocaïnomanes était élevée, tandis que les concentrations de LH, de testostérone et de cortisol étaient normales [378]. Il est possible que l'hyperprolactinémie contribue non seulement au dysfonctionnement sexuel, mais aussi à l'altération de la fonction immunitaire [379].

Il apparaît dans toutes les études que l'intensité et la durée de l'euphorie (*high*) déclenchée par la cocaïne sont plus importantes chez la femme que chez l'homme, et les rats femelles sont plus sensibles que les mâles aux effets stimulateurs de la locomotion de la cocaïne. Chez des rats ovariectomisés, l'hyperactivité induite par la cocaïne est réduite et peut être restaurée par l'administration d'œstrogènes mais pas de progestérone. Le mécanisme de l'interaction n'est pas encore connu [380].

La cocaïne a provoqué un priapisme réfractaire chez trois hommes vus dans un seul service des urgences sur une période de plusieurs mois [381].

La cocaïne a révélé puis a aggravé une myasthénie chez une jeune « sniffeuse » [382]. La cause en était peut-être l'action anesthésique locale de la cocaïne sur les nerfs moteurs couplée à une baisse de la réserve de la membrane post-synaptique. La cocaïne a également été à l'origine d'une paralysie périodique hypokaliémique chez des sujets qui ne présentaient aucune autre atteinte ; l'une des explications possibles est le déplacement intracellulaire du potassium survenant après les effets adrénergiques de la cocaïne [382a].

L'hépatotoxicité de la cocaïne est probablement secondaire au métabolite norcocaïne, qui se lie aux protéines du foie ; elle est produite en quantité plus importante chez les sujets souffrant d'un déficit en pseudocholinestérase. L'éthanol potentialise les hépatopathies induites par la cocaïne [2,383,384].

La cocaïne altère la fonction rénale de plusieurs façons, y compris par le biais d'une rhabdomyolyse aiguë, d'une hypertension maligne et d'une ischémie aiguë et chronique. Elle est impliquée dans des cas de néphrite interstitielle et de néphrite par anticorps antimembrane basale glomérulaire, et elle augmente l'expression rénale de l'ARNm des inhibiteurs tissulaires de la métalloprotéinase-2, entraînant une accumulation de matrice comme on le constate dans le diabète sucré. La cocaïne intensifie également le stress oxydatif dans le rein [385].

Plusieurs rapports décrivent des cas de sclérodermie chez des consommateurs de cocaïne, dont certains ont développé une crise rénale sclérodermique [386].

La cocaïne a déclenché l'apparition de symptômes aigus chez un patient souffrant de porphyrie mixte [387].

La cocaïne a des effets complexes sur le système immunitaire. Elle augmente la sécrétion d'interférons $\gamma$ et diminue la sécrétion

d'interleukine-10, et renforce ainsi les réponses immunitaires de type Th1 tout en inhibant les réponses de type Th2 [388]. Les utilisateurs de cocaïne intraveineuse présentent un risque plus grand d'endocardite que les utilisateurs d'autres drogues injectables [389]. Les consommateurs de cocaïne injectable présentent également un risque particulier de contracter le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) et peut-être aussi d'autres infections à rétrovirus, car la drogue est souvent consommée dans des « *shooting galleries* » où les aiguilles et tout le matériel nécessaire aux injections sont partagés [390,391]. De plus, fumer du « crack » est également un facteur de risque de sida et d'autres maladies sexuellement transmissibles, notamment la syphilis, la gonorrhée, les infections à chlamydiae, l'herpès et l'hépatite B [392-395]. Les *crack dens* (lieux où l'on fume le crack) sont des centres de promiscuité ; des services sexuels sont échangés contre de la drogue, et les ulcères génitaux facilitent la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [390,396,397] (la prévalence de la syphilis et d'autres maladies sexuellement transmissibles a augmenté de façon considérable dans les années quatre-vingt, parallèlement à l'épidémie de crack qui sévissait à cette époque). La cocaïne augmente également le risque d'une infection par le VIH en régulant à la baisse les chimiokines, les principaux facteurs suppresseurs du VIH, et en régulant à la hausse les co-récepteurs d'entrée du VIH [398], et elle permet l'invasion du VIH à travers la barrière hématoencéphalique en endommageant les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales et en induisant des cytokines pro-inflammatoires [399].

## Effets cardiovasculaires

### Cœur

Bien que les douleurs thoraciques aiguës survenant après la prise de cocaïne ne soient habituellement pas d'origine cardiaque [400,401], elles indiquent chez certains patients un infarctus du myocarde, y compris chez le sujet jeune ou ne présentant aucun signe probant de coronaropathie [164,402-405]. En 1991, 114 cas d'infarctus du myocarde induit par la cocaïne ont été rapportés, et sur les 92 patients soumis à une angiographie ou à une autopsie, 35 (âgés de 21 à 60 ans, moyenne 32 ans) ne présentaient aucune anomalie des artères coronaires. La plupart d'entre eux étaient en outre des fumeurs de cigarettes ayant une consommation modérée à forte [405a]. Des études réalisées au moyen de cathéters cardiaques démontrent que la cocaïne entraîne une constriction des artères coronaires chez l'être humain [407,408], et chez le chien, elle augmente la demande du cœur en oxygène tout en empêchant une vasodilatation des artères coronaires qui permettrait de compenser ce phénomène [192]. La cocaïne contribue également à la formation de thromboses coronariennes en l'absence de constriction des artères coronariennes [409]. Des signes électrocardiographiques épisodiques révélateurs d'une ischémie du myocarde ont persisté plusieurs semaines après l'arrêt d'une importante consommation chronique de cocaïne chez 8 personnes sur 21 [410]. Un homme âgé d'une quarantaine d'années a fait un infarctus du myocarde 3 j après avoir arrêté de prendre de la cocaïne [411].

Les utilisateurs de cocaïne souffrent également de nécrose en bande de contraction, de myocardite et de cardiomyopathie dilatée [412-416]. La consommation aiguë de cocaïne diminue la fonction du myocarde indépendamment de l'ischémie [417]. Chez le chien, la cocaïne diminue le diamètre des artères coronaires ainsi que la fraction d'éjection du ventricule gauche ; l'administration concomitante d'éthanol a diminué davantage la fonction myocardique sans provoquer de vasoconstriction coronarienne supplémentaire [418]. L'arythmie fatale, comprenant asystolie, tachycardie et fibrillation ventriculaire, est la conséquence de la combinaison entre une augmentation du tonus sympathique, des effets anesthésiques locaux, une ischémie myocardique et une myocardite [2,189,227,412,419-421]. De nombreux cas de syncope, fréquente après une consommation aiguë de cocaïne, sont probablement cardiogènes [189,422]. Chez le chien, les effets cardiaques inotropes négatifs aigus de la cocaïne ont été évités au moyen d'un prétrai-

tement par la nifédipine, ce qui n'a pas été le cas lorsque celle-ci a été administrée après la cocaïne [423].

### Circulation systémique

Des cas de dissection aiguë et de rupture de l'aorte [424-428] ainsi que de thrombose aortique ont été décrits [429]. La prise orale ou intranasale de cocaïne peut entraîner l'ischémie intestinale et la gangrène [430,431], et des fumeurs de crack ont été atteints d'ulcère gastrique perforant [432]. Des cas d'infarcissement rénal, splénique et intestinal, de gangrène des membres et de rupture d'un anévrisme de l'artère existent également [433-437a]. L'ischémie périphérique des membres ressemblant à la maladie de Buerger a été décrite [438], et dans un rapport, la pathophysiologie a été brouillée du fait de l'ajout délibéré d'arsenic à la cocaïne [292]. Les utilisateurs chroniques peuvent être atteints d'une hypertrophie de l'artère pulmonaire [439], et des hémorragies alvéolaires peuvent survenir après l'inhalation de cocaïne base libre suite à une vasoconstriction pulmonaire et à une hypoxie tissulaire [440].

### Accident vasculaire cérébral

#### *Rapports de cas*

Les utilisateurs de cocaïne injectable présentent un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) lié à une infection, en particulier endocardite, sida et hépatite. Ils souffrent également d'AVC provoqués par la drogue elle-même, qu'elle soit consommée par voie intranasale, intraveineuse ou intramusculaire, ou même fumée sous forme de « crack » [441]. Le premier rapport mentionnant un cas d'AVC lié à la cocaïne a été publié en 1977 par le centre hospitalier de Harlem : un homme d'âge moyen, légèrement hypertendu, a bu une bouteille de vin et a consommé de la cocaïne par injection intramusculaire, et il a été brutalement atteint 1 h plus tard d'une aphasie et d'une hémiparésie droite ; le liquide céphalorachidien était normal, l'angiographie a donc été refusée [442]. La même année, un jeune « sniffeur » de cocaïne a été victime d'une rupture fatale d'un anévrisme sacculaire cérébral [443]. Aucun autre cas d'AVC lié à la cocaïne n'a été rapporté jusqu'au milieu des années quatre-vingt, mais au total, en 2002, plus de 600 cas avaient été décrits, dont la moitié étaient des AVC occlusifs et l'autre moitié des AVC hémorragiques (tableaux 5.3, 5.4) [414,441-510,510a-510i].

Les AVC ischémiques incluent les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du cerveau, du thalamus, du tronc cérébral, de la moelle épinière, de la rétine, de l'orbite et des nerfs oculomoteurs [460,461,479,493, 497,511-516e]. Des infarcissements se sont produits chez des femmes enceintes et, en anténatal ou en périnatal, chez des nouveau-nés dont la mère avait consommé de la cocaïne peu de temps avant l'accouchement [441,447,490]. Dans une étude réalisée au moyen d'échographies chez 26 nouveau-nés exposés à la cocaïne, 5 avaient une « leucomalacie périventriculaire » ; 8 avaient un infarctus cérébral ; 7 avaient une hémorragie intraventriculaire et 6, une hémorragie intracérébrale [482].

Certains cas d'infarcissement cérébral ont été imputés à une vascularite sur la base d'observations faites à l'angiographie [454] ; néanmoins, ces modifications représentaient sans doute un vasospasme consécutif à une hémorragie sous-arachnoïdienne non diagnostiquée [516a] ou une vasoconstriction directe causée par la drogue [473,517]. Les autopsies font généralement apparaître des vaisseaux cérébraux ne présentant aucune anomalie histologique [441,468], bien que dans 6 cas, une vascularite cérébrale légère a été observée lors d'une biopsie ou de l'autopsie [488,500,518,519,519a]. Dans 2 de ces cas, l'angiographie cérébrale montrait des tortuosités ou un rétrécissement des vaisseaux cérébraux ; dans les 4 autres, l'angiographie était négative. La vitesse de sédimentation des érythrocytes était élevée (32-108 mm/h) dans 3 cas [500,519a] et normale dans 1 cas. Les 6 patients avaient une angéite des vaisseaux de petit calibre, avec prédominance des lymphocytes pour 4 d'entre eux [488,500,519], et des polymorphonucléaires chez les 2 autres [519a]. Il n'y avait pas de cellules géantes et seul 1 patient présentait une nécrose de la paroi vasculaire [519a]. Quatre patients ont reçu des glucocorticoïdes [488,500,519a]. À la différence de ces cas, chez un homme ayant

**Tableau 5.3.** Accidents vasculaires cérébraux liés à la cocaïne : rapports

| Type (nombre de cas) | Caractéristiques particulières | Voie d'administration |
|---|---|---|
| IF | | IM |
| HAS (1) | Anévrisme | IN |
| HIC (1) | Angiographie négative | IN |
| IC (1) | Angiographie : ACM et ACA rétrécies ; ACP occluse | IN |
| HAS (1) | Anévrisme | IN |
| HIC (1) | Angiographie négative | IN |
| HAS (1) | Anévrisme | IN |
| HIC (1) | MAV | IN |
| IC (1) | Nouveau-né, consommation par la mère | IN |
| IC (1) | Angiographie, ACA rétrécie, occlusion de branche distale | Crack |
| HAS (1) | Anévrisme | IV |
| Infarctus (3) | Cérébral 1, VB 2 | Crack 3 |
| HIC (4) | Gliome 1, infarctus hémorragique 1 | IN 2, non précisé 2 |
| HAS (2) | Anévrisme 2 | Base libre 1, IN |
| HAS ? (1) | Vasospasme ? | IN |
| HAS (1) | Angiographie non pratiquée | IN |
| HIC (4) | MAV 2 | Non précisé |
| HAS (1) | Anévrisme | Non précisé |
| AIT (8) | | Base libre 3, IV 3, IN 2 |
| Infarctus (1) | | IN |
| HIC (2) | MAV 2 | IN |
| HAS (1) | Anévrisme | IV |
| HIC (1) | Angiographie non pratiquée | IN |
| HIC (4) | MAV 2 | IV 2, crack 2 |
| HAS (5) | Anévrisme 1, angiographie non pratiquée 3 | IV 3, crack 2 |
| Infarctus (1) | Occlusion de l'artère centrale de la rétine | IV |
| AIT (2) | Cérébrale 1, VB 1 | Crack 2 |
| Infarctus (3) | Cérébral 2, VB 1 | IN 1, crack 1 |
| Infarctus (1) | Artère spinale antérieure | Crack |
| HIC (3) | MAV (1) | Crack 3 |
| Infarctus ? (1) | Lésions de la substance blanche identifiées à l'IRM | IN |
| Infarctus (1) | 3 mois après la dernière consommation : présence d'un anticoagulant lupique | IV |
| Infarctus (1) | Pontine | Non précisé |
| HAS (1) | Anévrisme, pendant la grossesse | Crack |
| Infarctus (1) | Exposition intra-utérine | Non précisé |
| HIC (4) | MAV ? 1, vascularite à l'examen radiographique ? 3 | Non précisé |
| HAS ou HIC (13) | Anévrisme 3, MAV 2 | Crack 13 |
| AIT ou IC (21) | | Non précisé |
| Leucomalacie périventriculaire (5) | Nouveau-né, consommation par la mère | Non précisé |
| Infarctus (8) | | |
| Hémorragie intraventriculaire (7) | | Non précisé |
| HIC (6) | | |
| HAS ou HIC (9) | Anévrisme 6 | Non précisé |
| HAS ou HIC (7) | Anévrisme 3 | Crack 1, IN 3, IV 2, ? 1 |
| Infarctus (2) | | IN 2 |
| HIC (1) | Angiographie non pratiquée | IN 2 |
| HIC (1) | | IN |
| Infarctus (8) | | Crack 4, IN 1 |
| HIC (4) | MAV 1 | Crack 2, IV 2 |
| HAS (4) | Anévrisme 2 | Crack 3, IV 1 |
| HIC (1) | Post-partum, angiographie négative | Non précisé |
| HIC (1) | Autopsie : pas de vascularite | IV |
| Infarctus (8) | Cérébral 5, VB 2, moelle épinière 1 | Crack 4, IN 1, IV 1, ? 2 |

**Tableau 5.3.** *(Suite)* Accidents vasculaires cérébraux liés à la cocaïne : rapports

| Type (nombre de cas) | Caractéristiques particulières | Voie d'administration |
|---|---|---|
| HIC (1) | Nouveau-né, consommation par la mère | Non précisé |
| Infarctus (1) | | IN |
| Infarctus et/ou hémorragie (13) | Combinaisons d'IC, HAS, HIC, HIV | Non précisé |
| Infarctus (1) | | Non précisé |
| Infarctus (18) | VB 4 ; autopsie 1 : pas de vascularite | Crack |
| HIC (5) | MAV 1 | Crack |
| HAS (5) | Anévrisme | Crack |
| Infarctus (1) | Dernière consommation 6 mois auparavant | Non précisé |
| HIC (1) | | Négatif |
| Infarctus (2) | Biopsie : vascularite<br>Autopsie : vascularite | Crack 2 |
| Infarctus (1) | | Non précisé |
| Infarctus (1) | Cardiomyopathie, embolique | Crack |
| Infarctus (7) | | Non précisé |
| HIC (10) | MAV 1 | Non précisé |
| HAS (6) | Anévrisme 5 | Non précisé |
| HAS (1) | Néonatal | Non précisé |
| Infarctus (1) | Anténatal | |
| HAS (17) | Anévrisme 16, MAV 1 | IV |
| Infarctus (1) | Périnatal, ACM bilatérale | Crack |
| Infarctus (2) | | IN 1, crack 1 |
| Infarctus (1) | Moelle épinière | Non précisé |
| HIC (2) | | Non précisé |
| Infarctus (19) | | IN 1, base libre 2, crack 16 |
| HIC (7) | Pontine 1, moelle épinière 1 | Base libre 1, crack 6 |
| HAS (8) | Anévrisme 5 | IN 1, crack 7 |
| HIC (1) | Pontine | Crack |
| Infarctus (3) | | IN 3 |
| HAS (2) | Anévrisme 2 | IV 1, IN 1 |
| Infarctus (1) | Cardiomyopathie, embolique | IV |
| Infarctus (18) | Artère spinale antérieure 2<br>Syphilis méningovasculaire coexistante | IN 4, IV 3, crack 9 |
| Infarctus (1) | | Non précisé |
| HAS (1) | | Non précisé |
| Infarctus (17) | Anténatal | Non précisé |
| Infarctus (1) | Multifocal ; biopsie : vascularite | IN et intraveineuse |
| Infarctus (5) | Anténatal | IV 2, crack 2, non précisé 1 |
| HAS (1) | Anévrisme | IV |
| Infarctus (1) | Infarctus myocardique et cérébral intercurrents | IN |
| Infarctus (3) | Autopsie 1 : vasospasme marqué, pas de vascularite | Crack 3 |
| Infarctus (1) | Prolapsus valvulaire mitral | IN |
| Infarctus (26)<br>HIC (18)<br>HAS (12) | MAV 3, néoplasme 2, anévrisme 12 | Non précisé |
| Infarctus (1)<br>HIC (1)<br>HAS (1) | Survenue d'AVC pendant la grossesse | Non précisé |
| AIT (1) | Cécité monoculaire transitoire | Non précisé |
| Infarctus (2)<br>HIC (2) | MAV | Non précisé |
| HIC (1) | Thalamique | Non précisé |
| Infarctus (25)<br>HIC (16)<br>HAS (9)<br>HIV (5) | MAV 3<br>Anévrisme 4 | Cocaïne fumée 26<br>Cocaïne sniffée 10<br>IV 12 |

**Tableau 5.3.** *(Suite)* Accidents vasculaires cérébraux liés à la cocaïne : rapports

| Type (nombre de cas) | Caractéristiques particulières | Voie d'administration |
|---|---|---|
| Infarctus (3) | | Non précisé |
| HIC (2) | | |
| HIC (2) | Vascularite | IN |
| Infarctus (1) | | Non précisé |
| HIC (26) | | |
| HAS (26) | Anévrisme 26 | Non précisé |
| HIC (7) | | IV ou non précisé |
| HAS (3) | Anévrisme 3 | |
| HAS (3) | Anévrisme 3 | Non précisé |
| Hématome épidural rachidien spontané | | Cocaïne fumée ou IN |
| Infarctus (2) | | IN |
| Infarctus du nerf oculomoteur | | Cocaïne fumée |
| hématome sous-dural spontané | | Non précisé |
| HIC | Pontine | Non précisé |
| AIT spinal ou infarctus | | Non précisé |
| AIT | Vasoconstriction aggravée par une hyperkaliémie | Cocaïne fumée |
| Infarctus (7) | | Non précisé |
| HIC (6) | Anévrisme 14 | |
| HAS (16) | | |
| Hémorragie cérébelleuse | Cocaïne injectée avec un héparinoïde | IV |
| Infarctus, AIT (1) | | Non précisé |
| Infarctus (1) | | Cocaïne fumée |
| Infarctus (1) | | Non précisé |
| AIT (1) | | Non précisé |
| Infarctus (1) | Anticoagulant lupique | Non précisé |
| Infarctus (1) | Moya-Moya dans les deux cas | Cocaïne fumée |
| HAS (1) | | |
| HIC (1) | | |
| Infarctus mésencéphalique | Prise concomitante d'amphétamine | IN |
| Infarctus (2) | | Cocaïne fumée |
| HAS (1) | | |
| HAS (14) | Anévrisme 14 | |
| HAS (27) | Anévrisme 27 | Non précisé |
| Infarctus | Structures intraoculaires et orbitaires | IN |

IC : infarctus cérébral ; HAS : hémorragie sous-arachnoïdienne ; HIC : hémorragie intracérébrale ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; AIT : accident ischémique transitoire ; ACM : artère cérébrale moyenne ; ACA : artère cérébrale antérieure ; ACP : artère cérébrale postérieure ; MAV : malformation artérioveineuse ; VB : vertébrobasilaire ; IM : intramusculaire ; IN : intranasale ; IV : intraveineuse.

eu de multiples infarctus cérébraux constatés cliniquement et par IRM, l'angiographie a révélé « plusieurs zones de sténose et de dilatation segmentaire », et pourtant la biopsie cérébrale ne montrait aucun signe probant de vascularite [520].

Un consommateur de cocaïne souffrant de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale a été atteint simultanément de « vascularite leucocytoclastique » cutanée [519b].

Chez un jeune homme qui consommait l'alcaloïde de la cocaïne « régulièrement » depuis 10 ans se sont installés insidieusement une modification de la personnalité, une diminution de l'attention et un déficit de la mémoire ; la TDM a révélé des zones délimitées correspondant à des infarctus, et l'angiographie cérébrale a fait apparaître des rétrécissements significatifs des artères carotide interne et cérébrale moyenne, avec des

**Tableau 5.4.** Accidents vasculaires cérébraux liés à la cocaïne : types et nombre de cas rapportés

| | |
|---|---|
| Occlusif | 261 |
| AIT | 15 |
| Infarctus | 230 |
| AIT ou infarctus | 21 |
| Occlusif et/ou hémorragique | 13 |
| Hémorragique | 202 |
| HIC | 150 |
| HAS | 173 |
| HIC ou HAS | 29 |
| Hémorragie intraventriculaire | 12 |
| Anévrisme | 157 |
| MAV | 23 |
| Total des AVC | 629 |

HAS : hémorragie sous-arachnoïdienne ;
HIC : hémorragie intracérébrale ;
AIT : accident ischémique transitoire ;
MAV : malformation artérioveineuse.

réseaux lenticulostriés et des réseaux collatéraux sur la pie-mère (« pseudo-Moya Moya »). L'étendue des réseaux collatéraux, ainsi que l'anamnèse, indiquaient une évolution lente plutôt qu'un événement aigu [507].

Une femme âgée de 35 ans qui consommait du « crack » depuis 12 années a souffert en quelques semaines d'une altération mentale progressive ; elle présentait un comportement compulsif, des mouvements choréiformes, une irritabilité et des crises de rire inappropriées qui ont atteint un point culminant au terme d'une période de consommation de 3 j pour donner des mots déformés, des mouvements anormaux répétitifs puis un mutisme. La TDM a révélé une atrophie cérébrale diffuse mais la TEMP a montré des réductions localisées de la perfusion impliquant les deux lobes frontaux et le lobe temporal gauche. Les symptômes n'ont eu aucune amélioration au cours des 6 mois qui ont suivi [521].

Cinq minutes après avoir inhalé par voie intranasale un mélange de cocaïne et d'amphétamine, un garçon de 16 ans a été atteint d'instabilité et de diplopie, et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré un infarcissement du mésencéphale [522].

Un patient devant être soumis à l'hémodialyse sur le long terme a souffert d'une hémiplégie, d'une rhabdomyolyse et d'une hyperkaliémie sévère alors qu'il consommait du « crack ». Aucune lésion n'a été détectée lors de l'examen TDM, et l'hémiplégie a pris fin suite à la correction de l'hyperkaliémie. Les auteurs pensent que l'hémiplégie était d'origine ischémique mais que l'hyperkaliémie a contribué à son aggravation [523].

Deux rapports d'AVC indiquent qu'ils étaient probablement de nature embolique, et secondaires à une cardiomyopathie liée à la cocaïne [414,496]. Dans un autre rapport, un jeune de 20 ans ne présentant aucun autre facteur de risque a souffert d'une occlusion de l'artère cérébelleuse supérieure 6 mois après sa dernière prise de drogue, indiquant la possibilité d'effets retard [486]. L'IRM d'un « sniffeur » de cocaïne de 27 ans souffrant de « lourdeurs et paresthésies » des jambes et d'« oublis » occasionnels a révélé de multiples lésions de la substance blanche périventriculaire [462].

Des patients ont souffert d'une hémorragie intracérébrale ou sous-arachnoïdienne pendant quelques heures après une prise de cocaïne, ou avec un lien chronologique moins évident ; d'autres substances étaient parfois consommées de façon concomitante, en particulier l'éthanol. Une jeune femme souffrant d'une hémorragie cérébelleuse avait mélangé sa cocaïne à de l'enoxaparine (une héparine à bas poids moléculaire) pour faciliter l'administration intraveineuse [524]. Il existe également des cas d'hémorragie intraparenchymateuse cérébrale, du tronc cérébral et du cervelet [508-510,513,515,524-526]. Des cas d'hématome sous-dural aigu spontané, d'hématome péridural rachidien spontané, de thrombose du sinus sagittal supérieur avec infarcissement veineux hémorragique, de fistule artérioveineuse durale et de rupture d'anévrisme mycotique ont également été décrits [513,527,528]. Plus de la moitié des patients ayant fait un AVC hémorragique et soumis à une angiographie cérébrale avaient des anévrismes sacculaires ou des malformations vasculaires. Les autres types d'hémorra-

gie rencontrés sont notamment les saignements dans un infarctus embolique ou un gliome [453]. Des hémorragies cérébrales sont survenues chez des nouveau-nés et chez des femmes enceintes ou en post-partum [441,465,477,480,482,490].

Pendant 1 an, sur 17 cas d'hémorragie intracrânienne non traumatique fatale examinés par le médecin conseil en chef du Connecticut, aux États-Unis, 10 étaient associés à un abus de cocaïne. Dans sept cas, l'hémorragie était intraparenchymateuse et pour les trois autres, il s'agissait d'une hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à une rupture d'anévrisme sacculaire. Aucun d'entre eux ne présentait de vascularite [510]. Dans une enquête réalisée sur 7 ans dans l'Alabama, trois cas de rupture d'anévrisme cérébral fatale ont été identifiés. Une analyse toxicologique a été pratiquée sur 39 corps ; de la cocaïne a été retrouvée dans 3 d'entre eux (et de la méthamphétamine dans 6 corps). Aucun ne présentait de signe de vascularite [529]. Dans une étude d'autopsies étalée sur 3 ans et réalisée par le bureau du médecin conseil de la ville de New York, il y avait 26 cas d'hémorragie intracérébrale « induite par la cocaïne » et 26 cas de rupture d'anévrisme cérébral « induite par la cocaïne ». Les patients qui présentaient une hémorragie intracérébrale étaient significativement plus susceptibles de souffrir d'hypertension. Aucun ne présentait de signe de vascularite [530]. Quatorze autres cas d'hémorragie intracrânienne associée à la cocaïne ont été examinés pour rechercher spécifiquement des vascularites, qui n'ont été retrouvées chez aucun d'entre eux [531]. L'autopsie d'un patient ayant eu des hémorragies cérébrales multiples après avoir fumé du « crack » a également révélé l'absence d'anomalie histologique sur les vaisseaux cérébraux [487].

Dans une enquête rétrospective portant sur 150 patients consécutifs admis pour une hémorragie sous-arachnoïdienne, 17 d'entre eux avaient consommé de la cocaïne par voie intraveineuse dans les 72 h précédentes. La morbimortalité était plus importante parmi les consommateurs de cocaïne, ce qui était peut-être la conséquence de l'aggravation du vasospasme par la drogue [485].

Dans une autre étude, toutefois, parmi 440 patients victimes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sur anévrisme, 27 (6,1 %) avaient consommé de la cocaïne dans les 72 h précédentes, et bien que le vasospasme fût significativement plus probable chez les consommateurs de cocaïne (63 % contre 30 %), aucune différence n'a été constatée au niveau des issues cliniques [532].

Dans deux études qui comparaient des ruptures d'anévrisme associées ou non à l'administration de cocaïne, il est apparu que les anévrismes associés à la cocaïne étaient beaucoup plus petits et que les patients étaient plus jeunes [508,533].

Une étude cas-témoins réalisée dans la ville d'Atlanta, aux États-Unis, n'a pu montrer aucune association entre l'« utilisation de crack à n'importe quel moment ou l'utilisation aiguë de crack » et l'« AVC ou l'infarctus cérébral » [534]. Les cas étudiés étaient des « patients âgés de 20 à 39 ans avec un AVC diagnostiqué » et les contrôles étaient des patients hospitalisés avec des « diagnostics sans lien avec la cocaïne ». Soixante-six cas sur 144 (32 %) et 99 contrôles sur 140 (43 %) avaient consommé du crack à n'importe quel moment (rapport de cotes 0,7) ; 12 cas sur 56 (21 %) et 11 contrôles sur 67 (16 %) avaient consommé du crack au cours des 4 dernières heures (rapport de cotes 1,9). Cette étude, potentiellement influencée, a été critiquée à juste titre sur plusieurs points [515]. Tout d'abord, il manquait des informations sur la consommation de crack dans 54,2 % des cas et 32,7 % des contrôles ; il manquait des informations sur l'utilisation aiguë de crack dans 61,1 % des cas et 54,4 % des contrôles. Ensuite, près de la moitié des contrôles pour lesquels ces informations étaient disponibles avaient consommé du crack et plusieurs d'entre eux avaient une consommation aiguë, indiquant la possibilité que les consommateurs de crack sont plus susceptibles que les autres d'être admis à l'hôpital pour diverses raisons. Enfin, l'étude n'a montré aucune association entre l'AVC et plusieurs facteurs de risque connus, y compris le tabac et le diabète sucré.

Une autre étude cas-témoins, réalisée en Californie, comparait 347 cas (AVC ayant

une cause spécifique chez des femmes âgées de 15 à 44 ans) à 1021 contrôles (personnes participant au même programme sanitaire choisies au hasard – c'est-à-dire des patients non hospitalisés). L'utilisation de cocaïne, d'amphétamine, ou des deux était un important facteur de risque d'AVC (après ajustement des facteurs confondants, le rapport de cotes est de 13,9 pour la cocaïne et de 3,8 pour l'amphétamine) [536].

### *Pathophysiologie des accidents vasculaires cérébraux*

Les mécanismes qui sous-tendent les AVC liés à la cocaïne sont variés. En considérant que la cocaïne et l'amphétamine ont des actions et des effets similaires, il est étonnant de constater que la fréquence des anévrismes et des malformations vasculaires dans les cas d'AVC hémorragiques sous-jacents est plus élevée chez les consommateurs de cocaïne que chez les consommateurs d'amphétamine, et qu'en revanche, la fréquence de vascularite est plus élevée chez les consommateurs d'amphétamine que chez les cocaïnomanes [537]. Le chlorhydrate de cocaïne est plus fréquemment associé aux AVC hémorragiques qu'occlusifs, alors que ces deux types d'AVC surviennent à une fréquence relativement égale chez les utilisateurs de « crack », mais l'augmentation de la prévalence des AVC depuis l'apparition du « crack » est sans doute imputable à la propagation de l'utilisation et à l'augmentation des dosages plutôt qu'à une particularité intrinsèque du « crack » [538]. L'infarctus du myocarde, l'arythmie cardiaque et la cardiomyopathie induits par la cocaïne entraînent un risque d'AVC embolique. Néanmoins, les effets de la cocaïne sur la circulation systémique et cérébrale sont encore plus significatifs. En bloquant la recapture de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques (et sans doute aussi en modifiant le flux de calcium), la cocaïne est un vasoconstricteur [539,540, 540a]. Bien que la consommation chronique de cocaïne ne semble pas entraîner une hypertension chronique [541], une hypertension aiguë peut conduire à l'hémorragie intracrânienne, notamment chez les sujets présentant des anévrismes sous-jacents ou des malformations vasculaires. Des études sur l'animal et in vitro indiquent que la vasoconstriction périphérique induite par la cocaïne serait médiée, du moins en partie, par l'inhibition de l'oxyde nitrique, un vasodilatateur local [514a].

Des nouveau-nés exposés in utero à la cocaïne avaient une pression artérielle moyenne et une vélocité du flux sanguin cérébral au 1er jour de vie plus élevées que celles de nouveau-nés contrôles, et ces valeurs sont retournées à la normale le 2e jour ; ces différences augmentent le risque d'hémorragie cérébrale périnatale [542].

La vasoconstriction cérébrale entraîne probablement des AVC occlusifs, et les métabolites de la cocaïne, qui sont détectables dans les urines de certains consommateurs plusieurs semaines après la prise de drogue, provoquent aussi un vasospasme cérébral [326,543]. Chez des jeunes cocaïnomanes par ailleurs en bonne santé, l'injection intraveineuse de cocaïne (entre 0,2 et 0,4 mg/kg) a causé une vasoconstriction cérébrale dépendante de la dose (telle que révélée à l'angiographie par résonance magnétique), et la probabilité de survenue d'une vasoconstriction était plus grande chez les sujets ayant la plus grosse consommation totale de cocaïne, ce qui indiquerait un effet résiduel cumulatif [517]. La vasoconstriction était plus importante chez les hommes que chez les femmes, chez qui elle ne survenait que durant la phase lutéale du cycle menstruel [543a]. Des études par écho-Doppler chez des consommateurs de cocaïne ont révélé une élévation de la résistance cérébrovasculaire, persistant encore au moins 1 mois après l'arrêt de la consommation [544]. La cocaïne stimule le flux sortant sympathique central [545], mais dans une étude utilisant des artères carotides isolées de rats, la cocaïne a également entraîné une vasoconstriction, indiquant un effet périphérique, et cette vasoconstriction pouvait être bloquée par la prazosine, la phentolamine et la 6-hydroxydopamine [546]. Dans d'autres études chez l'animal, la vasoconstriction induite par la cocaïne de tissus dépourvus d'innervation sympathique n'était pas bloquée par la prazosine ni par la phentolamine, mais elle a pu être évitée avec un prétraitement par un inhibiteur des canaux calciques, impliquant que la cocaïne aurait une action

directe sur le flux de calcium [539]. Le blocage de la recapture de la sérotonine pourrait également contribuer eux effets vasoconstricteurs de la cocaïne [547]. La cocaïne vendue dans la rue est parfois mélangée à de l'amphétamine [2], et chez le lapin, aucune de ces deux drogues prises de façon isolée n'entraîne un spasme significatif de l'artère basilaire, contrairement à l'association des deux drogues [548].

Une femme âgée de 34 ans a été victime d'une thrombose de l'artère carotide interne ; la thrombectomie réalisée en urgence n'a révélé aucune anomalie frappante. Une femme de 32 ans a été atteinte de plusieurs infarctus hémorragiques ; l'autopsie a révélé l'absence de vascularite, mais les grosses artères cérébrales présentaient des rétrécissements significatifs avec des lames élastiques internes enroulées et fragmentées. Dans ces deux cas, la thrombose et l'infarctus pourraient être le résultat d'un vasospasme sévère, avec une hémorragie lors de la reperfusion [503]. L'examen du fond d'œil d'un gros consommateur de cocaïne pendant une crise de cécité monoculaire transitoire a révélé « un rétrécissement sévère et diffus des artérioles rétiniennes » dans l'œil touché [510b]. Chez des volontaires prenant de la cocaïne par voie intranasale, un examen par Doppler transcrânien a mis en évidence une élévation de la vélocité du flux sanguin cérébral, qui était cohérente avec une augmentation de la résistance artériolaire distale [549].

En plus de provoquer une vasoconstriction directe et d'avoir des effets secondaires hypertensifs et cardiaques, la cocaïne altère la circulation cérébrale de diverses manières. Bien que l'administration intraluminale de cocaïne rétrécisse les vaisseaux de la pie-mère du chat et du rat in vitro, l'application locale de cocaïne dilate les vaisseaux de la pie-mère chez le chat adulte ainsi que chez le fœtus et le nouveau-né du mouton, et cet effet est évité par le bêtabloquant propanolol [540,543, 550,551]. Le métabolite de la cocaïne, l'ecgonine méthyl ester, est un vasodilatateur cérébral, et le métabolisme de la cocaïne varie en fonction des espèces [551]. Chez le cochon, la cocaïne administrée par voie intraveineuse provoque une constriction de l'artère carotide, mais aucune réaction n'apparaît in vitro, ce qui indique que pour cette espèce, l'effet vasoconstricteur était indirect, par le biais de « la libération de substances vasoactives humorales et/ou neuronales » [552].

La cocaïne augmente la libération d'endothéline dans l'endothélium, sans doute en agissant au niveau des récepteurs ζ [553], et chez le lapin, le vasospasme cérébral induit par la cocaïne a pu être évité par l'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline [553a]. Au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, la cocaïne provoque une hausse du calcium libre intracellulaire et une déperdition de magnésium intracellulaire [554].

In vitro, la cocaïne accentue la réaction des plaquettes à l'acide arachidonique, favorisant ainsi leur agrégation [555]. Chez des volontaires sains, l'administration intranasale de cocaïne a activé les plaquettes et amplifié la formation d'agrégats plaquettaires circulants [555a]. Cependant, la cocaïne a également inhibé la liaison du fibrinogène aux plaquettes actives et a entraîné la dissociation des agrégats plaquettaires déjà formés [556], et six cocaïnomanes négatifs au VIH (dont aucun n'avait fait d'AVC) ont présenté une thrombocytopénie destructive sévère réactive aux corticostéroïdes ou à la splénectomie [557]. Chez le lapin, des injections répétées de cocaïne ont entraîné une artériosclérose de l'aorte [558]. Chez un consommateur de cocaïne présentant les symptômes d'une coronaropathie, les quantités de protéine C et d'antithrombine étaient faibles, et elles sont revenues à la normale, avec la disparition des symptômes, lorsque le sujet a mis fin à sa consommation [415]. Des anticorps antiphospholipidiques ont été retrouvés chez des utilisateurs occasionnels de cocaïne [495, 559]. L'administration intranasale ou intraveineuse aiguë de cocaïne chez des utilisateurs de cocaïne à long terme a causé une érythrocytose et une augmentation des taux de facteur von Willebrand sans modifier le nombre de leucocytes ou de plaquettes [560].

## Effets cognitifs

Comme pour l'amphétamine et d'autres stimulants, on ignore toujours si l'utilisation

chronique de cocaïne occasionne des anomalies mentales durables. Les cas de dépression de longue durée chez des consommateurs abstinents ont été imputés, sans véritables preuves, à une déplétion permanente en dopamine du système limbique. Une étude basée sur des autopsies a découvert que les taux d'une protéine neuronale, la VMAT2 (*vesicular monoamine transporter*, transporteur vésiculaire de la monoamine), étaient faibles dans les cellules dopaminergiques du striatum ventral des utilisateurs de cocaïne par rapport aux sujets de contrôle, et la diminution constatée était plus importante chez les patients dépressifs [561,561a]. Cette observation ne permet pas de savoir si la cocaïne était responsable de la dépression de ces patients ou s'ils avaient été poussés à consommer de la cocaïne parce qu'étant dépressifs. Des études ont décrit des troubles psychologiques et des mauvaises performances professionnelles chez des mâcheurs de feuilles de coca sud-américains, mais ces études, comme toutes celles qui portent sur d'autres drogues consommées de façon récréative, ne prennent pas en compte la capacité cognitive d'avant la prise de cocaïne, les effets d'une consommation aiguë de drogue ni d'autres facteurs confondants du même ordre [562,563].

Des études contrôlées chez l'être humain indiquent que l'utilisation chronique de cocaïne entraînerait un déficit de la mémoire auditive à court terme, de la concentration et du temps de réaction [564-567]. D'autres études ont montré que les utilisateurs de cocaïne obtenaient des résultats médiocres, par rapport aux contrôles, à des tests du fonctionnement exécutif, de perception visuelle, de vitesse psychomotrice et de dextérité manuelle [568,569]. Une étude avec contrôles portant sur des consommateurs abusifs de cocaïne pendant une période d'abstinence de 45 j a montré que ces derniers étaient moins performants aux tests de mémoire déclarative non verbale ; cependant, les consommateurs de cocaïne obtenaient de meilleurs résultats aux tests de mémoire procédurale (apprentissage moteur) que les contrôles, même avec un ajustement pour l'utilisation de tabac [570,571]. Selon l'hypothèse des auteurs de l'étude, cette amélioration inattendue des performances pourrait être attribuée à l'hypersensibilité des récepteurs de la dopamine pendant la période d'abstinence.

Des tests psychométriques sur des personnes schizophrènes réparties dans deux groupes, l'un constitué des sujets dépendant de la cocaïne, et l'autre des sujets n'abusant d'aucune drogue, ont montré des tendances similaires concernant le déficit de l'apprentissage et les performances de la mémoire, mais les patients comorbides présentaient les déficits les plus significatifs [572]. Un rapport décrit l'apparition de symptômes schizophrènes persistants dans un groupe de consommateurs abusifs de psychostimulants de longue date (6 ans ou plus) [573].

Des utilisateurs chroniques de cocaïne étudiés pendant une période d'abstinence de 4 semaines a montré que ceux qui avaient également consommé de grandes quantités d'éthanol présentaient les performances neuropsychologiques les plus faibles. Les auteurs ont attribué cet apparent effet surajouté au cocaéthylène [574].

L'EEG des utilisateurs chroniques de cocaïne montre une activité θ diffuse, qui augmente parallèlement à la poursuite de l'utilisation [575]. Une étude utilisant la TDM a découvert que des consommateurs réguliers de cocaïne (au moins deux fois par semaine depuis 2 ans ou plus) avaient une atrophie cérébrale significative (hypertrophie des ventricules latéraux et élargissement de la scissure de Sylvius) par rapport à des primoconsommateurs et à des non-consommateurs ; les sujets étaient âgés de 20 à 40 ans et étaient exclus les sujets alcooliques, polyconsommateurs de drogues et séropositifs au VIH [576]. Dans un rapport publié ultérieurement, cependant, les mêmes investigateurs ont identifié un déficit neurocognitif chez des consommateurs chroniques de cocaïne, mais ils n'ont pu détecter aucune trace d'atrophie cérébrale après avoir appliqué des ajustements pour le tabac, l'éthanol, d'autres drogues, l'alimentation, les traumatismes crâniens et le VIH [577].

Une autre étude a révélé au moyen de l'IRM une accélération de la diminution du volume du lobe temporal associée à l'âge chez

des utilisateurs chroniques de cocaïne et d'amphétamine [578]. Les mêmes investigateurs ont décrit la présence d'anomalies de signal au niveau de la substance blanche de consommateurs chroniques asymptomatiques de cocaïne ; les lésions étaient considérées comme concordantes avec des « accidents vasculaires subcliniques » qui pourraient avoir contribué au dysfonctionnement cognitif associé au vieillissement des sujets [579,580].

Après 3 à 4 mois d'abstinence d'une utilisation chronique de cocaïne, la TEP a montré une diminution de l'activité métabolique dans les lobes frontaux [581]. Des observations identiques ont été faites avec la TEMP, et certains de ces sujets ne présentaient aucune anomalie particulière à la TDM et à l'IRM, ni de signes d'une maladie neurologique d'aucune sorte [582]. Parmi 18 sujets présentant des anomalies de la perfusion sanguine telles que révélées par la TEMP, 13 démontraient des déficits légers et 5 des déficits modérés aux tests psychométriques, et en particulier aux tests qui portaient sur l'apprentissage spatial, l'organisation, la persévération, le maintien de règles ou principes (*set maintenance*), l'apprentissage verbal et l'acquisition de concepts [583]. Dans une étude par TEP, une diminution du métabolisme glucidique dans l'ensemble du cortex cérébral, le thalamus et le mésencéphale suite à l'administration aiguë de cocaïne a été révélée [584].

Sur 57 utilisateurs chroniques de cocaïne ne présentant aucune anomalie neurologique, 26 avaient des réponses visuelles évoquées anormales [585]. Des sujets dépendants à la cocaïne avaient un retard des potentiels de réponse liés aux événements vis-à-vis d'un stimulus auditif rare et inattendu [586].

Par rapport aux contrôles, les pics de *N*-acétyl aspartate (NAA) [un marqueur neuronal/axonal, mesuré par spectroscopie par résonance magnétique] des utilisateurs chroniques de cocaïne étaient inférieurs dans le thalamus mais pas dans le ganglion basal [587] (les auteurs ont remarqué que l'activation du thalamus et du ganglion basal est corrélée à la « montée » induite par la cocaïne mais pas à l'appétence pour la drogue [588]). La spectroscopie par résonance magnétique a également permis d'identifier dans la substance blanche des « gros » consommateurs de cocaïne des taux anormaux de créatine et de myo-inositol et, en revanche, des taux normaux de NAA, suggérant la présence de lésions des tissus cérébraux non neuronaux [589,590]. L'imagerie du tenseur de diffusion indiquait des « anomalies microstructurales de la substance blanche » dans les régions cérébrales frontales inférieures, mais pas dans les lobes temporaux, des gros consommateurs de cocaïne [590a].

Tous ces éléments confirment l'idée que la cocaïne entraîne un réel déficit cognitif durable qui peut être secondaire à une ischémie cérébrale. Certains ont avancé que les agents antiagrégants plaquettaires ou neuroprotecteurs pourraient apporter un bénéfice aux utilisateurs de cocaïne présentant des anomalies de la perfusion cérébrale [590b].

## Aspects obstétriques et pédiatriques

Aux États-Unis, la consommation de cocaïne pendant la grossesse n'est pas un phénomène rare et reste sous-estimée, et des cas de « bébés du crack » ont reçu une attention considérable de la part des médias. À l'hôpital Parkland de Dallas, 10 % des femmes enceintes déclaraient prendre de la cocaïne [591], et dans le service de soins prénataux de l'hôpital de la ville de Boston, 17 % des prélèvements d'urine avaient été testé positifs à la cocaïne ou à ses métabolites [592]. Dans plusieurs établissements de soins prénataux publics et privés du comté de Pinellas, en Floride, les analyses urinaires faisaient apparaître une consommation de cocaïne chez 1,9 % des femmes blanches et 7,5 % des femmes noires [593]. Les services pédiatriques des hôpitaux ont été submergés par des naissances de bébés exposés à la cocaïne (qualifiés de *crack boarders*, les pensionnaires du crack) ; en 1990, on estimait que plus de 100 000 nourrissons exposés à la cocaïne étaient nés aux États-Unis et qu'au terme de l'année 2000, le nombre d'enfants américains exposés in utero à la cocaïne atteindrait les 4 millions, et pourraient composer jusqu'à la moitié des salles de

classe de certains quartiers. Lorsque ces enfants ont atteint l'âge d'entrer à l'école maternelle et primaire, les médias ont abondamment parlé de leurs troubles fonctionnels et du poids économique qu'ils représentent pour la société, tant au niveau des soins que de l'éducation. On rapporte par exemple qu'en 1990, éduquer un enfant normal pendant 1 année dans une classe traditionnelle coûtait 3 500 USD, contre 15 000 USD pour un enfant ayant été exposé à la drogue [594]. Ces données marquantes ont entraîné la production d'une littérature volumineuse sur les effets périnataux et néonataux de la cocaïne [596,596,596a].

Des rapports décrivent une augmentation du taux d'avortements spontanés [597,598], d'hématomes rétroplacentaires [598-600], de naissances prématurées, de retard de la croissance fœtale, de petit poids de naissance et un périmètre crânien inférieur à la normale [598,600-604,604a]. Les malformations congénitales signalées incluent des anomalies génito-urinaires [600,605-607] et cardiovasculaires (atrésie ou sténose de l'artère pulmonaire et anomalies du septum auriculoventriculaire) [490,597,608], anomalies crâniennes [597,609], anomalies spinales [482], atrésie intestinale ou entérocolite nécrosante [610], anomalies de taille des membres [490,611], tortuosités vasculaires dans l'iris [612] et rétinopathie de la prématurité [613].

Des trémulations, une irritabilité, des réflexes tendineux vifs et une hypertonie du nouveau-né sont fréquemment retrouvés chez les nourrissons exposés à la cocaïne, et disparaissent généralement en quelques jours [602]. On décrit également des cas de « pauvreté des interactions et réponses organisationnelles inadaptées aux stimulus environnementaux » [600]. Dans une étude utilisant une échelle de développement du nourrisson (Bayley Mental and Motor Scales of Infant Development), les bébés exposés à la cocaïne obtenaient généralement des scores inférieurs à la moyenne par rapport à 390 bébés contrôles [614]. Après avoir exclu les consommateurs d'autres drogues illicites et avoir contrôlé les effets de l'éthanol et du tabac, une autre étude a découvert que la consommation de cocaïne au cours du dernier trimestre de grossesse avait un effet délétère sur la taille du nouveau-né, la circonférence de la tête, l'attention et la réactivité [615,616]. D'autres études, contrôlant le poids de naissance, l'âge gestationnel, l'âge maternel ainsi que la consommation d'éthanol, de cannabis et de tabac, ont montré l'apparition à 3 semaines d'une « mauvaise régulation de l'état et une excitabilité plus grande » chez les nourrissons exposés in utero à la cocaïne ; les effets avaient un lien avec la dose [617]. Des résultats semblables ont également été retrouvés dans d'autres études, ainsi qu'une synergie des effets de la cocaïne avec l'éthanol et le cannabis [618].

Il existe un « syndrome de sevrage » néonatal qui ressemblerait à celui de l'héroïne mais sans en présenter les symptômes digestifs ; une arythmie cardiaque et des crises convulsives sont décrites [482]. Seize nourrissons exposés in utero à la cocaïne ont eu des crises convulsives à la naissance, qui survenaient encore après le 1er mois de vie chez huit d'entre eux [619]. Même en l'absence de crises convulsives, l'EEG a révélé la présence de pointes et d'ondes aiguës pendant plusieurs mois [620]. À la différence du syndrome de sevrage néonatal des opiacés, ces signes et symptômes, s'ils sont imputables à la cocaïne elle-même, sont probablement le résultat d'une toxicité directe, et non de l'abstinence. En outre, bien que le sevrage néonatal des opiacés représente fréquemment une urgence vitale, les signes d'une toxicité néonatale causée par la cocaïne nécessitent rarement un traitement vigoureux.

Des bébés exposés à la cocaïne pendant le premier trimestre de la grossesse avaient des corrélations spectrales des régions cérébrales homologues à la naissance moins bien développées et un spectre de puissance électroencéphalographique plus faible à 1 an, impliquant des « connexions interhémisphériques moins nombreuses » à la naissance et « des agrégats neuronaux moins nombreux » à 1 an [621].

Des nouveau-nés exposés à la cocaïne présentaient des concentrations élevées de noradrénaline, corrélées aux troubles neurocomportementaux constatés aux jours 1 à 3 mais qui avaient disparu 2 semaines après la nais-

sance [622]. La vasoconstriction utérine et la libération de catécholamine en réponse à une hypoxémie et à une déplétion en dopamine dans le SNC avec une perte de la modulation inhibitrice dopaminergique du tonus sympathique sont deux des mécanismes possibles de cette élévation.

Dans une étude prospective portant sur 30 nouveau-nés de l'hôpital de Harlem exposés à la cocaïne, il apparaît que ces bébés présentaient un retard de croissance intra-utérine, un périmètre crânien inférieur à la normale et une hypertonie axiale ou diffuse suffisamment grave pour être qualifiée de « tétraparésie hypertonique » significativement plus souvent que les bébés servant de contrôles [623]. Dans une étude réalisée ultérieurement par les mêmes investigateurs, 136 nourrissons non exposés à la cocaïne ont été comparés à 104 nourrissons chez qui l'exposition à la cocaïne a non seulement été vérifiée, mais aussi quantifiée comme étant légère ou forte par analyse des cheveux maternels. Au cours de cette étude, qui excluait les mères alcooliques, utilisatrices de drogues injectables et atteintes du sida et qui incluait un contrôle pour la consommation de tabac (identifiée par déclaration des sujets), les troubles de la croissance fœtale de la tête et les anomalies du tonus musculaire, des mouvements et de la posture étaient associés à une exposition à la cocaïne sur un mode dose-dépendant [624]. À l'âge de 24 mois, cependant, l'hypertonie n'était plus détectable chez les enfants exposés à la cocaïne avant la naissance. On ignore si ces signes néonataux prédisent des difficultés futures du développement [625,626].

Une étude menée à San Francisco, au cours de laquelle l'utilisation prénatale de tabac a été déterminée par des analyses d'urine qui recherchaient la présence de cotinine, un métabolite de la nicotine, plutôt que par les déclarations des sujets, a découvert que l'exposition au tabac était un meilleur prédicteur des anomalies du tonus musculaire chez les nouveau-nés que la cocaïne [627]. Dans cette étude, cependant, l'exposition à la cocaïne a été déterminée d'après les concentrations en benzoylecgonine du méconium plutôt que par l'analyse des cheveux ; il est donc possible que la consommation de tabac ait été surestimée dans l'étude réalisée à l'hôpital de Harlem, tandis que la consommation de cocaïne a peut-être été sous-estimée dans l'étude de San Francisco.

En utilisant de nouveau l'analyse des cheveux maternels et en procédant à des ajustements pour l'éthanol, le tabac, le cannabis et les opiacés, les chercheurs de l'hôpital de Harlem ont découvert que le périmètre crânien diminuait en fonction de l'augmentation des doses de cocaïne pendant la grossesse [628]. En outre, la circonférence de la tête était disproportionnellement plus petite que ne le laissait prévoir le poids de naissance, indiquant que la cocaïne agirait directement pour inhiber la croissance fœtale du cerveau plutôt que de manière indirecte en entraînant une vasoconstriction des vaisseaux placentaires.

Comme nous l'avons vu, les AVC surviennent au moment de la naissance et juste après la naissance chez les nourrissons exposés à la cocaïne. Au cours d'une étude réalisée au moyen d'échographies de nouveau-nés exposés in utero à la cocaïne ou à la méthamphétamine, des signes probants d'AVC ischémiques ou hémorragiques sont apparus chez plus d'un tiers des sujets [483]. Un rapport décrivant le cas de 49 nourrissons exposés indique que la TDM ou l'IRM suggéraient dans plus de la moitié des cas une leucomalacie périventriculaire, un infarctus cérébral, une hémorragie intraventriculaire ou une hémorragie intraparenchymateuse [482]. Ces nourrissons ne présentaient cependant pas tous des anomalies néonatales du comportement [483]. Les tests de réponse évoquée auditive du tronc cérébral ont révélé des latences allongées chez 18 nourrissons exposés à la cocaïne, indiquant des lésions rétrocochléaires ou du tronc cérébral [629]. Une étude utilisant l'échographie, au cours de laquelle les taux de benzoylecgonine du méconium ont servi à quantifier l'exposition à la cocaïne, a montré qu'une forte exposition, mais pas une exposition faible, était associée à des hémorragies sous-épendymaires [630].

Dans une analyse radiologique (échographie, TDM ou IRM) portant sur 43 nouveau-nés consécutifs de mère consommant de la cocaïne, un infarctus cérébral a été retrouvé

dans 17 % des cas et des anomalies congénitales dans 12 %, par rapport à 2 % et 0 respectivement chez les bébés contrôles. Les malformations constatées étaient notamment des encéphalocèles, des holoprosencéphalies, des lipomes spinaux et des hypoplasies du cervelet. Les auteurs ont estimé que les AVC avaient été causés par un vasospasme placentaire et cérébral au cours du troisième trimestre et que ces malformations étaient le résultat d'un vasospasme survenu au cours du premier trimestre [499]. D'autres ont néanmoins exprimé des doutes quant à l'origine ischémique des malformations du premier trimestre [631].

Le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) a été observé dans une étude chez 15 % de 66 nourrissons exposés in utero à la cocaïne [632], et des anomalies cardiorespiratoires ont été décrites chez des nouveau-nés exposés, qu'ils développent ou non une apnée par la suite [599]. Cependant, d'autres études n'ont retrouvé qu'une légère augmentation du taux de SMSN chez les nourrissons exposés in utero à la cocaïne [633], et une étude portant sur des prématurés a découvert que l'exposition in utero à la cocaïne *réduit* en fait le risque de syndrome de détresse respiratoire [634]. Une méta-analyse de dix études publiées sur le SMSN conclut que l'exposition intra-utérine aux drogues en général est un facteur de risque, mais que l'augmentation du risque ne peut être uniquement imputée à la cocaïne [635].

Les mères qui consomment régulièrement de la cocaïne sont plus susceptibles que d'autres d'éviter les soins prénataux, de souffrir de malnutrition, d'abuser d'autres substances, y compris le tabac et l'éthanol, et de ne pas faire état de leur consommation de cocaïne [636,637] (dans une étude cas-témoins de cas d'avortements spontanés, l'analyse des cheveux maternels était quatre fois plus susceptible d'être positive pour l'utilisation de cocaïne que les déclarations des consommatrices, et c'est uniquement avec l'appui des chiffres fournis par les analyses que la cocaïne est apparue comme un facteur de risque significatif) [638]. Les utilisatrices de cocaïne ont une forte prévalence pour les maladies sexuellement transmissibles, y compris le VIH et la syphilis, qu'elles transmettent à leur enfant [639,639a]. Elles sont en détresse socioéconomique. Ces facteurs brouillent les tentatives de déterminer le risque réel d'exposition in utero à la cocaïne [633]. Bien que la plupart des chercheurs admettent que la cocaïne provoque des avortements spontanés, des hématomes rétroplacentaires, un retard de croissance intra-utérine et une diminution du périmètre crânien, certains n'ont constaté aucune augmentation de la prématurité [598,603], des anomalies congénitales [592,603,640] ou des anomalies du comportement du nouveau-né [641]. D'autres, ayant observé une limitation de la croissance intra-utérine, décrivent un « rattrapage de croissance » au 12e ou 18e mois [642]. Une étude utilisant l'analyse des cheveux maternels a montré qu'une forte consommation de cocaïne était associée à un retard de croissance intra-utérine, ce qui n'était pas le cas pour une consommation légère, et l'exposition devait avoir eu lieu à la fin de la grossesse [643]. Dans un rapport, les « utilisatrices sociales » ayant cessé toute consommation de cocaïne dès l'annonce de leur grossesse ne présentaient pas d'augmentation de l'incidence d'« issues indésirables de la grossesse » [644]. Une autre étude a établi une association entre la baisse de croissance utérine et l'exposition prénatale à la cocaïne chez des femmes bénéficiant ou non de soins prénataux, et l'adéquation des soins prénataux n'avait aucune influence sur la différence entre les nourrissons exposés à la cocaïne et les nourrissons non exposés [645]. Cependant, l'échographie transfontanellaire a identifié des anomalies chez près de deux tiers des nouveau-nés des centres-villes (qui aux États-Unis correspondent aux quartiers les plus défavorisés), qu'ils aient été ou non exposés à la cocaïne, sans différence significative entre les deux groupes, ce qui indique que les anomalies décrites dans les autres études ne seraient pas spécifiques à la cocaïne [646]. Un groupe d'investigateurs a même dénoncé les pratiques des comités de relecture des revues médicales, qui rejetteraient fréquemment les études n'établissant pas un lien de cause à effet entre la consommation de cocaïne par la femme enceinte et les problèmes de santé rencontrés par le fœtus, pour des raisons idéologiques [647].

En 1991, 20 rapports de scientifiques décrivant la consommation de cocaïne pendant la grossesse ont été soumis à une méta-analyse [648]. Parmi les études analysées, 15 étaient des études prospectives de cohorte, 4 étaient des études rétrospectives de cohorte et 1 était une étude cas-témoins ; les études d'observation étaient exclues, de même que les études qui ne séparaient pas les utilisateurs de cocaïne des utilisateurs d'autres drogues et les études réalisées sans groupe de contrôle. Bien que les odds ratio concernant des variables telles que l'avortement spontané, l'hématome rétroplacentaire, la prématurité, le petit poids de naissance et les malformations soient élevés chez les consommateurs de cocaïne par rapport aux contrôles non toxicomanes, un risque statistiquement significatif a uniquement été identifié pour les malformations génito-urinaires et le décès intra-utérin. Lorsque les polyconsommateurs qui prenaient de la cocaïne ont été comparés à des polyconsommateurs qui ne prenaient pas de cocaïne, seul était significatif l'odds ratio pour les malformations génito-urinaires. Les auteurs de la méta-analyse ont donc souligné la difficulté de définir le rôle de la cocaïne seule dans les issues indésirables de la grossesse.

Un examen approfondi d'études publiées entre 1989 et 1999 reconnaît la difficulté d'isoler les effets de la cocaïne [649]. Ainsi, sur 16 études évaluant des nouveau-nés exposés à la cocaïne au moyen de l'échelle d'évaluation de Brazelton (Neonatal Behavioral Assessment Scale), la moitié ne comportait aucun contrôle pour la consommation d'autres drogues. Certaines études (mais pas toutes) ayant tenté d'intégrer ce type de contrôles ont pu identifier des effets indésirables, impliquant de façon variable « l'accoutumance, l'orientation, la maturité motrice, le nombre de réflexes anormaux, les scores de dépression et d'excitation [...] la réactivité vigile [...] la régulation végétative [...] [et] la régulation homéostatique ». Certaines études ont identifié une augmentation des effets liés à la quantité et à la durée de l'exposition, et d'autres encore ont trouvé des interactions entre la cocaïne et l'éthanol ou le tabac. Parmi les études réalisées en utilisant les échelles de développement du nourrisson de Bayley (qui évalue la cognition et le comportement) chez des nourrissons âgés de 3 à 24 mois, la moitié n'a trouvé aucune différence entre les nourrissons exposés in utero et les contrôles.

Une autre analyse insiste sur l'impossibilité rencontrée par de nombreuses études à mesurer des « domaines spécifiques du fonctionnement » qui pourraient être touchés par l'exposition prénatale à la cocaïne, tels que par exemple la performance motrice, la réactivité, l'attention, la régulation, la modulation de l'éveil ou les fonctions exécutives [650]. Les auteurs de cette analyse reconnaissent que les enfants exposés à la cocaïne ont souvent des troubles neuropsychologiques, mais ils les considèrent comme faisant « partie d'un groupe beaucoup plus vaste d'enfants à haut risque qui tireraient des bénéfices de différentes interventions médicales ». Selon leurs conclusions, lorsque les ajustements adéquats sont réalisés, la pauvreté compte plus que l'exposition à la cocaïne en elle-même.

Dans une analyse plus récente de 74 rapports publiés entre 1984 et 2000, 38 de ces rapports ont été exclus pour des raisons de méthodologie (impossibilité de cacher aux investigateurs l'exposition ou non des enfants à la cocaïne, l'absence d'un groupe de contrôle, l'absence d'un recrutement prospectif ou l'inclusion d'enfants exposés in utero aux opiacés, aux amphétamines ou à la phencyclidine, ou dont la mère était infectée par le VIH) [651]. L'analyse systématique des 36 études restantes n'a pas permis d'identifier une « association négative convaincante entre l'exposition prénatale à la cocaïne et le retard physique, les scores obtenus aux tests du développement ou les troubles d'expression ou de compréhension du langage » après intégration de contrôles pour le tabac, l'éthanol, le cannabis ou la qualité de l'environnement de l'enfant. Les effets possibles de la cocaïne sur les aptitudes motrices pendant la 1re année de vie n'ont pas pu être séparés des effets tout aussi probables du tabac. Les effets de la cocaïne sur « l'attention et l'expressivité émotionnelle » et sur les mesures neurophysiologiques (EEG, mouvements oculaires ou réponses évoquées auditives du tronc céré-

bral) n'étaient pas rapportés de façon cohérente et étaient d'une « importance clinique incertaine ».

Dans leur travail de revue critique d'études antérieures, les auteurs de cette analyse ont isolé une méta-analyse de six rapports associant l'exposition in utero à la cocaïne à un déficit d'expression ou de compréhension du langage, une association qui pouvait coûter selon les estimations jusqu'à 352 millions USD par an en services éducatifs spécifiques [652]. Publié dans une revue scientifique majeure, cet article a reçu une attention considérable de la part des médias, bien que 5 de ces 6 études aient été rétrospectives, que 2 n'aient pas utilisé d'examinateurs masqués, que 2 aient inclus des enfants exposés aux opioïdes et aux amphétamines et qu'aucune n'ait établi de contrôle pour l'exposition au tabac.

Une étude prospective portant sur 658 nourrissons exposés à la cocaïne avant leur naissance a découvert qu'à l'âge de 1 mois, par rapport aux contrôles, ces nourrissons avaient « un éveil plus faible, des mouvements et une autorégulation de mauvaise qualité, une excitabilité plus grande, une hypertonie plus importante et plus de réflexes anormaux ». L'exposition à la cocaïne a été déterminée en fonction de dosages du méconium et « l'ajustement des covariables » – y compris la consommation d'éthanol, de tabac et de cannabis pendant la grossesse – a été établi par « les enquêtes en hôpital » [653].

Une étude d'enfants de 4 ans exposés in utero à la cocaïne n'a révélé aucune différence entre les tests d'intelligence de ces enfants et ceux des sujets contrôles [654]. Une étude similaire a découvert une difficulté à maintenir l'attention chez de jeunes enfants exposés à la cocaïne avant la naissance mais n'a trouvé aucun effet significatif sur la croissance, l'intelligence, la réussite ou le comportement en classe [655]. Les tests de QI réalisés chez des élèves âgés de 6 à 9 ans n'ont révélé aucune différence chez les enfants exposés ou non à la cocaïne avant la naissance [656]. Aucune étude comparable n'a été réalisée chez des enfants plus âgés, et il est possible que les anomalies cognitives ou comportementales deviennent plus flagrantes au moment de l'adolescence. Il est cependant évident que si l'exposition prénatale à la cocaïne a des effets délétères sur le cerveau, ils ne sont pas seulement inférieurs aux déclarations faites auparavant, ils sont également relativement faibles par rapport aux effets du tabac et de l'éthanol [166]. Malgré cela, 200 femmes américaines ont été poursuivies pour avoir consommé de la cocaïne pendant leur grossesse, et le gouvernement américain a créé des programmes offrant de l'argent aux consommatrices de crack en échange de leur stérilisation.

Les études réalisées chez l'animal confirment les dommages causés au fœtus par la cocaïne. L'exposition à la cocaïne in utero de souris ou de rats a provoqué des anomalies des tissus mous et du squelette, une diminution du poids fœtal, des œdèmes sur le fœtus, des hématomes rétroplacentaires et des hémorragies intracrâniennes [658-662]. Un déficit de l'apprentissage a été associé à des doses trop faibles pour entraîner des anomalies plus visibles [660]. Les autres anomalies décrites incluent une déficience du conditionnement aux stimulus nocifs [663], une augmentation de l'autoadministration de cocaïne (et d'éthanol) à l'âge adulte [664, 665], une diminution du comportement exploratoire et du toilettage [666], un retard de la maturation des yeux [666], une perte auditive congénitale [666], des troubles de l'attention [667], une sensibilité plus forte aux crises convulsives induites par la cocaïne au cours des phases ultérieures de la vie [668], et la mortalité périnatale [669]. Les anomalies morphologiques décrites incluent la dysplasie hippocampique [670] et la neurogenèse dans l'habenula [671]. Chez l'animal, la cocaïne diminue le flux sanguin utérin et placentaire [672-674], et les taux de cholinestérase sérique diminuent pendant la grossesse [675].

Les études chez l'animal indiquent également que les mâles exposés à la cocaïne avant de s'être reproduits ont une plus forte incidence d'anomalies du développement chez leurs petits [676]. La cocaïne se lie aux spermatozoïdes, qui pourraient jouer le rôle de vecteurs transportant la cocaïne dans l'ovule [677].

Les effets de la cocaïne sur les fœtus des animaux soulèvent des questions à large spectre.

1. Les effets sont-ils secondaires à une vasoconstriction utérine, placentaire ou cérébrovasculaire, du fœtus et à l'hypoxie du SNC, à une neurotoxicité directe ou au deux [551,678,679] ? La malnutrition de la mère (aggravée par les effets anorexigènes de la cocaïne) intervient-elle ? Les effets indirects sont-ils médiés par le biais d'une cardiotoxicité induite par la cocaïne (la cocaïne provoque l'apoptose des cellules cardiaques fœtales [680]) ?
2. Les lésions surviennent-elles au début de la gestation, à la fin de la gestation, ou pendant ces deux périodes ? Des lésions d'apparition précoce altèreraient la cytogenèse et la migration cellulaire ; des lésions plus tardives altèreraient la croissance du cerveau et la différenciation. D'après les preuves obtenues, les lésions surviendraient pendant les deux étapes [681,682].
3. Les lésions impliquent-elles la dopamine, la sérotonine ou d'autres neurotransmetteurs (qui agissent en tant que facteurs trophiques au début du développement) ? Très tôt pendant la gestation, avant que les neurones monoaminergiques du SNC ne soient formés, les catécholamines systémiques peuvent traverser la barrière hématoencéphalique d'un fœtus immature pour aller influencer le neurodéveloppement de manière globale. Plus tard, avec la formation des systèmes monoaminergiques spécifiques, l'influence de la dopamine et de la sérotonine sur le développement du cerveau devient plus localisée. La cocaïne (qui se lie plus solidement au transporteur de la sérotonine qu'au transporteur de la dopamine dans le cerveau en développement [683]) pourrait avoir des effets perturbateurs à l'un ou l'autre stade [684].
4. Les métabolites de la cocaïne contribuent-ils à la formation des lésions ? Une étude réalisée sur des cultures de neurones mésencéphaliques de fœtus de rat a montré que le métabolite de la cocaïne norcocaïne – mais pas la cocaïne elle-même – exerçait une cytotoxicité sur les neurones dopaminergiques, et que des cerveaux de fœtus de rat exposés in utero à la cocaïne avaient des concentrations de norcocaïne capables de provoquer une cytotoxicité de cette nature [685].
5. L'activation par la cocaïne des gènes précoces immédiats dans le cerveau en développement modifie-t-elle l'expression des gènes et le phénotype neuronal ? La cocaïne inhibe la synthèse de l'ADN dans le cerveau du fœtus du rat et l'incorporation de thymidine dans les cultures de cellules gliales [687]. Par ce mécanisme, les effets sur les neurotransmetteurs pourraient être indirects ; il a par exemple été suggéré que la réduction de la dopamine dans le cerveau en développement induite par la cocaïne serait secondaire à la diminution du GDNF induite par la cocaïne [688]. Chez le singe, les taux mésencéphaliques fœtaux de tyrosine hydroxylase (l'enzyme cinétiquement limitante dans la synthèse de la dopamine) diminuent et les taux de récepteurs dopaminergiques $D_1$ et $D_2$, de préprodynorphine et de préproenképhaline du cerveau antérieur rostral, sont élevés [689]. De même, chez le singe, l'exposition du fœtus à la cocaïne augmente les taux d'ARNm du transporteur de la dopamine dans le mésencéphale, mais pas dans le striatum ni le cerveau antérieur rostral [690].
6. L'exposition fœtale à la cocaïne entraîne-t-elle des modifications neurochimiques qui ne sont pas visibles à la naissance mais qui apparaissent au cours de la maturation ? Chez les rats exposés à la cocaïne in utero, les taux de base de sérotonine dans plusieurs régions cérébrales et de dopamine dans le striatum étaient réduits chez les animaux adultes mais pas chez les individus immatures [691].

La consommation de cocaïne pendant la grossesse est associée à la syphilis congénitale chez les nouveau-nés, et l'exposition postnatale à la cocaïne comporte ses propres dangers, notamment des symptômes des voies respiratoires supérieure et inférieure [692]. Des nourrissons ont eu des trémulations ou des crises convulsives alors qu'ils étaient allai-

tés par leur mère qui consommait de la cocaïne [693,694]. Un bébé âgé de 9 mois a souffert d'un état de mal épileptique après avoir ingéré accidentellement de la poudre de cocaïne, et des crises convulsives sont survenues chez un nourrisson et un enfant de 2 ans après une inhalation passive de fumée de crack [695]. Dans un rapport de l'hôpital de la ville de Boston, des métabolites de la cocaïne ont été retrouvés dans 6 analyses d'urine sur 250 échantillons (2,4 %) prélevés sur de jeunes enfants reçus en service d'urgences pour des problèmes sans lien avec la cocaïne. Les voies d'exposition possibles sont le lait maternel, l'administration intentionnelle, l'ingestion accidentelle de la drogue ou de poussière contenant des particules de cocaïne, et l'inhalation passive de fumée de « crack » [696]. Illustrant de façon dramatique l'étendue des catastrophes pédiatriques imputables à la cocaïne, un rapport décrit six cas fatals : la mort intra-utérine d'un fœtus âgé de 35 semaines, une encéphalopathie anoxique à la naissance avec une survie végétative de 3 mois, une asphyxie traumatique chez un bébé de 4 mois, une cardiomyopathie à l'âge de 21 mois suite à l'abus de cocaïne par la mère au moment de la naissance, une malnutrition et une déshydratation chez un nourrisson de 4 semaines et l'empoisonnement d'un nourrisson de 6 semaines par son frère adolescent [697].

## Traitement à long terme

### Limites des analogies

Le traitement à long terme de l'addiction à la cocaïne n'est pas satisfaisant (tableau 5.5). Trois types de pharmacothérapie sont utilisés pour traiter l'addiction : des agonistes (méthadone pour l'héroïne, dispositif transdermique délivrant de la nicotine pour le tabac), des antagonistes (naltrexone pour l'héroïne) et des modulateurs du métabolisme (disulfiram pour l'éthanol) [698]. Pour la cocaïne, l'identification d'un agent efficace dans l'une quelconque de ces trois catégories s'est avérée difficile.

### Facteurs confondants environnementaux

Des études chez l'animal ont révélé une myriade de variables environnementales qui influencent l'autoadministration de cocaïne, l'efficacité de divers agents pharmacologiques, ou les deux [699,700].

1. Autoadministration de doses unitaires de cocaïne. Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation des doses de cocaïne produit une courbe dose-réponse « en forme de U inversé ». La partie descendante de la courbe pourrait représenter un effet de satiété ou des effets moteurs ou aversifs, voire les deux. L'efficacité des agonistes et des antagonistes de la dopamine pour diminuer l'autoadministration diminue lorsque la dose unitaire augmente.
2. Régime de l'autoadministration de cocaïne. L'efficacité des antagonistes de la dopamine, de l'inhibiteur sélectif de la recapture sérotoninergique fluoxétine, et de l'agoniste opiacé partiel buprénorphine varie fortement en fonction du régime des doses. Non seulement il existe des différences dépendant de la réponse ou de l'absence de réponse de l'animal sous des régimes à rapport fixe, à intervalle fixe ou à rapport progressif (voir au chapitre 2), mais dans chacun de ces régimes, la variation du taux de réponse ou de l'intervalle qui produit une récompense peut déterminer si un agent diminue l'autoadministration.
3. Régime des stimulus autres que la drogue. La punition (par exemple, un choc électrique) qui accompagne l'autoadministration de cocaïne facilite l'efficacité pharmacologique visant le sevrage ; il en est de même avec d'autres éléments renforçants (par exemple, la nourriture) [si l'on extrapole ces observations à l'être humain, on peut penser que la participation à un programme thérapeutique pourrait être dépendante de l'accès à d'autres éléments renforçants].
4. Stimulus conditionnants. La présentation de stimulus associés à la drogue lors de l'administration de divers régimes de cocaïne augmente l'autoadministration (voir le chapitre 2).

**Tableau 5.5.** Traitements à long terme

**Agonistes dopaminergiques**
– Antidépresseurs tricycliques
– Bromocriptine
– Amantadine
– Méthylphénidate
– Mazindol
– Bupropion
– Indatraline
– Inhibiteurs de la monoamine oxydase
– L-DOPA
– Analogues de la cocaïne
– Cocaéthylène
**Antagonistes et agonistes partiels dopaminergiques**
– Phénothiazines
– Halopéridol
– Flupenthixol
– Raclopride
**Agonistes sérotoninergiques**
– Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
– Fenfluramine
**Antagonistes sérotoninergiques**
– Parachlorophénylalanine
– Ritansérine
**Agonistes et antagonistes des opiacés**
– Méthadone
– Buprénorphine
– Agonistes de récepteurs κ
– Naltrexone
**Agents anticonvulsivants et GABAergiques**
– Carbamazépine
– γ-vinyl-GABA
– Baclofène
– Gabapentine
– Benzodiazépines
**Inhibiteurs glutamatergiques**
– Lamotrigine
– Mémantine
– Dextrométhorphan
– Acamprosate
**Autres**
– Méthyllycacotinine
– Disulfiram
– Cannabinoïdes
– Ibogaïne
– Ligands des récepteurs ζ
– Inhibiteurs des canaux calciques
– Immunothérapie
**Traitement des troubles psychiatriques préexistants**
– Désipramine
– Lithium
– Méthylphénidate
**Acupuncture**
**Psychothérapie**
**Contrats d'objectifs**
**Groupes d'entraide**

5. Privation de nourriture. Les taux d'autoadministration de cocaïne sont nettement plus élevés chez les rats privés de nourriture que chez les rats nourris à satiété.
6. Facteurs de stress environnementaux. Le stress physique (frappe du pied), émotionnel (observation d'un autre rat recevant une frappe du pied) et social (l'intrusion d'un individu agressif du même sexe) augmente l'autoadministration de cocaïne.
7. Environnement d'élevage. Les données concernant la question de savoir si les animaux élevés seuls sont plus ou moins susceptibles que les animaux élevés en groupe de réagir différemment aux psychostimulants, de s'autoadministrer de la cocaïne ou de tirer des avantages d'une thérapie pharmacologique, ne permettent pas de se prononcer.

## Pharmacothérapies

Le nombre de traitements pharmacologiques ayant été étudiés ou recommandés pour l'addiction à la cocaïne reflète leur inefficacité collective.

### Agonistes dopaminergiques directs ou indirects

1. La bromocriptine, un agoniste direct, a supprimé l'autoadministration de cocaïne chez l'animal uniquement à des doses provoquant des mouvements stéréotypés, et dans les études chez l'être humain, dont certaines étaient contrôlées contre placebo, la diminution de l'appétence pour la cocaïne a été contrebalancée par ses effets secondaires [702,703]. En outre, dans d'autres essais réalisés en double insu et contrôlés contre placebo, la bromocriptine n'a pas permis de réduire les effets subjectifs de la cocaïne, ni l'appétence ou la consommation [704,705].
2. L'amantadine, un agoniste indirect de la dopamine, semblait prometteuse dans les premières études [707] mais elle est apparue aussi peu efficace qu'un placebo pour réduire l'appétence ou la consommation de cocaïne dans des essais convenablement contrôlés et d'une durée suffisante.
3. Le pergolide, un agoniste direct, a réduit l'insomnie et l'appétence pendant le sevrage de la cocaïne sans entraîner autant d'effets secondaires que la bromocriptine [710]. Néanmoins, des essais ultérieurs réalisés en double insu contre placebo ne sont pas parvenus à démontrer son efficacité [711,712]. Dans une étude, les investigateurs ont découvert que le pergolide était détourné comme drogue « de rue » [713].
4. Le méthylphénidate, un agoniste direct, a augmenté l'appétence pour la cocaïne dans une étude [714]. Dans un essai en double insu, il n'était pas plus efficace qu'un placebo, que ce soit pour modifier la rétention ou les dépistages urinaires positifs pour la benzoylecgonine [715] (voir ci-après pour la consommation de méthylphénidate chez des utilisateurs de cocaïne atteints du trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité).
5. La désipramine est un antidépresseur tricyclique qui agit principalement comme un inhibiteur de la recapture noradrénergique. Les premiers essais en ouvert sur la désipramine (seule ou avec d'autres psychostimulants comme l'imipramine, la maprotiline et le trazodone) ont décrit une diminution de l'euphorie induite par la cocaïne ainsi que de l'appétence [698, 716,717]. Cependant, plusieurs essais en double insu contre placebo portant sur la désipramine n'ont pu identifier aucun bénéfice [698,718,719]. L'utilité de la désipramine pour traiter la dépression liée au sevrage est limitée par son action différée de 1 à 2 semaines. En outre, certains patients subissent un syndrome appelé *early tricyclic jitteriness syndrome* (syndrome précoce d'agitation induite par un antidépresseur tricyclique), dont les symptômes se rapprochent de ceux de l'intoxication légère par la cocaïne et déclenchent paradoxalement l'appétence [720]. La désipramine peut potentialiser les effets hypertenseurs de la cocaïne [721].
6. Le mazindol, un inhibiteur de la recapture de la dopamine qui semble ne comporter aucun potentiel d'abus, est apparu comme prometteur dans une étude préliminaire de

4 semaines [722]. Cependant, des essais ultérieurs n'ont pas permis de confirmer les bénéfices constatés [723,724]. Le bupropion est un autre inhibiteur de la recapture tout aussi inefficace [725]. Chez le singe, l'indatraline, un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine à action longue, a diminué l'autoadministration de la cocaïne, mais a également diminué la prise de nourriture et a provoqué des stéréotypes comportementaux [726].

7. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont indirectement dopaminergiques. L'un des premiers essais sur le phénylzine était prometteur [727]. Un essai ultérieur avec la sélégiline n'a identifié aucun bénéfice [728].
8. Un seul essai sur L-DOPA/carbidopa n'a pas non plus identifié de bénéfice [729].
9. La consommation orale de cocaïne entraîne elle-même des effets psychoactifs, et son délai d'action lent minimise le risque d'abus par cette voie d'administration, comme l'illustrent les mâcheurs de feuilles de coca et les buveurs de thé à la coca en Amérique du Sud. Dans une étude ayant duré 2 semaines, la cocaïne orale (jusqu'à 100 mg quatre fois par jour) atténuait les effets psychologiques aigus de façon compétitive avec la cocaïne intraveineuse (25 ou 50 mg). Chez les primates non humains, plusieurs analogues de la cocaïne ont diminué l'autoadministration de cocaïne [730].
10. Chez le rat, la cocaïne et le cocaéthylène ont produit des degrés équivalents d'activation comportementale et ont augmenté les taux de dopamine extracellulaire dans le cerveau ; une tolérance rapide pour les effets du cocaéthylène est apparue, avec une diminution de la réponse ultérieure à une compétition avec la cocaïne. Ce phénomène de tolérance n'a pas été retrouvé chez des rats recevant des administrations de cocaïne, indiquant qu'il serait possible d'utiliser le cocaéthylène comme traitement agoniste [731].

Deux analyses de la littérature réalisées par le centre Cochrane concluent que les preuves ne permettent pas de se prononcer en faveur de l'utilisation des agonistes de la dopamine ou des antidépresseurs pour traiter la dépendance à la cocaïne [731a,731b]. Une raison possible de l'absence de bénéfice serait que chez les patients sensibilisés, de tels agents déclenchent l'appétence de façon directe ou augmentent les réponses à des indices externes de la cocaïne [22].

### Antagonistes et agonistes partiels de la dopamine

1. Chez l'animal, la chlorpromazine a diminué l'autoadministration de la cocaïne, mais uniquement à des doses qui diminuaient également la réponse alimentaire [701]. Chez l'être humain, les phénothiazines et l'halopéridol ne bloquent pas complètement l'euphorie induite par la cocaïne et aggravent les symptômes anhédoniques du sevrage [732].
2. Le flupenthixol, un antidépresseur du groupe des xanthènes, bloque sélectivement les autorécepteurs dopaminergiques $D_2$ à faibles doses (agissant ainsi comme un agoniste indirect de la dopamine au niveau de l'Acc). Une étude préliminaire portant sur des cocaïnomanes admis en ambulatoire s'est avérée prometteuse [733], mais des études ultérieures n'ont apporté aucune confirmation [698].
3. Comme nous l'avons vu ci-dessus, les drogues qui agissent comme des agonistes partiels des récepteurs $D_3$ dopaminergiques sélectifs diminuent l'autoadministration de cocaïne chez l'animal [36,37]. Les antagonistes des récepteurs $D_3$, y compris le raclopride et le nafodotride, atténuent l'appétence pour la cocaïne chez l'être humain. Un antagoniste des récepteurs $D_3$ est actuellement en phase d'essai clinique [103a,734].

### Agonistes de la sérotonine

1. La fluoxétine, un ISRS, a diminué les effets subjectifs de la cocaïne chez des sujets volontaires [735]. Là encore, les premières études en ouvert étaient prometteuses [698]. Mais des essais réalisés en double insu contre placebo étaient majoritairement négatifs [736,737]. Une étude a suggéré que la fluoxétine pourrait être efficace chez les personnes abusant de la cocaïne et

participant à un programme de maintenance par la méthadone [738]. Dans une étude en ouvert portant sur des cocaïnomanes souffrant de dépression comorbide et chez qui un traitement par le désipramine n'avait obtenu aucun bénéfice, l'ISRS venlafaxine s'est révélée efficace [739]. Dans une étude portant sur des cocaïnomanes présentant une dépression et un alcoolisme comorbide, la fluoxétine n'était pas plus efficace qu'un placebo [740].

2. Dans un essai en ouvert, le fenfluramine, un agoniste de la sérotonine, combiné à la phentermine, un agoniste de la dopamine, a atténué les symptômes du sevrage de la cocaïne, mais il n'était pas plus efficace qu'un placebo pour favoriser l'abstinence [741] (cette combinaison pharmacologique a par la suite été retirée du marché à cause d'une association avec des valvulopathies ; voir le chapitre 4).

### Antagonistes de la sérotonine

1. Chez le rat, la parachlorophénylalanine, un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase, a diminué le comportement de recherche de la cocaïne. Aucune étude chez l'être humain n'a pour le moment été réalisée.
2. Dans un essai en double insu contrôlé contre placebo, la ritansérine, un antagoniste du récepteur $5HT_2$, a diminué l'appétence pour la cocaïne mais pas sa consommation [741a].

### Agonistes opiacés

1. Dans des programmes de maintenance par la méthadone efficaces (c'est-à-dire dont les dosages sont compris entre 60 et 120 mg par jour : voir le chapitre 3), les patients qui cessent de consommer régulièrement de la cocaïne (69 %) sont plus nombreux que ceux qui commencent à le faire (10 %) [742].
2. La buprénorphine, un agoniste partiel du récepteur μ et un antagoniste du récepteur κ, agit comme un antagoniste μ en présence de taux élevés de ligands du récepteur μ. Chez le singe, la buprénorphine a diminué l'autoadministration de cocaïne [743], et les premiers essais cliniques laissaient penser que son efficacité pourrait être supérieure à celle de la méthadone chez les patients dépendant à la fois de l'héroïne et de la cocaïne [744]. Cependant, d'autres essais cliniques ont montré que la buprénorphine n'était pas plus efficace que la méthadone pour prévenir l'abus de cocaïne (et qu'elle est moins efficace que la méthadone pour traiter la dépendance à l'héroïne) [745].
3. Les agonistes des récepteurs κ, tels que la dynorphine A, n'induisent pas de renforcement et, chez l'animal, ils diminuent l'autoadministration de cocaïne et bloquent l'apparition d'une sensibilisation [746]. Ils agissent probablement en réduisant le tonus dopaminergique, de façon directe ou indirecte (voir le chapitre 2). De nombreux agonistes des récepteurs κ ont été étudiés chez l'animal, mais aucun essai clinique n'a pour l'instant été réalisé [747]. Le fait que la stimulation des récepteurs dopaminergiques $D_1$ soit liée à la production de dynorphine indique que les agonistes sélectifs des récepteurs $D_1$, en facilitant indirectement les récepteurs κ, pourraient s'avérer utile pour traiter la dépendance à la cocaïne [748].
4. Chez les patients présentant une dépendance comorbide à l'éthanol et à la cocaïne, la naltrexone, un antagoniste du récepteur μ, n'était pas plus efficace qu'un placebo [749].
5. Chez des singes s'autoadministrant des associations d'héroïne et de cocaïne (*speedballs*), l'antagoniste dopaminergique flupenthixol combiné à l'antagoniste opiacé quadazocine a diminué l'autoadministration, alors qu'aucun de ces deux agents n'était efficace seul [750].

### Agents anticonvulsivants et GABAergiques

1. Sur la base de ses propriétés antiembrasement, la carbamazépine a été choisie comme traitement possible de la dépendance à la cocaïne. Les premières études réalisées en ce sens étaient prometteuses, y compris même un essai de 12 semaines en double insu contre placebo [751], mais une récente analyse de cinq essais rando-

misés et contrôlés a conclu que la carbamazépine n'est pas plus efficace qu'un placebo [752].

2. Le γ-vinyl-GABA (GVG, Vigabatrin®) inhibe la GABA-transaminase, augmentant ainsi l'inhibition GABAergique de la neurotransmission dopaminergique chez les animaux recevant de la cocaïne et de l'héroïne [753]. Chez le rat, le GVG bloque l'activité locomotrice induite par la cocaïne, la préférence de place conditionnée *(position place preference)* ainsi que l'autoadministration de cocaïne [754]. Des essais cliniques sont en cours [755].
3. Comme nous l'avons vu précédemment, le baclofène, un agoniste du récepteur $GABA_B$, diminue l'autoadministration de cocaïne [99,100]. Il atténue l'appétence pour la cocaïne chez l'être humain [103a]. Des essais cliniques sont prévus.
4. La gabapentine augmente le renouvellement de GABA. Une femme dépressive dépendant de la cocaïne a découvert que la gabapentine de son époux s'avérait être un substitut efficace de la cocaïne, réduisant son appétence et son anxiété. Des essais cliniques sur la gabapentine ont été proposés [756].
5. Les benzodiazépines telles que le diazépam augmentent la neurotransmission GABA en se liant de façon non spécifique aux récepteurs ϖ1 et ϖ2. Le zolpidem, qui n'est pas une benzodiazépine, se lie uniquement aux récepteurs ϖ1 (voir le chapitre 6). Chez le rat, le diazépam a empêché la préférence de place induite par la cocaïne, contrairement au zolpidem [757]. Il n'existe aucune étude clinique, cependant, qui se prononce en faveur de l'utilisation des benzodiazépines dans la dépendance à la cocaïne.

### Drogues influant sur la neurotransmission glutamatergique

Les souris dépourvues d'un récepteur du glutamate particulier, le récepteur mgluR5, ne deviennent jamais dépendantes de la cocaïne, quelle que soit la quantité administrée [758]. Chez le rat, la stimulation de la voie glutamatergique du subiculum hippocampique à l'ATV mésencéphalique provoque la reprise de l'autoadministration chez des animaux auparavant dépendants [759]. Chez l'être humain, cependant, la lamotrigine, un inhibiteur de la libération du glutamate, n'a influencé ni les cotations subjectives, ni les réactions physiologiques à la cocaïne [760], et la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, a augmenté les cotations subjectives positives pour la cocaïne [761]. Les antagonistes NMDA phencyclidine et dizocilpine ont des effets indésirables inacceptables qui excluent toute utilisation clinique. Un inhibiteur moins puissant du récepteur NMDA, le dextrométhorphan (que l'on retrouve dans certains remèdes contre la toux en vente libre), a diminué le comportement de recherche de la cocaïne chez le rat et pourrait s'avérer utile chez l'être humain. L'acamprosate, qui inhibe la libération de glutamate, diminue l'appétence chez les alcooliques et pourrait être efficace pour traiter d'autres dépendances [762].

### Agents influant sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

Chez le rat, l'injection intraveineuse de cotinine, le principal métabolite de la nicotine, a inhibé la libération de dopamine dans l'Acc induite par la nicotine et la cocaïne [763]. La méthyllycaconitine, un antagoniste sélectif des récepteurs ACh nicotiniques α7, a diminué les effets renforçants de la nicotine et de la cocaïne [764].

### Disulfiram

Le disulfiram inhibe la dopamine β-hydroxylase ainsi que l'acétaldéhyde déshydrogénase (voir le chapitre 12). L'administration de disulfiram à des volontaires recevant de la cocaïne a augmenté leur concentration plasmatique en cocaïne, leur fréquence cardiaque, leur pression artérielle et leur anxiété, indiquant que la présence de ces effets négatifs couplés à l'incapacité à les modérer avec l'éthanol peut s'avérer utile sur le plan thérapeutique [765]. Cependant, dans un essai réalisé en double insu contre placebo, le disulfiram n'a pas modifié les réponses comportementales à la cocaïne [766]. Dans une étude portant sur des personnes dépendantes de l'héroïne et prenant part à un programme de maintenance par la méthadone, le disulfiram

était associé à une diminution de la consommation de cocaïne, qu'elle soit concomitante ou non à une consommation abusive d'éthanol [767]. Des résultats semblables ont été obtenus dans une étude sur des patients maintenus par la buprénorphine et recevant du disulfiram [768].

### Cannabinoïdes

Comme nous l'avons abordé précédemment, les animaux abstinents de la cocaïne reprennent l'autoadministration de cocaïne lorsqu'ils sont exposés à un stress, à des indices associés à la cocaïne, ou lorsqu'ils reçoivent de faibles doses de la drogue. Un agoniste des récepteurs cannabinoïdes (HU-210) déclenche également la rechute, et un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes (SR141716A) évite la rechute déclenchée par la cocaïne ou par les indices associés à la cocaïne (mais pas par le stress) [769]. L'antagoniste n'a aucun effet sur l'autoadministration de cocaïne, c'est-à-dire qu'il diminue l'appétence pendant l'abstinence, mais il ne transmet pas les principaux effets de la drogue. Le mécanisme de l'interaction cocaïne-cannabinoïdes n'est pas totalement élucidé. La dopamine élimine l'anandamide (un ligand cannabinoïde endogène) dans le striatum, et l'anandamide facilite indirectement la libération de dopamine en inhibant les interneurones GABAergiques inhibiteurs [770]. Il reste à déterminer si ces observations peuvent avoir un intérêt thérapeutique.

### Ibogaïne

L'ibogaïne, un alcaloïde dérivé de l'indole découvert dans l'arbuste ouest-africain, *Tabernanthe iboga*, provoque des effets psychiques complexes, incluant des hallucinations (voir le chapitre 8). De multiples sites d'action sont décrits, y compris les transporteurs de la dopamine, les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs NMDA du glutamate, les récepteurs opioïdes κ, les récepteurs de la sérotonine, les récepteurs ζ, les canaux calciques et sodiques voltage-dépendants et les systèmes de la neurotensine et de la substance P [771-774]. Chez le rat, l'ibogaïne augmente la sensibilité aux effets de la cocaïne stimulant la psychomotricité, mais uniquement chez les animaux soumis à des administrations chroniques de cocaïne et uniquement à un dosage faible [775]. Elle inhibe l'autoadministration de cocaïne chez les rongeurs [776]. L'ibogaïne a attiré une attention considérable des médias comme traitement possible de la dépendance à plusieurs drogues, y compris la cocaïne. Des rapports anecdotiques chez l'être humain décrivent un arrêt du comportement de recherche de la drogue pendant plusieurs mois après la prise d'une dose unique [777]. L'ibogaïne, une drogue inscrite à l'annexe I du Controlled Substance Act, provoque des tremblements dans tout le corps et, à fortes doses, des lésions du cervelet [778]. Ces problèmes ont généré une recherche pour des dérivatifs structuraux plus efficaces et plus sûrs.

### Ligands des récepteurs ζ

Le rôle physiologique des récepteurs ζ reste incertain, mais les ligands des récepteurs ζ atténuent les effets de la cocaïne stimulant la locomotion [779].

### Inhibiteurs des canaux calciques

Chez le rat, l'israpidine (un inhibiteur des canaux calciques de type L) a diminué la préférence de place induite par la cocaïne [780]. Chez l'être humain, une drogue de même type, l'amlodipine, a diminué l'appétence, mais elle a provoqué des effets secondaires fréquents (bouffées de chaleur, céphalées, fatigue) [781].

### Immunothérapie

La cocaïne est hydrolysée par les carboxylestérases hépatiques et la butyrylcholinestérase (BuChE) plasmatique (également appelée pseudocholinestérase) en benzoylecgonine et en ecgonine méthyl ester (une métabolisation hépatique secondaire de la cocaïne produit la norcocaïne). Chez les rongeurs, un prétraitement par la BuChE atténue les effets physiologiques et comportementaux aigus de la cocaïne. Cependant, son action ne dure que quelques jours [782]. Une approche réside dans l'immunothérapie ; l'immunisation active et passive a été étudiée par le biais de vaccins anticocaïne chez l'animal [783,784]. Cette approche comporte cependant un problème : la cocaïne a la capacité de se lier à

250 fois son poids d'anticorps, et de fortes doses de la drogue submergeraient très probablement les taux d'anticorps circulants. Une nouvelle stratégie consiste à utiliser les anticorps catalytiques qui cassent la cocaïne en fragments inactifs et qui peuvent ensuite répéter l'opération plusieurs fois par seconde [785,786]. L'immunisation passive obtenue avec un tel agent pourrait durer plusieurs semaines.

### Acupuncture

Parmi les patients dépendant de la cocaïne et participant à un programme de maintenance par la méthadone, ceux qui bénéficiaient de l'acupuncture étaient plus susceptibles que les contrôles ne bénéficiant pas de l'acupuncture d'avoir des analyses d'urine négatives pour la cocaïne ; en outre, ceux chez qui les aiguilles avaient été plantées dans une partie de l'oreille considérée comme étant spécifique du traitement de l'abus de drogues étaient moins enclins à utiliser de la cocaïne que ceux chez qui les aiguilles avaient été insérées dans des parties de l'oreille « non spécifiques » [787]. Une autre étude, moins surprenante, n'a trouvé aucune différence entre des points auriculaires « spécifiques » et « non spécifiques » [788] (il va sans dire que le concept de « spécificité des points de l'oreille » dans le traitement de l'abus de substances remet en question une grande partie de nos connaissances de l'anatomie et de la physiologie des mammifères).

### Traitement des maladies coexistantes

Certains consommateurs de cocaïne semblent s'automédiquer pour une maladie psychiatrique préexistante. Des études estiment que les troubles dépressifs sont présents chez 30 % des utilisateurs, les troubles bipolaires chez 20 %, et le déficit d'attention chez 5 % ; dans certains cas, il est de toute évidence difficile de distinguer la cause de l'effet [789]. Des résultats favorables et défavorables ont été rapportés sur l'utilisation de la désipramine chez les consommateurs présentant une dépression préexistante ; du lithium chez les consommateurs présentant un trouble bipolaire ; du méthylphénidate, de la pémoline et ou de la bromocriptine chez les consommateurs atteints d'un trouble du déficit d'attention ; et des neuroleptiques chez les consommateurs schizophrènes [790-796]. L'utilisation de cocaïne variait en fonction de l'humeur dépressive chez deux patients atteints d'un trouble affectif saisonnier [797].

L'anorexie mentale et la boulimie surviennent également à des fréquences inattendues chez les consommateurs de cocaïne [798]. Il en est de même pour l'alcoolisme, les troubles de l'anxiété, la personnalité antisociale, le jeu pathologique et la recherche de sensations [789,799-802]. Un rapport décrit la présence d'un alcoolisme actif chez 29 % des cocaïnomanes faisant une demande de traitement, avec une prévalence de 62 % sur toute la durée de la vie, « près de deux fois le taux d'alcoolisme retrouvé chez les personnes dépendantes aux opiacés » [789]. À la différence de ces dernières, les consommateurs de cocaïne avaient tendance à devenir alcooliques après avoir abusé de la cocaïne, peut-être pour réduire l'anxiété et l'insomnie induites par la cocaïne.

### Psychothérapie

Comme dans le cas de l'abus d'autres substances, la psychothérapie peut apporter un bénéfice supplémentaire mais n'a que peu de valeur lorsqu'elle est utilisée seule [803]. Le rôle du conditionnement de type pavlovien dans l'appétence est la base du traitement d'extinction : présenter, seuls, des stimulus habituellement associés à la cocaïne jusqu'à ce qu'ils perdent leur capacité à provoquer des réponses conditionnées [804]. D'autres approches incluent la thérapie cognitive, « la thérapie psychodynamique d'expression et de soutien », « le groupe d'entraide sur la drogue » et les programmes en établissement spécialisé. Quelle que soit l'approche ou le médicament utilisé, les patients non hospitalisés nécessitent des visites régulières chez un médecin, des analyses d'urine, l'aide d'un psychologue et de la formation (qui devrait inclure d'autres membres de la famille). Un traitement pharmacologique peut être administré pendant 4 à 6 mois, avec une reprise du traitement en cas de rechute. Étant donné les frustrations rencontrées par les patients concernant les traitements médicaux exis-

tants, il n'est pas surprenant que les groupes d'entraide (du type Cocaïnomanes anonymes) aient proliféré [805-807].

## Références


1. Bozarth MA. New perspectives on cocaine addiction: recent findings from animal research. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67:1158.
2. Johanson C-E, Fischman MW. The pharmacology of cocaine related to its abuse. Pharmacol Rev 1989; 41:3.
3. Post RM, Rose H. Increasing effects of repetitive cocaine administration in the rat. Nature 1976: 260:731.
4. Karler R, Petty C. Calder L, Turkanis SA. Proconvulsant and anticonvulsant effects in mice of acute and chronic treatment with cocaine. Neuropharmacology 1989; 28:709.
5. Post RM, Weiss SRB. Psychomotor stimulant vs. local anesthetic effects of cocaine: role of behavioral sensitization and kindling. NIDA Res Monogr 1988; 88:217.
6. Reith MEA, Meisler BE, Lajtha A. Locomotor effects of cocaine, cocaine congeners and local anesthetics in mice. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23:831.
7. Ambre JJ, Belknap SSM, Nelson J, et al. Acute tolerance to cocaine in humans. Clin Pharmacol Ther 1988; 44:1.
8. Aigner TC, Balster RL. Choice behavior in rhesus monkeys: cocaine versus food. Science 1978; 201:534.
9. Johanson CE. Assessment of the dependence potential of cocaine in animals. NIDA Res Monogr 50, 1984; 50:54.
10. Bozarth MA, Wise RA. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. JAMA 1985; 254:81.
11. Johanson C-E, Balster RL, Bonese K. Self-administration of psychomotor stimulant drugs: the effects of unlimited access. Pharmacol Biochem Behav 1976; 4:45.
12. Winger GD, Woods JH. Comparison of fixed-ratio and progressive ratio schedules of maintenance of stimulant drug-reinforced responding. Drug Alcohol Depend 1985; 15:123.
13. Yanagita T. An experimental framework for evaluation of dependence liability in various types of drugs in monkeys. Bull Narc 1973; 25:57.
14. Lakoski JM, Cunningham KA. Cocaine interaction with central monoaminergic systems: electrophysiological approaches. Trends Pharmacol Sci 1988; 9:177.
15. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science 1987; 237:1219.
16. Shimada S, Kitayama S, Lin C-L, et al. Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA. Science 1991; 254:576.
17. Kilty JE, Lorang D, Amara SG. Cloning and expression of a cocaine-sensitive rat dopamine transporter. Science 1991; 254:578.
18. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. Nature 1991; 350:350.
19. Seiden LS, Kleven MS. Lack of toxic effects of cocaine on dopamine or serotonin neurons in the rat brain. NIDA Res Monogr 1988; 88:276.
20. Callahan PM, delaGarza R, Cunningham KA. Mediation of the discriminative stimulus properties of cocaine by mesocorticolimbic dopamine systems. Pharmacol Biochem Behav 1999; 57:601.
21. Wise R, Bozarth MA. A psychomotor theory of addiction. Psychol Rev 1987; 94:469.
22. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, et al. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psychiatry 1999; 156:11.
23. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 2000; 10:318.
24. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans:results from imaging studies. Behav Pharmacol 2002; 13:355.
25. Wood DM, Emmett-Oglesby MW. Substitution and cross-tolerance profiles of anorectic drugs in rats trained to detect the discriminative stimulus properties of cocaine. Psychopharmacology 1988; 95:364.
26. McKenna ML, Ho BT. The role of dopamine in the discriminative stimulus properties of cocaine. Neuropharmacology 1980; 19:297.
27. de la Garza R, Johanson C-E. Discriminative stimulus properties of cocaine in pigeons. Psychopharmacology 1985; 85:23.
28. Huang J, Wilson MC. Comparative stimulus properties of cocaine and other local anesthetics in rats. Res Commun Subst Abuse 1982; 3:120.
29. Yokel RA, Wise RA. Amphetamine-type reinforcement by dopaminergic agonists in the rat. Psychopharmacology 1978; 58:289.
30. Woolverton WL, Goldberg LI, Ginos JZ. Intravenous self-administration of dopamine receptor agonists by rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230:678.
31. Woolverton WL. Evaluation of the role of norepinephrine in the reinforcing effects of psychomotor stimulants in rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26:835.
32. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science 1987; 237:1219.
33. Pettit HD, Justice JB. Effect of dose on cocaine self-administration behavior and dopamine levels in the nucleus accumbens. Brain Res 1991; 539:94.

34. Campbell UC, Rodefer JS, Carroll ME. Effects of dopamine antagonists ($D_1$ and $D_2$) on the demand for smoked cocaine base in rhesus monkeys. Psychophar-macology 1999; 144:381.
35. Khroyan TV, Barrett-Larimore RL, Rowlett JK, Spealman RD. Dopamine $D_1$- and $D_2$-like receptor mechanisms in relapse to cocaine-seeking behavior: effects of selective antagonists and agonists. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294:680.
36. Pilla M, Perahon S, Sautel F, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behavior by a partial dopamine $D_3$ receptor agonist. Nature 1999; 400:371.
37. Koob GF, Caine SB. Cocaine addiction therapy—are we partially there? Nat Med 1999; 5:993.
38. Goeders NE, Smith JE. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. Pharmacol Biochem Behav 1986; 25:191.
39. Goeders NE, Dworkin SI, Smith JE. Neuropharmaco-logical assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:1429.
40. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanism: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. Behav Brain Res 1999; 101:129.
41. Prasad BM, Hochstatter T, Sorg BA. Expression of cocaine sensitization: regulation by the medial prefrontal cortex. Neuroscience 1999; 88:765.
42. Hedou G, Feldon J, Heidbreder CA. Effects of cocaine on dopamine in subregions of the rat prefrontal cortex and their efferents to subterritories of the nucleus accumbens. Eur J Pharmacol 1999; 372:143.
43. Dworkin SI, Smith JE. Neurobehavioral pharmacology of cocaine. NIDA Res Monogr 1988; 88:185.
44. Roberts DCS, Koob GF. Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17:901.
45. Hubner CB, Koob GF. Ventral pallidal lesions produce decreases in cocaine and heroin self-administration in the rat. Soc Neurosci Abstr 1987; 13:1717.
46. Beyer CE, Steketee JD. Dopamine depletion in the medial prefrontal cortex induces sensitized-like behavioral and neurochemical responses to cocaine. Brain Res 1999; 833:133.
47. Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by $D_1$- and $D_2$-like dopamine receptor agonists. Science 1996; 271:1586.
48. Caine SB, Negus SS, Mello NK, Bergman J. Effects of dopamine $D_1$-like and $D_2$-like agonists in rats that self-administer cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:353.
49. Katz JL, Kopajtic TA, Myers KA, et al. Behavioral effects of cocaine: interactions with $D_1$ dopaminergic antagonists and agonists in mice and squirrel monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:265.
50. Neisewander JL, Lucki JL, McGonigle P. Time-dependent changes in sensitivity to apomorphine and monoamine receptors following withdrawal from continuous cocaine administration in rats. Synapse 1994; 16:1.
51. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. Annu Rev Neurosci 1992; 15:285.
52. Pilotte NS. Neurochemistry of cocaine withdrawal. Curr Opin Neurol 1997; 10:534.
53. King GR, Xiong Z, Douglas S, et al. The effects of continuous cocaine dose on the induction of behavioral tolerance and dopamine autoreceptor function. Eur J Pharmacol 1999; 376:207.
54. Kuhar MJ, Pilotte NS. Neurochemical changes in cocaine withdrawal. Trends Pharmacol Sci 1996; 17:260.
55. Moratalla R, Elibol B, Vallejo M, Graybiel AM. Network-level changes in expression of inducible fos-jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal. Neuron 1996; 17:147.
56. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 1997; 386:830.
57. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Nature 1997; 386:827.
58. Trulson MB, Babb S, Joe JC, et al. Chronic cocaine administration depletes tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat brain nigrostriatal system: quantitative light microscopic studies. Exp Neurol 1986; 94:744.
59. Wyatt RJ, Karuum F, Suddath R, et al. Persistently decreased brain dopamine levels and cocaine. JAMA 1988; 259:2996.
60. Gawin F, Ellinwood E. Cocaine and other stimulants. N Engl J Med 1988; 318:1173.
61. Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. Behav Brain Res 2000; 108:57-61.
62. Druhan JP, Wilent WB. Effects of the competitive N-methyl-d-aspartate receptor antagonist, CPP, on the development and expression of conditioned hyperactivity and sensitization induced by cocaine. Behav Brain Res 1999; 102:195.
63. Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkanis SA. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. Life Sci 1989; 45:599.
64. Kalivas PW, Alesdatter JE. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267:486.
65. Saal D, Dong Y, Bonci A, et al. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron 2003; 37:577.
66. Unglass MA, Whistler JL, Malenka RC, et al. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. Nature 2001; 411:583.

67. Nestler EJ. Total recall–the memory of addiction. Science 2001; 292:2266.
68. Kelz MB, Chen J, Carlezon WA, et al. Expression of the transcription factor ΔfosB in the brain controls sensitivity to cocaine. Nature 1999; 401:272.
69. White FJ, Hu XT, Zhang XF. Neuroadaptations in nucleus accumbens neurons resulting from repeated cocaine administration. Adv Pharmacol 1998; 42:1006.
70. Peoples LL, Uzwiak AJ, Guyette FX, West MO. Tonic inhibition of single nucleus accumbens neurons in the rat: a predominant but not exclusive firing pattern induced by cocaine self-administration sessions. Neuroscience 1998; 86:13.
71. Sutton MA, Schmidt EF, Choi K-H, et al. Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behavior. Nature 2003; 421:70.
72. Ghasemzadeh MB, Nelson LC, Lu X-Y, Kalivas PW. Neuroadaptations in ionotropic and metabotropic glutamate receptor mRNA produced by cocaine treatment. J Neurochem 1999; 72:157.
73. Churchill L, Swanson CJ, Urbina M, Kalivas PW. Repeated cocaine alters glutamate receptor subunit levels in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rats that develop behavioral sensitization. J Neurochem 1999; 72:2397.
74. Holden C. Zapping memory center triggers drug craving. Science 2001; 292:1039.
75. Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, et al. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. Science 2001; 292:1175.
76. Witkin JM, Tortella FC. Modulators of N-methyl-d-aspartate protect against diazepam- or phenobarbital-resistant cocaine convulsions. Life Sci 1991; 48:PL51.
77. Hurd YL. Cocaine effects on dopamine and opioid peptide neural systems: implications for human cocaine abuse. NIDA Res Monogr 1996; 163:94.
78. Yoburn BC, Luffy K, Sierra V. In vitro d-amphetamine and cocaine increase opioid binding in mouse brain homogenate. NIDA Res Monogr 1991; 105:522.
79. Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Blockade of tolerance to morphine analgesia by cocaine. Pain 1989; 38:77.
80. Shippenberg TS, Rea W. Sensitization and behavioral effects of cocaine: modulation by dynorphin and kappa-opioid receptor agonists. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57:449.
81. Chefer V, Thompson AC, Shippenberg TS. Modulation of cocaine-induced sensitization by kappa-opioid receptor agonists. Ann N Y Acad Sci 2001; 937:803.
82. Sharpe LG, Pilotte NS, Shippenberg TS, et al. Autoradiographic evidence that prolonged withdrawal from intermittent cocaine reduces mu-opioid receptor expression in limbic regions of the rat brain. Synapse 2000; 37:292.
83. White FJ. Cocaine and the serotonin saga. Nature 1998; 393:118.
84. Loh EA, Roberts DC. Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. Psychopharmacology 1990; 101:262.
85. Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, et al. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. Nature 1998; 393:175.
86. Shippenberg TS, Hen R, He M. Region-specific enhancement of basal extracellular and cocaine-evoked dopamine levels following constitutive deletion of the serotonin-1B receptor. J Neurochem 2000; 75:258.
87. Callahan PM, Cunningham KA. Modulation of the discriminative stimulus properties of cocaine by 5-HT1B and 5-HT2C receptors. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274:1414.
88. Cameron DL, Williams JT. Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. J Neurosci 1994; 14:3763.
89. Belzung C, Scearce-Levie K, Barreau S, Hen R. Absence of cocaine-induced place conditioning in serotonin 1B receptor knockout mice. Pharmacol Biochem Behav 2000; 66:221.
90. De la Garza R, Cunningham KA. The effects of the 5-hydroxytryptamine$_1$A agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on spontaneous activity, cocaine-induced hyperactivity, and behavioral sensitization: a microanalysis of locomotor activity. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292:610.
91. Walsh SL, Cunningham KA. Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing, and subjective effects of cocaine. Psychopharmacology 1997; 130:41.
92. Yan Q, Reith ME, Yan S. Enhanced accumbal dopamine release following 5-HT (2A) receptor stimulation in rats pretreated with intermittent cocaine. Brain Res 2000; 863:254.
93. King GR, Xiong Z, Douglass S, Ellinwood EH. Long-term blockade of the expression of cocaine sensitization by ondansetron, a 5HT (3) receptor antagonist. Eur J Pharmacol 2000; 394:97.
94. McMahon LR, Cunningham KA. Antagonism of 5-hydroxytryptamine (4) receptors attenuates hyperactivity induced by cocaine: putative role for 5-hydroxytryptamine (4) receptors in the nucleus accumbens shell. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:300.
95. Peris J. Repeated cocaine injections decrease the function of striatal gamma-aminobutyric acidA receptors. J Pharmacol Exp Ther 1996; 276:1002.
96. Jung BJ, Dawson R, Sealey SA, Peris J. Endogenous GABA release is reduced in the striatum of cocaine-sensitized rats. Synapse 1999; 34:103.
97. Shoji S, Simms D, McDaniel WC, Gallagher JP. Chronic cocaine enhances gamma-aminobutyric acid and glutamate release by altering presynaptic and not postsynaptic gamma-aminobutyric acidB receptors within the rat dorsolateral septal nucleus. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:129.
98. Resnick A, Homanics GE, Jung BE, Peris J. Increased acute cocaine sensitivity and decreased

cocaine sensitization in GABA(A) receptor beta3 subunit knockout mice. J Neurochem 1999; 73:1539.
99. Campbell UC, Lac ST, Carroll ME. Effects of baclofen on maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology 1999; 143:209.
100. Brebner K, Phelan R, Roberts DC. Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules. Psychopharmacology 2000; 148:314.
101. Mark GP, Kinney AE, Grubb MC, Keys AS. Involvement of acetylcholine in the nucleus accumbens in cocaine reinforcement. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:792.
102. Ikemoto S, Goeders NE. Intra-medial prefrontal cortex injections of scopolamine increase instrumental responses for cocaine: an intravenous self-administration study in rats. Brain Res Bull 2000; 51:151.
103. Zhang W, Yamada M, Gomeza J, et al. Multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes modulate striatal dopamine release, as studied with M1-M5 muscarinic receptor knock-out mice. J Neurosci 2002; 22:6347.
103a.-Moyer P. Addiction: new clues from neuroscience. Neurology Today, April 2003:29.
104. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. Nat Neurosci 2000; 3:465.
105. DeVries TJ, Shaham Y, Homberg JR, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. Nat Med 2001; 7:1151.
106. Hiroi N, Fienberg AA, Haile CN, et al. Neuronal and behavioral abnormalities in striatal function in DARPP-32-mutant mice. Eur J Neurosci 1999; 11:1114.
107. Gupta A, Tsai L-H. A kinase to dampen the effects of cocaine? Science 2001; 292:236.
108. Bibb JA, Chen J, Taylor JR, et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. Nature 2001; 410:376.
109. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, Kuhar MJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. J Comp Neurol 1998; 391:115.
110. Adams RD, Gong W, Vechia SD, et al CART: from gene to function. Brain Res 1999; 848:137.
111. Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. Neuron 2000; 26:247.
112. Broadbear JH, Winger G, Cicero TJ, Woods JH. Effects of self-administered cocaine on plasma adrenocorticotropic hormone and cortisol in male rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:1641.
113. Richter RM, Weiss F. In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. Synapse 1999; 32:254.
114. Shaham Y, Erb S, Stewart J. Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. Brain Res Rev 2000; 33:13.
115. Erb S, Stewart J. A role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala, in the effectsof corticotropin-releasing factor on stress-induced reinstatement of cocaine seeking. J Neurosci 1999; 19:RC35.
116. Galici R, Pechnick RN, Poland RE, France CP. Comparison of noncontingent versus contingent cocaine administration on plasma corticosterone levels in rats. Eur J Pharmacol 2000; 387:59.
117. Tan A, Moratalla R, Lyford GA, et al. The activity-regulated cytoskeletal-associated protein arc is expressed in different striosome-matrix patterns following exposure to amphetamine and cocaine. J Neurochem 2000; 74:2074.
118. Byrnes JJ, Pantke MM, Onton JA, Hammer JP. Inhibition of nitric oxide synthase in the ventral tegmental area attenuates cocaine sensitization in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2000; 24:261.
119. Javaid JI, Musa MN, Fischman MW, et al. Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. Biopharm Drug Dispos 1983; 4:9.
120. Busto U, Bendayan R, Sallers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. Clin Pharmacokin 1989; 16:1.
121. Weiss RD, Gawin FH. Protracted elimination of cocaine metabolites in long-term, high-dose cocaine abusers. Am J Med 1988; 85:879.
122. Devenyi P. Cocaine complications and cholinesterase. Ann Intern Med 1989; 110:167.
123. Graham K, Koren G, Klein J, et al. Determination of gestational cocaine exposure by hair analysis. JAMA 1989; 262:3328.
124. Weinhaus SB, Tzanani N, Dogan S, et al. Fast analysis of drugs in a single hair. J Am Soc Mass Spectrom 1998; 9:1311.
125. Garside D, Ropero-Miller JD, Goldberger BA, et al. Identification of cocaine analytes in fingernail and toenail specimens. J Forensic Sci 1998; 43:974.
126. Fendrich M, Johnson TP, Sudman S, et al. Validity of drug use reporting in a high-risk community sample: a comparison of cocaine and heroin survey reports with hair tests. Am J Epidemiol 1999; 149:955.
127. Cartmell LW, Aufderhide A, Weems C. Cocaine metabolites in pre-Colombian mummy hair. J Okla State Med Assoc 1991; 84:11.
128. Schoenberg BS. Coke's the one: the centennial of the "ideal brain tonic" that became a symbol of America. South Med J 1988; 81:70.
129. Freud S. Über Coca. Zentralbl Ther 1884; 2:289.
130. Goldberg MF. Cocaine: the first local anesthetic and the "third scourge of humanity." Arch Ophthalmol 1984; 102:1143.
131. Gay P. Freud. A Life for Our Time. New York: WH Norton Co, 1988.
132. Penfield W. Halsted of Johns Hopkins. The man and his problem as described in the secret records of William Osler. JAMA 1969; 210:2215.
133. Musto DF. International traffic in coca through the early 20th century. Drug Alcohol Dep 1998; 49:145.

134. O'Malley PM, Bachman JG, Johnson LD. Period, age, and cohort effects on substance use among American youth, 1976–1982. Am J Public Health 1984; 74:682.
135. Van Dyck C, Byck R. Cocaine. Sci Am 1982; 246:128.
136. Barnes DM. Drugs: running the numbers. Science 1988; 240:1729.
137. Pollock DA, Holmgreen P, Lui K-J, Kirk ML. Discrepancies in the reported frequency of cocaine-related deaths, United States, 1983 through 1988. JAMA 1991; 266:2233.
138. Rogers JN, Henry TE, Jones AM, et al. Cocaine-related deaths in Pima County, Arizona, 1982-1984. J Forensic Sci 1986; 31:1404.
139. Sander R, Ryser MA, Lamoreaux TC, Raleigh K. An epidemic of cocaine-associated deaths in Utah. J Forensic Sci 1985; 30:478.
140. Cornwell PD, Valentour JC. Cocaine deaths in Virginia. Med Leg Bull 1986; 35:1.
141. Tardiff K, Gross E, Wu J, et al. Analysis of cocaine positive fatalities. J Forensic Sci 1989; 34:53.
142. Bailey DN, Shaw RF. Cocaine- and methamphetamine-related deaths in San Diego County (1984): homicides and accidental overdoses. J Forensic Sci 1989; 34:407.
143. Hood I, Ryan D, Monforte J, Valentour J. Cocaine in Wayne County medical examiner's cases. J Forensic Sci 1990; 35:591.
144. McKelway R, Vieweg V, Westerman P. Sudden death from acute cocaine intoxication in Virginia in 1988. Am J Psychiatry 1990; 147:1667.
145. Shaner A, Eckman TA, Roberts LJ, et al. Disability income, cocaine use, and repeated hospitalization among schizophrenic cocaine abusers: a government-sponsored revolving door. N Engl J Med 1995; 333:777.
146. Phillips DP, Christenfield N, Ryan NM. An increase in the number of deaths in the United States in the first week of the month. An association with substance abuse and other causes of death. N Engl J Med 1999; 341:93.
147. Tardiff K, Gross EM, Messner SF. A study of homicides in Manhattan. Am J Public Health 1986; 76:139.
148. Marshall E. Testing urine for drugs. Science 1988; 214:150.
149. Nadelmann EA. Drug prohibition in the United States: costs, consequences, and alternatives. Science 1989; 245:939.
150. Hanzlick R, Gowitt GT. Cocaine metabolite detection in homicide victims. JAMA 1991; 265:760.
151. Haruff RC, Francisco JT, Elkins SK, et al. Cocaine and homicide in Memphis and Shelby County: an epidemic of violence. J Forensic Sci 1988; 33:1231.
152. Goldstein PJ. The drugs–violence nexus: a tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15:493.
153. De La Rosa M, Lambert EY, Gropper B, eds. Drugs and Violence: Causes, Correlates, and Consequences. NIDA Res Monogr 1990:103.
154. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, et al. Prevalence of recent cocaine use among motor vehicle fatalities in New York City. JAMA 1990; 263:250.
155. Shenon P. The score on drugs: it depends on how you see the figures. NY Times, April 22, 1990.
156. Lane C, Waller D, Larmer B, Katel P. The newest war. Newsweek, January 6, 1992.
157. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th Edition. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998: 1071.
158. Stone M. Coke Inc. New York Magazine, July 16, 1990.
159. Kleber HD. Tracking the cocaine epidemic. JAMA 1991; 266:2272.
160. Massing M. Whatever happened to the "War on Drugs"? New York Review of Books, June 11, 1992.
161. Treaster JB. Drop in youths' cocaine use may reflect a societal shift. NY Times, January 25, 1991.
162. Jarvik ME. The drug dilemma: manipulating the demand. Science 1990; 250:387.
163. Gelb LH. Yet another summit. NY Times, November 3, 1991.
164. Califano JA: Substance abuse and addiction—the need to know. Am J Public Health 1998; 88:9.
165. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001; 345:351-358.
166. Doyle R: Why do prisons grow? Sci Am 2001; December:28.
167. Helmuth L. Has America's tide of violence receded for good? Science 2000; 289:582.
168. Golden T. Mexican connection grows as cocaine supplier to U.S. NY Times, July 30, 1995.
169. Dillon S. Bribes and publicity mark fall of Mexican drug lord. NY Times, May 12, 1995.
170. Krauff C, Rahter L. Dominican drug traffickers tighten grip on the northeast. NY Times, October 11, 1998.
171. Bonner R. Poland becomes a major conduit for drug traffic. NY Times, December 30, 1993.
172. Rohter L. A web of drugs and strife in Colombia. NY Times, April 21, 2000.
173. Forero J. Farmers in Peru are turning again to coca crop. NY Times, February 14, 2002.
174. Lifsher M. In U.S. drug war, ally Bolivia loses ground to farmers. Wall St. Journal, May 13, 2003.
174a. Zurita-Vargas L. Coca culture. NY Times, October 15, 2003.
175. ElSohly MA, Brenneisen R, Jones AB. Coca paste: chemical analysis and smoking experiments. J Forensic Sci 1991; 36:93.
176. Shannon M. Clinical toxicity of cocaine adulterants. Ann Emerg Med 1988; 17:1243.
177. DesJarlais DC, Friedman SR. Intravenous cocaine, crack, and HIV infection. JAMA 1988; 259:1945.
178. Wesson DR, Washburn P. Current patterns of drug abuse that involve smoking. NIDA Res Monogr 1990; 99:5.
179. Gawin FG: Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. Science 1991; 251:1580.

180. Perez-Reyes M, DiGuiseppi S, Ondrusek G, et al. Freebase cocaine smoking. Clin Pharmacol Ther 1982; 32:459.
181. Perlman DC, Henman AR, Kochems L, et al. Doing a shotgun: a drug use practice and its relationship to sexual behaviors. Soc Sci Med 1999; 48:1441.
182. Mahler JC, Perry S, Sutton B. Intraurethral cocaine administration. JAMA 1988; 259:3126.
183. Ettinger TB, Stine RJ. Sudden death temporally related to vaginal cocaine abuse. Am J Emerg Med 1989; 7:129.
184. Doss PL, Gowitt GT. Investigation of a death caused by rectal insertion of cocaine. Am J Forensic Med Pathol 1988; 9:336.
185. Tripp M, Dowd DD, Eitel DR. TAC toxicity in the emergency department. Ann Emerg Med 1991; 20:106.
186. Barnett P. Cocaine toxicity following dermal application of adrenaline–cocaine preparation. Pediatr Emerg Care 1998; 14:280.
187. Wilkinson P, Van Dyke C, Jatlow P, et al. Intranasal and oral cocaine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1980; 27:386.
188. Caruana DS, Weinbach B, Goerg D, Gardner LB. Cocaine packet ingestion. Diagnosis, management, and natural history. Ann Intern Med 1984; 100:73.
189. Goldfrank LR, Hoffman RS. The cardiovascular effects of cocaine. Ann Emerg Med 1991; 20:165.
190. Fischman MW, Schuster CR. Acute tolerance to cocaine in humans. NIDA Res Monogr 1981; 34:241.
191. Jones RT. The pharmacology of cocaine smoking in humans. NIDA Res Monogr 1990; 99:30.
192. Wilkerson RD. Cardiovascular effects of cocaine in conscious dogs: importance of fully functional autonomic and central nervous systems. J Pharmacol Exp Ther 1988; 246:466.
193. Knuepfer MM, Branch CA. Cardiovascular responses to cocaine are initially mediated by the central nervous system in rats. J Pharmacol Exp Ther 1992; 263:734.
194. Branch CA, Knuepfer MM. Adrenergic mechanisms underlying cardiac and vascular responses to cocaine in conscious rats. J Pharmacol Exp Ther 1992; 263:742.
195. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. Am J Med 1990; 88:325.
196. Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, et al. "Abnormal" electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to "normal" variants. J Emerg Med 1994; 12:199.
197. Rylander G. Psychosis and the punding and choreiform syndromes in addictions to central stimulant drugs. Psychiatry Neurol Neurochir 1972; 75:203.
198. Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreoathetoid movements ("crack dancing"). Neurology 1994; 44:751.
199. Bartzokis G, Beckson M, Wirshing DA, et al. Choreoathetoid movements in cocaine dependence. Biol Psychiatry 1999; 45:1630.
200. Scharf D. Opsoclonus–myoclonus following the intranasal use of cocaine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:1447.
201. Crum RM, Anthony JC. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys, Drug Alcohol Depend 1993; 31:281.
202. Gay GR. Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. Ann Emerg Med 1982; 11:562.
203. Merab J. Acute dystonic reaction to cocaine. Am J Med 1988; 84:564.
204. Brower KJ, Blow FC, Beresford TP. Forms of cocaine and psychiatric symptoms. Lancet 1988; I:50.
205. Derlet RW, Albertson TE. Emergency department presentation of cocaine intoxication. Ann Emerg Med 1989; 18:542.
206. Garland JS, Smith DS, Rice TB, Siker D. Accidental cocaine intoxication in a nine-month-old infant. Presentation and treatment. Pediatr Emerg Care 1989; 5:245.
207. Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, et al. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. N Engl J Med 1988; 319:673.
208. Herzlich BC, Arsura EL, Pagala M, Grob D. Rhabdomyolysis related to cocaine abuse. Ann Intern Med 1988; 109:335.
209. Menashe PI, Gottlieb JE. Hyperthermia, rhabdomyolysis, and myoglobinuric renal failure after recreational use of cocaine. South Med J 1988; 81:379.
210. Anand V, Siami G, Stone WJ. Cocaine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure. South Med J 1989; 82:67.
211. Pogue VA, Nurse HM. Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. Am J Med 1989; 86:183.
212. Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. Am J Med 1989; 86:551.
213. Singhal P, Horowitz B, Quinnones MC, et al. Acute renal failure following cocaine abuse. Nephron 1989; 52:76.
214. Howard RL, Kaehny WD. Cocaine and rhabdomyolysis. Ann Intern Med 1989; 110:90.
215. Horst E, Bennett RL, Barrett O. Recurrent rhabdomyolysis in association with cocaine use. South Med J 1991; 84:269.
215a.-Counselman FL, McLaughlin EW, Kardon EM, Bhambhani-Bharnani AS. Creatine phosphokinase elevation in patients presenting to the emergency department with cocaine-related complaints. Am J Emerg Med 1997; 15:221.
215b.-Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. J Emerg Med 1997; 15:833.

216. Campbell BG. Cocaine abuse and hyperthermia, seizures, and fatal complications. Med J Aust 1988; 149:387.
217. Lipton RB, Choy-Kwong M, Solomon S. Headaches in hospitalized cocaine users. Headache 1989; 29:225.
218. Satel SL, Gawin FH. Migraine-like headache and cocaine use. JAMA 1989; 261:2995.
219. Cunningham KA, Lakoski JM. Electrophysiological effects of cocaine and procaine on dorsal raphe serotonin neurons. Eur J Pharmacol 1988; 148: 457.
220. Brower KJ. Self-medication of migraine headaches with freebase cocaine. J Subst Abuse Treat 1988; 5:23.
221. Sherer MA, Kumor KM, Cone EJ, Jaffe JH. Suspiciousness induced by four-hour infusions of cocaine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:673.
222. Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. Am J Psychiatry 1991; 148:495.
223. Serper MR, Chou J C-Y, Allen MH, et al. Symptomatic overlap of cocaine intoxication and acute schizophrenia at emergency presentation. Schiz Bull 1999; 25:387.
224. Manschreck TC, Allen DF, Neville M. Freebase psychosis: cases from a Bahamian epidemic of cocaine abuse. Comp Psychiatry 1987; 28:555.
225. Jeri FR, Sanchez CC, del Pozo T, et al. Further experience with the syndromes produced by coca paste smoking. Bull Narc 1978; 30:1.
226. Lesko LM, Fischman MW, Javaid JR, Davis JM. Iatrogenous cocaine psychosis. N Engl J Med 1982; 307:1153.
227. Jonnson S, O'Meara M, Young JB. Acute cocaine poisoning. Importance of treating seizures and acidosis. Am J Med 1983; 75:1061.
228. Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, et al. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. Am J Med 1987; 83:841.
229. Myers JA, Earnest MP. Generalized seizures and cocaine abuse. Neurology 1984; 34:675.
230. Choy-Kwong M, Lipton RB. Seizures in hospitalized cocaine users. Neurology 1989; 39:425.
231. Schwartz RH, Estroff T, Hoffman NG. Seizures and syncope in adolescent cocaine abusers. Am J Med 1988; 85:462.
232. Harden CL, Montjo RE, Tuchman AJ, Daras M. Seizures provoked by cocaine use. Ann Neurol 1990; 28:263.
233. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Seizures associated with recreational drug abuse. Neurology 1989; 39:1037.
234. Pascual-Leone A, Dhuna A, Altafullah I, Anderson DC. Cocaine-induced seizures. Neurology 1990; 40:404.
235. Kramer LD, Locke GE, Ogunyemi A, Nelson L. Cocaine-related seizures in adults. Am J Drug Alcohol Abuse 1990; 16:307.
236. Holland RW, Marx JA, Earnest MP, Ranniger S. Grand mal seizures temporally related to cocaine use: clinical and diagnostic features. Ann Emerg Med 1992; 21:772.
237. Winberg S, Blaho K, Logan B, Geraci S. Multiple cocaine-induced seizures and corresponding cocaine and metabolite concentrations. Am J Emerg Med 1998; 16:529.
238. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. Neurotoxicology 1991; 16:621.
239. Washton AM, Tatarsky A. Adverse effects of cocaine abuse. In: Harris L, ed. Problems of Drug Dependence 1983. Washington, DC: NIDA Res Monogr 1984; 49:247.
240. Schwartz RH, Luxenberg MG, Hoffman NG. Crack use by American middle-class adolescent polydrug abusers. J Pediatr 1991; 118:150.
241. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. Am J Epidemiol 1990; 132:47.
242. Ogunyemi AO, Locke GE, Kramer LD, Nelson L. Complex partial status epilepticus provoked by "crack" cocaine. Ann Neurol 1989; 26:785.
243. Konkol RJ, Erickson BA, Doerr JK, et al. Seizures induced by the cocaine metabolite benzoylecgonine in rats. Epilepsia 1992; 33:420.
244. Witkin JM, Gasior M, Heifets B, Tortella FC. Anticonvulsant efficacy of N-methyl-d-aspartate antagonists against convulsions induced by cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:703.
245. O'Dell LE, George FR, Ritz MC. Antidepressant drugs appear to enhance cocaine-induced toxicity. Exp Clin Psychopharmacol 2000; 8:133.
245a.-Miller KA, Witkin JM, Ungared JT, Gasior M. Pharmacological and behavioral characterization of cocaine kindled seizures in mice. Psychopharmacol-ogy 2000; 148:78.
246. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F. Chronic, habitual cocaine abuse and kindling-induced epilepsy: a case report. Epilepsia 1991; 32:890.
247. Rebischung D, Daras M, Tuchman AJ. Dystonic movements associated with cocaine use. Ann Neurol 1990; 28:267.
248. Kumor K. Cocaine withdrawal dystonia. Neurology 1990; 40:863.
249. Farrell PE, Diehl AK. Acute dystonic reaction to crack cocaine. Ann Emerg Med 1991; 20:322.
250. Choy-Kwong M, Lipton RB. Dystonia related to cocaine withdrawal: a case report and pathogenic hypothesis. Neurology 1989; 39:996.
251. Catalano G, Catalano MC, Rodriguez R. Dystonia associated with crack cocaine use. South Med J 1997; 90:1050.
252. Fines RE, Brady WJ, DeBehnke DJ. Cocaine-associated dystonic reaction. Am J Emerg Med 1997; 15:513.
253. Weiner WJ, Rabinstein A, Lewin B, et al. Cocaine-induced persistent dyskinesias. Neurology 2001; 56:964.
254. Cardoso F, Jankovic J. Movement disorders. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:625.

255. Kumor K, Sherer M, Jaffe J. Haloperidol-induced dystonia in cocaine addicts. Lancet 1986; II2:1341.
256. Mesulam M-M. Cocaine and Tourette's syndrome. N Engl J Med 1986; 315:398.
257. Pascual-Leone A, Dhuna A. Cocaine-associated multifocal tics. Neurology 1990; 40:999.
258. Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Wiener WJ. Cocaine and Tourette's syndrome. Ann Neurol 1988; 23:423.
259. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. J Emerg Med 2000; 19:51.
260. Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1991; 20:154.
261. Parks JM, Reed G, Knochel JP. Case report: cocaine-associated rhabdomyolysis. Am J Med 1989;297:334.
262. Steingrub JS, Sweet S, Teres D. Crack-induced rhabdomyolysis. Crit Care Med 1989; 17:1073.
263. Guerin JM, Lustman C, Barbotin-Larrieu F. Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. Am J Med 1989; 87:248.
264. Zamora-Quezada JC, Dinerman H, Stadecker MJ, Kelly J. Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). Ann Intern Med 1988; 108:564.
265. Wetli CV, Wright RK. Deaths caused by recreational cocaine use. JAMA 1979; 241:2519.
266. Karch S, Stephens B, Ho CH. Relating cocaine blood concentrations to toxicity—an autopsy study of 99 cases. J Forensic Sci 1998; 43:41.
267. Smart RG, Anglin L. Do we know the lethal dose of cocaine? J Forensic Sci 1987; 32:303.
268. Amon CA, Tate LG, Wright RK, Matusiak W. Sudden death due to ingestion of cocaine. J Anal Toxicol 1986; 10:217.
269. Loghmanee F, Tobak M. Fatal malignant hyperthermia associated with recreational cocaine and ethanol abuse. Am J Forensic Pathol 1986; 7:246.
270. Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. J Forensic Sci 1985; 30:873.
271. Ruttenber AJ, Lawler-Heavner J, Yin M, et al. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. J Forensic Sci 1997; 42:25.
272. Calloway CW, Clarke RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. Ann Emerg Med 1994; 24:68.
273. Kosten TR, Kleber HD. Sudden death in cocaine abusers: relation to neuroleptic malignant syndrome. Lancet 1987; I:1198.
274. Daras M, Kakkouras L, Tuchman AJ, Koppel BS. Rhabdomyolysis and hyperthermia after cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? Acta Neurol Scand 1995; 92:161.
275. Roberts JR, Quattrocchi E, Howland MA. Severe hyperthermia secondary to intravenous drug abuse. Am J Emerg Med 1984; 2:373.
276. Tanvetyanon T, Dissin J, Selcer VM. Hyperthermia and pancerebellar syndrome after cocaine abuse. Arch Intern Med 2001; 161:608.
277. Robin ED, Wong RJ, Ptashne KA. Increased lung water and ascites after massive cocaine overdosage in mice and improved survival related to beta-adrenergic blockage. Ann Intern Med 1989; 110:202.
278. Staley JK, Hearn WL, Ruttenber AJ, et al. High affinity cocaine recognition sites on the dopamine transporter -are elevated in fatal cocaine overdose victims. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:1678.
279. Staley JK, Rothman RB, Rice KC, et al. Kappa-2 opioid receptors in limbic areas of the human brain are upregulated by cocaine in fatal overdose victims. J Neurosci 1997; 17:8225.
280. Mash DC, Staley JK. $D_3$ dopamine and kappa opioid receptor alterations in human brain of cocaine-overdose victims. Ann N Y Acad Sci 1999; 877:507.
280a.-Ruttenber AJ, McAnally HB, Wetli CV. Cocaine-associated rhabdomyolysis and excited delirium: different stages of the same syndrome. Am J Forensic Med Pathol 1999; 20:120.
280b.-Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. Am J Emerg Med 1996; 14:425.
280c.-Staley J, Hearn W, Ruttenber A, et al. High affinity cocaine recognition sites on the dopamine transporter are elevated in fatal cocaine overdose victims. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:1678.
281. Chen L, Segal DM, Moraes CT, Mash DC. Dopamine transporter mRNA in autopsy studies of chronic cocaine users. Brain Res Mol Brain Res 1999; 73:181.
282. Karch SB. Interpretation of blood cocaine and metabolite concentrations. Am J Emerg Med 2000; 18:635.
283. Blaho K, Logan B, Winbery S, et al. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings, and outcome of patients presenting to an ED. Am J Emerg Med 2000; 18:593.
284. Clarke MJ. Suicide and cocaine. JAMA 1988; 260:2506.
285. Honer WG, Gewirtz G, Turey M. Psychosis and violence in cocaine smokers. Lancet 1987; II:451.
286. Mittleman RE, Wetli CV. Death caused by recreational cocaine use: an update. JAMA 1984; 252:1889.
287. Press S. Crack and fatal child abuse. JAMA 1988; 260:3132.
288. Sperry K. Suicide with, and because of, cocaine. JAMA 1988; 259:2995.
289. Randell T. Cocaine and alcohol mix in body to form even longer lasting, more lethal drug. JAMA 1992; 267:1043.
290. Weiner AL, Bayer MJ, McKay CA, et al. Anticholinergic poisoning with adulterated intranasal cocaine. Am J Emerg Med 1998; 16:517.
291. Waien SA, Hayes D, Leonardo JM. Severe coagulopathy as a consequence of smoking crack laced with rodenticide. N Engl J Med 2001; 345:700.
292. Lombard J, Levin IH, Weiner WJ. Arsenic intoxication in a cocaine abuser. N Engl J Med 1989; 320:869.

293. Brady WJ, Duncan CW. Hypoglycemia masquerading as acute psychosis and cocaine intoxication. Am J Emerg Med 1999; 17:318.
294. Brust JCM. Acute neurologic complications of drug and alcohol abuse. Neurol Clin North Am 1998; 16:503.
295. Catravas JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. J Pharmacol Exp Ther 1981; 217:350.
296. Derlet RW, Albertson TE. Diazepam in the prevention of seizures and death in cocaine-intoxicated rats. Ann Emerg Med 1989; 18:542.
297. Spivey WH, Schoffstall JM, Kirkpatrick, et al. Comparison of labatelol, diazepam, and haloperidol for the treatment of cocaine toxicity in the swine model. Ann Emerg Med 1990; 19:467.
298. Guinn MM, Bedford JA, Wilson JC. Antagonism of intravenous cocaine lethality in nonhuman primates. Clin Toxicol 1980; 16:499.
299. Gasior M, Ungard JT, Witkin JM. Pre-clinical evaluation of newly approved and potential antiepileptic drugs against cocaine-induced seizures. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:1148.
300. Catravas JD, Waters IW, Walz MA, et al. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: pathophysiologic profile of acute lethality. Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 235:328.
301. Witkin JM, Goldberg SR, Katz JL. Lethal effects of cocaine are reduced by the dopamine-1 receptor antagonist SCH 23390 but not by haloperidol. Life Sci 1989; 44:1285.
302. Mercuro G, Gessa G, Rivano CA, et al. Evidence for a dopaminergic control of sympathoadrenal catecholamine release. Am J Cardiol 1988; 62:827.
303. Romoska E, Sacchetti AD. Propranolol-induced hypertension in the treatment of cocaine intoxication. Ann Emerg Med 1985; 14:1112.
304. Lang RA, Cigarroa RG, Flores ED, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. Ann Intern Med 1990; 112:897.
305. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition, Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:1071.
306. Gay GR, Loper KA. The use of labatalol in the management of cocaine crisis. Ann Emerg Med 1988; 17:282.
307. Leikin JB. Cocaine and β-adrenergic blockers: a remarriage after a decade-long divorce? Crit Care Med 1999; 27:688.
308. Nahas G, Trouve R, Demus JF, von Sitbon M. A calcium-channel blocker as antidote to the cardiac effects of cocaine intoxication. N Engl J Med 1985; 313:520.
309. Derlet RW, Albertson TE. Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. Am J Emerg Med 1989; 7:464.
310. Shukla VK, Goldfrank LR, Turndorf H, Bansinath M. Antagonism of acute cocaine toxicity by buprenorphine. Life Sci 1991; 49:1887.
311. Antelman SM, Kocan D, Rowland N, et al. Amitriptyline provides long-lasting immunization against sudden cardiac death from cocaine. Eur J Pharmacol 1981; 69:119.
312. Derlet RW, Albertson T. Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. Ann Emerg Med 1991; 20:135.
313. Gingrich JA, Rudnick-Levin F, Almeida C, et al. Cocaine and catatonia. Am J Psychiatry 1998; 155:1629.
314. Mattes CE, Lynch TJ, Singh A, et al. Therapeutic use of butyrylcholinesterase for cocaine intoxication. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 145:372.
315. O'Dell LE, Kreifeldt MJ, George FR, Ritz MC. The role of serotonin (2) receptors in mediating cocaine-induced convulsions. Pharmacol Biochem Behav 2000; 65:677.
316. Brackett RL, Pouw B, Blyden JF, et al. Prevention of cocaine-induced convulsions and lethality in mice: effectiveness of targeting different sites on the NMDA receptor complex. Neuropharmacology 2000; 39:407.
317. McCracken KA, Bowen WD, deCosta BR, Matsumoto RR. Two novel sigma receptor ligands, BD1047 and LR172, attenuate cocaine-induced toxicity and locomotor activity. Eur J Pharmacol 1999; 370:225.
318. Miller NS, Gold MS, Belkin BM. The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependence. Adv Alcohol Subst Abuse 1990; 8:33.
319. Hearn WL, Flynn DD, Hime GW, et al. Cocaethylene: a unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. J Neurochem 1991; 56:698.
320. Raven MA, Necessary BD, Danluck DA, Ettenberg A. Comparison of the reinforcing and anxiogenic effects of intravenous cocaine and cocaethylene. Exp Clin Psychopharmacol 2000; 8:117.
321. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone–a multiple dose study. Biol Psychiatry 1998; 44:250.
322. Hart CL, Jatlow P, Severino KA, McLance-Katz EF. Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. Psychopharmacology 2000; 149:153.
323. Foltin RW, Fischman MW. The cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine and morphine combinations in humans. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261:623.
324. Cushman P. Cocaine use in a population of drug abusers on methadone. Hosp Community Psychiatry 1988; 39:1205.
325. Kosten TA. Cocaine attenuates opiate withdrawal in human and rat. In: Harris L, ed. Problems of Drug Dependence 1989. Washington, DC: NIDA Res Monogr 1990; 95:361.
326. Siegel RK. Cocaine free base use. J Psychoact Drugs 1982; 14:311.
327. Sherer MA. Intravenous cocaine: psychiatric effects, biological mechanisms. Biol Psychiatry 1988; 24:865.
328. Zahniser NR, Peris J, Dwoskin LP, et al. Sensitization to cocaine in the nigrostriatal dopamine sys-

tem. In: Clouet D, Asghar K, Brown R, eds. Mechanisms of Cocaine Abuse and Toxicity. NIDA Res Monogr1988; 88:55.
329. Fischman MW, Schuster CR, Javaid J, et al. Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1985; 235:677.
330. Foltin RW, Fischman MW, Pedroso JJ, Pearlson GD. Repeated intranasal cocaine administration. Lack of tolerance to pressor effects. Drug Alcohol Depend 1988; 22:169.
331. Kumor K, Sherer M, Thompson L, et al. Lack of cardiovascular tolerance during intravenous cocaine infusions in human volunteers. Life Sci 1988; 42:2063.
332. Louie AK, Lannon RA, Kettler TA. Treatment of cocaine-induced panic disorder. Am J Psychiatry 1989; 146:40.
333. Uslaner J, Kalechstein A, Richter T, et al. Association of depressive symptoms during abstinence with the subjective high produced by cocaine. Am J Psychiatry 1999; 156:1444.
334. Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, et al. Elevated central serotonin transporter availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. Am J Psychiatry 2000; 157:1134.
335. Roberts JR, Greenberg MI. Cocaine washout syndrome. Ann Intern Med 2000; 132:679.
336. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. J Psychopharmacol 1999; 13:337.
337. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, et al. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psychiatry 1999; 156:11.
338. Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Berger SP. A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. Neuropsychopharmacology 1999; 20:297.
339. Siegel RK. Changing patterns of cocaine use: longitudinal observations, consequences, and treatments. NIDA Res Monogr 1984; 50:92.
340. Schwartz RH, Luxenberg MG, Hoffman NG. "Crack" use by American middle-class adolescent polydrug abusers. J Pediatr 1991; 118:150.
341. Washton AM, Gold MS, Pottash AC, Semitz L. Adolescent cocaine abusers. Lancet 1984; II:746.
342. Smith DE, Schwartz RH, Martin DM. Heavy cocaine use by adolescents. Pediatrics 1989; 83:539.
343. Johanson CE. The reinforcing properties of procaine, chloroprocaine, and proparacaine in rhesus monkeys. Psychopharmacology 1980; 67:189.
344. Fischman MW, Schuster CR, Rajfer S. A comparison of the subjective and cardiovascular effects of cocaine and procaine in humans. Pharmacol Biochem Behav 1983; 18:711.
345. Van Dyck C, Jatlow P, Ungerer J, et al. Cocaine and lidocaine have similar psychological effects after intranasal application. Life Sci 1979; 24:271.
346. Klatt EC, Montgomery S, Namiki T, Noguchi TT. Misrepresentation of stimulant street drugs: a decade of experience in an analysis program. J Toxicol Clin Toxicol 1986; 24:441.
347. Shannon M, Lacouture PG, Roa J, Woolf A. Cocaine exposure among children seen at a pediatric hospital. Pediatrics 1989; 83:337.
348. Insley BM, Grufferman S, Ayliffe HE. Thallium poisoning in cocaine abusers. Am J Emerg Med 1986; 4:545.
349. Siegel RK. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. JAMA 1976; 236:473.
350. Siegel RK, Elsohly MA, Plowman T, et al. Cocaine in herbal tea. JAMA 1986; 255:40.
351. Engelke BF, Gentner WA. Determination of cocaine in "Mate de Coca" herbal tea. J Pharmaceut Sci 1991; 80:96.
352. Sawicka EH, Trosser A. Cerebrospinal fluid rhinorrhea after cocaine sniffing. BMJ 1983; 284:1476.
353. Wang ES. Cocaine-induced iritis. Ann Emerg Med 1991; 20:192.
354. Becker GD, Hill S. Midline granuloma due to illicit cocaine use. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114:90.
355. Newman NM, DiLoreto DA, Ho JT, et al. Bilateral optic neuropathy and osteolytic sinusitis. Complications of cocaine abuse. JAMA 1989; 259:72.
356. Rao AN. Brain abscess; a complication of cocaine inhalation. N Y State J Med 1988; 88:548.
357. Sittel C, Eckel HE. Nasal cocaine abuse presenting as a central facial destructive granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngology 1998; 255:446.
358. Lancaster J, Belloso A, Wilson CA, McCormick M. Rare case of nasal-oral fistula with extensive osteocartilaginous necrosis secondary to cocaine abuse: review of otorhinolaryngological presentations in cocaine addicts. J Laryngol Otol 2000; 114:630.
359. Tierney BP, Stadelmann WK. Necrotizing infection of the face secondary to intranasal impaction of "crack" cocaine. Ann Plastic Surg 1999; 43:640.
360. MacDonald KL, Cohen ML, Blake PA. The changing epidemiology of adult botulism in the United States. Am J Epidemiol 1986; 124:794.
361. Rapoport S, Watkins PB. Descending paralysis resulting from occult wound botulism. Ann Neurol 1984; 16:359.
362. Kudrow DB, Henry DA, Haake DA, et al. Botulism associated with Clostridium botulinum sinusitis after intranasal cocaine use. Ann Intern Med 1988; 109:984.
363. MacDonald KL, Rutherford GW, Friedman SM, et al. Botulism and botulism-like illness in chronic drug abusers. Ann Intern Med 1985; 102:616.
364. Ludwig WG, Hoffner RJ. Upper airway burn from crack cocaine pipe screen ingestion. Am J Emerg Med 1999; 17:108.
365. Ettinger NA, Albin RJ. A review of the respiratory effects of smoking cocaine. Am J Med 1989; 87:664.
366. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complication of crack cocaine: a comprehensive review. Chest 1995; 107:233.

367. Orriols R, Munoz X, Ferrer J, et al. Cocaine-induced Churg–Strauss vasculitis. Eur Respir J 1996; 9:175.
368. Dispinigaitis PV, Jones JG, Frymus MM, Folkert WW. "Crack" cocaine-induced syndrome mimicking sarcoidosis. Am J Med Sci 1999; 317:416.
369. Tames SM, Goldenring JM. Madarosis from cocaine use. N Engl J Med 1986; 314:1324.
370. Desai P, Roy M, Roy A, et al. Impaired color vision in cocaine-withdrawn patients. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:696.
371. Roy M, Roy A, Williams J, et al. Reduced blue cone electroretinogram in cocaine-withdrawn patients. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:153.
372. Hari CK, Roblin DG, Clayton MI, Nair RG. Acute angle glaucoma precipitated by intranasal application of cocaine. J Laryngol Otol 1999; 113:250.
373. Colatrella N, Daniel TE. Crack eye syndrome. J Am Optometr Assoc 1999; 70:193.
374. Siegel RK. Cocaine and sexual dysfunction: the curse of Mama Coca. J Psychoact Drugs 1982; 14:71.
375. Smith DE, Wesson DR, Apter-Marsh M. Cocaine- and alcohol-induced sexual dysfunction in patients with addictive disease. J Psychoact Drugs 1984; 16:359.
376. Mello JH, Mendelson JH. Cocaine's effects on neuroendocrine systems. Clinical and preclinical studies. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57:571.
377. Concores JA, Dackis CA, Gold MS. Sexual dysfunction secondary to cocaine abuse in two patients. J Clin Psychiatry 1986; 47:384.
378. Mendelson JH, Teoh SK, Lange U, et al. Anterior pituitary, adrenal, and gonadal hormones during cocaine withdrawal. Am J Psychiatry 1988; 145:1094.
379. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, et al. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:1256.
380. Sell SL, Scalzitti JM, Thomas ML, Cunningham KA. Influence of ovarian hormones and estrous cycle on the behavioral response to cocaine in female rats. J Pharmacol Exp Ther 2000; 293:879.
381. Altman AL, Seftel AD, Brown SL, Hampel N. Cocaine associated priapism. J Urol 1999; 161:1817.
382. Berciano J, Oterino A, Rebollo M, Pascual J. Myasthenia gravis unmasked by cocaine abuse. N Engl J Med 1991; 325:892.
382a.-Lajara-Nanson WA: Cocaine induced hypokalemic periodic paralysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:92.
383. Ponsada X, Bart R, Jover R, et al. Increased toxicity of cocaine on human hepatocytes induced by ethanol: role of GSH. Biochem Pharmacol 1999; 58:1579.
384. Oztecan S, Dogru-Abbasoglu S, Mutlu-Turkoglu U, et al. The role of stimulated lipid peroxidation and impaired calcium sequestration in the enhancement of cocaine-induced hepatotoxicity by ethanol. Drug Alcohol Dep 2000; 58:77.
385. Nzerve CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologicand clinical perspectives. Am J Kidney Dis 2000; 35:783.
386. Attoussi S, Faulkner ML, Oso A, Umoru B. Cocaine-induced scleroderma and scleroderma renal crisis. South Med J 1998; 91:961.
387. Dick AD, Prentice MG. Cocaine and acute porphyria. Lancet 1987; II:1150.
388. Gan X, Zhang L, Newton T, et al. Cocaine infusion increases interferon-gamma and decreases interleukin-10 in cocaine-dependent subjects. Clin Immunol Immunopathol 1998; 89:181.
389. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987; 106:833.
390. Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, et al. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. JAMA 1989; 261:561.
391. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. N Engl J Med 1989; 321:874.
392. Lerner WD. Cocaine abuse and acquired immunodeficiency syndrome: a tale of two epidemics. Am J Med 1989; 87:661.
393. Fullilove RE, Fullilove MT, Bowser BP, Gross SA. Risk of sexually transmitted disease among black adolescent crack users in Oakland and San Francisco, Calif. JAMA 1990; 263:851.
394. Comer GM, Mittal MK, Donelson SS, Lee TP. Cluster of fulminant hepatitis B in crack users. Am J Gastroenterol 1991; 86:331.
395. Alternative case-finding methods in a crack-related syphilis epidemic—Philadelphia. MMWR 1991; 40:77.
396. Weiss RD. Links between cocaine and retroviral infection. JAMA 1989; 261:607.
397. DesJarlais DC, Abdul-Quader A, Minkoff H, et al. Crack use and multiple AIDS risk behaviors. J AIDS 1991; 4:446.
398. Nair MP, Chadha KC, Hewitt RG, et al. Cocaine differentially modulates chemokine production by mononuclear cells from normal donors and human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7:96.
399. Zhang L, Looney D, Taub D, et al. Cocaine opens the blood–brain barrier to HIV-1 invasion. J Neurovirol 1998; 4:619.
400. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. Ann Intern Med 1991; 115:277.
401. Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, et al. Validationof a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. N Engl J Med 2003; 348:510.
402. Amin M, Gabelman G, Kaspel J, Buttrick P. Acute myocardial infarction and chest pain syndromes after cocaine use. Am J Cardiol 1990; 66:1434.
403. Isner JM, Chokshi SK. Cardiovascular complications of cocaine. Curr Prob Cardiol 1991; 16:89.

404. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Acad Emerg Med 1994; 1:330.
405. Mittleman MA, Mintzer D, MacLure M, et al. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation 1999; 99:2737.
405a.-Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Ann Intern Med 1991; 115:797.
406. Zimmerman FH, Gustafson GM, Kemp HG. Recurrent myocardial infarction associated with cocaine abuse in a young man with normal coronary arteries: evidence for coronary artery spasm culminating in thrombosis. J Am Coll Cardiol 1987; 9:964.
407. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. N Engl J Med 1989; 321:1558.
408. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, et al. Coronary vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. N Engl J Med 1994; 330:454.
409. Gardezi N. Cardiovascular effects of cocaine. JAMA 1987; 257:979.
410. Nadamanee K, Gorelick DA, Josephson MA, et al. Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. Ann Intern Med 1989; 111:876.
411. Del Aguila C, Rosman H. Myocardial infarction during cocaine withdrawal. Ann Intern Med 1990; 112:712.
412. Isner JJM, Estes NAM, Thompson PD, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. N Engl J Med 1986; 315:1438.
413. Karch SB, Billingham ME. The pathology and etiology of cocaine-induced heart disease. Arch Pathol Lab Med 1988; 112:225.
414. Petty GW, Brust JCM, Tatemichi TK, Barr ML. Embolic stroke after smoking "crack" cocaine. Stroke 1990; 21:1632.
415. Chokshi SK, Moore R, Pandian NG, Isner JM. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. Ann Intern Med 1989; 111:1039.
416. Peng SK, French WJ, Pelikan PC. Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:842.
417. Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, et al. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. Circulation 1998; 97:1270.
418. Uszenski RT, Gillis RA, Schaer GL, et al. Additive myocardial depressant effects of cocaine and ethanol. Am Heart J 1992; 124:1276.
419. Kabas JS, Blanchard SM, Matsuyama Y, et al. Cocaine-mediated impairment of cardiac conduction in the dog: a potential mechanism for sudden death after cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252:185.
420. Jain RK, Jain MK, Bachenheimer LC, et al. Factors determining whether cocaine will potentiate the cardiac effects of neurally released norepinephrine. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252:147.
421. Kerns W, Garvey L, Owens J. Cocaine-inducedwide complex dysrhythmia. J Emerg Med 1997; 15:321.
422. Castro VJ, Nacht R. Cocaine-induced bradyarrhythmia: an unsuspected cause of syncope. Chest 2000; 117:275.
423. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla SH, et al. Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. Circulation 1991; 83:1437.
424. Edwards J, Rubin RN. Aortic dissection and cocaine abuse. Ann Intern Med 1987; 107:779.
425. Barth CW, Bray M, Roberts WC. Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication. Am J Cardiol 1986; 57:496.
426. Madu EC, Shala B, Beugh D. Crack-cocaine-associated aortic dissection in early pregnancy. A case report. Angiology 1999; 50:163.
427. Fikar CR, Koch S. Etiologic factors of acute aortic dissection in children and young adults. Clin Pediatr 2000; 39:71.
428. Nallimothu BK, Saint S, Kolias TJ, Eagle KA. Of nicks and time. N Engl J Med 2001; 345:359.
429. Webber J, Kline RA, Lucas CE. Aortic thrombosis associated with cocaine use: report of two cases. Ann Vasc Surg 1999; 13:302.
430. Freudenberger RS, Cappell MS, Huff DA. Intestinal infarction after intravenous cocaine administration. Ann Intern Med 1990; 113:715.
431. Papi C, Candia S, Masci P, et al. Acute ischemic colitis following intravenous cocaine use. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:305.
432. Abramson DL, Gertler JP, Lewis T, Kral JG. Crack-related perforated gastropyloric ulcer. J Clin Gastroenterol 1991; 13:17.
433. Sharff JA. Renal infarction associated with intravenous cocaine use. Ann Emerg Med 1984; 13:1145.
434. Novielli KD, Chambers CV. Splenic infarction after cocaine use. Ann Intern Med 1991; 114:251.
435. Berger JL, Nimier M, Desmonts JM. Continuous axillary plexus block in treatment of accidental intraarterial injection of cocaine. N Engl J Med 1988; 318:930.
436. Mines D. Splenic artery aneurysm rupture. Am J Emerg Med 1991; 9:74.
437. Mirzayan R, Hanks SE, Weaver FA. Cocaine-induced thrombosis of common iliac and popliteal arteries. Ann Vasc Surg 1998; 12:476.
437a.-Hoang MP, Lee EL, Anand A. Histologic spectrum of arterial and arteriolar lesions in acute and chronic cocaine-induced mesenteric ischemia: report of three cases and literature review. Am J Surg Pathol 1998; 22:1404.
438. Marder VJ, Mellinghoff IK. Cocaine and Buerger disease: is there a pathogenetic association? Arch Intern Med 2000; 160:2057.
439. Murray R, Simialek J, Golle M, et al. Pulmonary artery medial hypertrophy without foreign particle microembolization in cocaine users. Chest 1988; 94S:48.

440. Godwin JE, Hasle RA, Miller KS, et al. Cocaine, pulmonary hemorrhage, and hemoptysis. Ann Intern Med 1989; 110:843.
441. Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al. Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. N Engl J Med 1990; 323:699.
442. Brust JCM, Richter RW. Stroke associated with cocaine abuse? N Y State J Med 1977; 77:1473.
443. Lundberg GD, Garriott JC, Reynolds PC, et al. Cocaine-related death. J Forensic Sci 1977; 22:402.
444. Caplan LR, Hier DB, DeCruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke 1983; 14:530.
445. Schwartz ICA, Cohen JA. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. Arch Neurol 1984; 41:705.
446. Lichtenfield PJ, Rubin DB, Feldman RS. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. Arch Neurol 1984; 41:223.
447. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R, Stack CM. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. J Pediatr 1986; 108:456.
448. Golbe LI, Merkin MD. Cerebral infarction in a user of free-base cocaine ("crack"). Neurology 1986; 36:1602.
449. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. N Engl J Med 1986; 315:1495.
450. Rogers JN, Henry TE, Jones AM, et al. Cocaine-related deaths in Pima County, Arizona, 1982–1984. J Forensic Sci 1986; 31:1404.
451. Altes-Capella J, Cabezudo-Artero JM, Forteza-Rei J. Complications of cocaine abuse. Ann Intern Med 1987; 107:940.
452. Levine SR, Washington JM, Jefferson MF, et al. "Crack" cocaine-associated stroke. Neurology 1987; 37:1849.
453. Wojak JC, Flamm ES. Intracranial hemorrhage and cocaine use. Stroke 1987; 18:712.
454. Kaye BR, Fainstat M. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. JAMA 1987; 258:2104.
455. Cregler LI, Mark H. Relation of stroke to cocaine abuse. N Y State J Med 1987; 87:128.
456. Mittleman RE, Wetli CV. Cocaine and sudden "natural" death. J Forensic Sci 1987; 32:11.
457. Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, et al. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. Am J Med 1987; 83:841.
458. Lehman LB. Intracerebral hemorrhage after intranasal cocaine use. Hosp Phys 1987; 7:69.
459. Mangiardi JR, Daras M, Geller ME, et al. Cocaine-related intracranial hemorrhage: report of nine cases and review. Acta Neurol Scand 1988; 77:177.
460. Devenyi P, Schneiderman JF, Devenyi RG, Lawby L. Cocaine-induced central retinal artery occlusion. Can Med Assoc J 1988; 138:129.
461. Mody CK, Miller BL, McIntyre HB, et al. Neurologic complications of cocaine abuse. Neurology 1988; 38:1189.
462. Weingarten KO. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse or subarachnoid hemorrhage? JAMA 1988; 259:1658.
463. Toler KA, Anderson B. Stroke in an intravenous drug user secondary to the lupus anticoagulant. Stroke 1988; 19:274.
464. Devore RA, Tucker HM. Dysphagia and dysarthria as a result of cocaine abuse. Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 98:174.
465. Henderson CE, Torbey M. Rupture of intracranial aneurysm associated with cocaine use during pregnancy. Am J Perinatol 1988; 5:142.
466. Tenorio GM, Nazvi M, Bickers GH, Hubbird RH. Intrauterine stroke and maternal polydrug abuse. Clin Pediatr 1988; 27:565.
467. Rowbotham MC. Neurologic aspects of cocaine abuse. West J Med 1988; 149:442.
468. Levine SR, Welch KM. Cocaine and stroke. Stroke 1988; 19:779.
469. Nalls G, Disher A, Darabagi J, et al. Subcortical cerebral hemorrhages associated with cocaine abuse. CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr 1989; 13:1.
470. Peterson PL, Moore PM. Hemorrhagic cerebrovascular complications of crack cocaine abuse. Neurology 1989; 39 (Suppl 1):302.
471. Moore PM, Peterson PL. Nonhemorrhagic cerebrovascular complications of cocaine abuse. Neurology 1989; 39 (Suppl 1):302.
472. Tardiff K, Gross E, Wu J, et al. Analysis of cocaine-positive fatalities. J Forensic Sci 1989; 34:53.
473. Klonoff DC, Andrews BT, Obana WG. Stroke associated with cocaine use. Arch Neurol 1989; 46:989.
474. Rowley HA, Lowenstein DH, Rowbotham MC, Simon RP. Thalamomesencephalic strokes after cocaine abuse. Neurology 1989; 39:428.
475. DeBroucker, Verstichel P, Cambier J, DeTruchis P. Accidents neurologiqes après prise de cocaine. Presse Med 1989; 18:541.
476. Jacobs IG, Roszler MH, Kelly JK, et al. Cocaine abuse: neurovascular complications. Radiology 1989; 170:223.
477. Mercado A, Johnson G, Calver D, Sokol RJ. Cocaine, pregnancy, and postpartum intracerebral hemorrhage. Obstet Gynecol 1989; 73:467.
478. Nolte KB, Gelman BB. Intracerebral hemorrhage associated with cocaine abuse. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:812.
479. Engstrand BC, Daras M, Tuchman AJ, et al. Cocaine-related ischemic stroke. Neurology 1989; 39 (Suppl 1):186.
480. Spires MC, Gordon EF, Choudhuri M, et al. Intracranial hemorrhage in a neonate following prenatal cocaine exposure. Pediatr Neurol 1989; 5:324.
481. Meza I, Estrad CA, Montalvo JA, et al. Cerebral infarction associated with cocaine use. Henry Ford Hosp Med J 1989; 37:50.
482. Mast J, Carpanzamo CR, Hier L. Maternal cocaine use: neurologic effects on offspring. Neurology 1989; 30 (Suppl 1):187.
483. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989; 115:770.
484. Seaman ME. Acute cocaine abuse associated with cerebral infarction. Ann Emerg Med 1990; 19:34.

485. Simpson RK, Fischer DK, Narayan RK, et al. Intravenous cocaine abuse and subarachnoid hemorrhage: effect on outcome. Br J Neurosurg 1990; 4:27.
486. Deringer PM, Hamilton LL, Whelan MA. A stroke associated with cocaine use. Arch Neurol 1990; 47:502.
487. Green R, Kelly KM, Gabrielson T, et al. Multiple intracerebral hemorrhages after smoking "crack" cocaine. Stroke 1990; 21:957.
488. Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, Ross WK. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. Neurology 1990; 40:1092.
489. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. Ann Intern Med 1990; 113:821.
490. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. Pediatrics 1990; 85:743.
491. Kramer LD, Locke GE, Ogunyemi A, Nelson L. Neonatal cocaine-related seizures. J Child Neurol 1990; 5:60.
492. Harruff RC, Phillips AM, Fernandez GS. Cocaine-related deaths in Memphis and Shelby County. Ten-year history, 1980–1989. J Tenn Med Assoc 1991; 84:66.
493. Peterson PL, Roszler M, Jacobs I, Wilner HI. Neurovascular complications of cocaine abuse. J Neuropsychiatr 1991; 3:143.
494. Ramadan N, Levine SR, Welch KMA. Pontine hemorrhage following "crack" cocaine use. Neurology 1991; 41:946.
495. Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. Neurology 1991; 41:1358.
496. Sauer CM. Recurrent embolic stroke and cocaine-related cardiomyopathy. Stroke 1991; 22:1203.
497. Daras M, Tuchman AJ, Marks S. Central nervous system infarction related to cocaine abuse. Stroke 1991; 22:1320.
498. Hamer JJ, Kamphuis DJ, Rico RE. Cerebral hemorrhages and infarcts following use of cocaine. Ned Tijdschr Geneeskd 1991; 135:333.
499. Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, et al. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. AJR Am J Roentgenol 1991; 157:1105.
500. Fredericks RK, Lefkowitz DS, Challa VER, Troost BT. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. Stroke 1991; 22:1437.
501. Dominguez R, Vila-Coro AA, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. Am J Dis Child 1991; 145:688.
502. Sloan MA, Mattioni TA. Concurrent myocardial and cerebral infarctions after intranasal cocaine use. Stroke 1992; 23:427.
503. Konzen JP, Levine SR, Charbel FT, Garcia JH. The mechanisms of alkaloidal cocaine-related stroke. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):249.
504. Guidotti M, Zanasi S. Cocaine use and cerebrovascular disease: Two cases of ischemic stroke in young adults. Ital J Neurol Sci 1990; 11:153.
505. Hall JAS: Cocaine-induced stroke: first Jamaican case. J Neurol Sci 1990; 98:347.
506. Chadan N, Thierry A, Sautreaux JL, et al. Rupture aneurysmale et toxicomanie à la cocaine. Neurochirurgie 1990; 37:403.
507. Storen EC, Wijdicks EFM, Crum BA, Schultz G. Moyamoya-like vasculopathy from cocaine dependency. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21:1008.
508. Fessler RD, Esshaki CM, Stankewitz RC, et al. The neurovascular complications of cocaine. Surg Neurol 1997; 47:339.
509. Tolat D, O'Dell WO, Golamco-Estrella SP, Avella H. Cocaine-associated stroke: three cases and rehabilitation considerations. Brain Inj 2000; 14:383.
510. Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse. A prospective autopsy study. Neurology 1996; 46:1291.
510a.-Nwosu CM, Nwabueze AC, Ikeh VO. Stroke at the prime of life: a study of Nigerian Africans between the ages of 16 and 45 years. E Afr Med J 1992; 69:384.
510b.-Libman RB, Masters SR, de Paola A, Mohr JP. Transient monocular blindness associated with cocaine abuse. Neurology 1993; 43:228.
510c.-Koppel B, Daras M, Kaminsky S, et al. Cerebrovascular complications of pregnancy. Ann Neurol 1992; 32:239.
510d.-Casas Parera I, Gatto E, Fernandez Pardal MM, et al. Complicaciones neurologicas por abuso de cocaine. Medicina 1994; 54:35.
510e.-Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, et al. Neurovascular complications of cocaine. Acta Neurol Scand 1994; 90:124-129.
510f. -Reeves RR, McWilliams ME, Fitz-Gerald MJ. Cocaine-induced ischemic cerebral infarction mistaken for a psychiatric syndrome. South Med J 1995; 88:352.
510g.-Martinez N, Diez-Tejedor E, Frank A. Vasospasm/thrombus in cerebral ischemia related to cocaine abuse. Stroke 1996; 27:147.
510h.-Baquero M, Alfaro A. Progressive bleeding in spontaneous thalamic hemorrhage. Neurologia 1994; 9:364.
510i. -Witlin AG, Mattar F, Sibai BM. Postpartum stroke: a twenty-year experience. Am J Obstet Gynecol 200; 183:83.
511. DiLazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Ischaemic myelopathy associated with cocaine: clinical, neurophysiological, and neuroradiological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:531.
512. Migita DS, Devereaux MW, Tomsak RL. Cocaine and pupillary-sparing oculomotor paresis. Neurology 1997; 49:1466.
513. Brown E, Prajer J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:137.
514. DeVore RA, Tucker HM. Dysphagia and dysarthria as a result of cocaine abuse. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 98:174.

515. Mena I, Giombetti RJ, Miller BL, et al. Cerebral blood flow changes with acute cocaine intoxication: clinical correlations with SPECT, CT, and MRI. NIDA Res Monogr 1994; 138:161.
516. Sawaya GR, Kaminski MJ. Spinal cord infarction after cocaine use. South Med J 1990; 83:601.
516a.-Levine SR, Welch KMA, Brust JCM. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse or subarachnoid hemorrhage. JAMA 1988; 259:1648.
516b.-Giess R, Rieckmann P, Mullges W. Juvenile cerebral ischaemia caused by designer drugs. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123:1308.
516c.-Domingo J, Menendez JL, Cerrada E, del Ser T. Cerebral infarction caused after cocaine consumption. Neurologia 1999; 14:45.
516d.-Munoz Casares FC, Serrano Castro P, Linan Lopez M, et al. Sudden aphasia in a young woman. Rev Clin Esp 1999; 199:325.
516e.-Van Stavern GP, Gorman M: Orbital infarction after cocaine use. Neurology 2002; 59:642.
517. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, et al. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. JAMA 1998; 279:376.
518. Case records of the Massachusetts General Hospital: N Engl J Med 1993; 329:117.
519. Morrow PL, McQuillan JB. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. J Forensic Sci 1993; 38:732.
519a.-Merkel PA, Koroshetz WJ, Irizarry MC, et al. Cocaine-associated cerebral vasculitis. Semin Arthritis Rheum 1995; 25:172.
519b.-Enriquez R, Palacios FO, Gonzolez CM, et al. Skin vasculitis, hypokalemia and acute renal failure in rhabdomyolysis associated with cocaine. Nephron 1991; 59:336.
520. Martin K, Rogers T, Kavanaugh A. Central nervous system angiopathy associated with cocaine abuse. J Rheumatol 1995; 22:780.
521. LaMonica G, Donatelli A, Katz JL. A case of mutism subsequent to cocaine abuse. J Subst Abuse Treat 1999; 17:109.
522. Strupp M, Hamann GF, Brandt T. Combined amphetamine and cocaine abuse caused mesencephalic ischemia in a 16-year-old boy—due to vasospasm? Eur Neurol 2000; 43:181.
523. Effiong C, Ahuja TS, Wagner JD, et al. Reversible hemiplegia as a consequence of severe hyperkalemia and cocaine abuse in a hemodialysis patient. Am J Med Sci 1997; 314:408.
524. Khellaf M, Fénelon G. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse. Neurology 1998; 50:1519.
525. Egido-Herrero JA, Gonzalez JL. Pontine hemorrhage after abuse of cocaine (Hemorragia pontina tras abuso de cocaine). Rev Neurol 1997; 25:137.
526. Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent factor in the natural history of intracranial aneurysms? Neurosurgery 1993; 32:518.
527. Keller TM, Chappell ET. Spontaneous acute subdural hematoma precipitated by cocaine abuse: case report. Surg Neurol 1997; 47:12.
528. Samkoff LM, Daras M, Kleiman A, Koppel BS. Spontaneous spinal epidural hematoma: another neurologic complication of cocaine? Arch Neurol 1996; 53:819.
529. Davis GG, Swalwell CI. The incidence of acute cocaine or methamphetamine intoxication in deaths due to ruptured cerebral (berry) aneurysms. J Forensic Sci 1996; 41:626.
530. Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. Hum Pathol 1995; 26:659.
531. Aggarwal SK, Williams V, Levine SR, et al. Cocaine-associated intracranial hemorrhage: absence of vasculitis in 14 cases. Neurology 1996; 46:1741.
532. Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2001; 32:2338.
533. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysisof prognostic indicators. Neurosurgery 2000; 46:1063.
534. Qureshi AI, Akbar MS, Czander E, et al. Crack cocaine use and stroke in young patients. Neurology 1997; 48:341.
535. Riggs JE, Gutmann L. Crack cocaine use and stroke in young patients. Neurology 1997; 49:1473.
536. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology 1998; 9:596.
537. Brust JCM. Vasculitis owing to substance abuse. Neurol Clin 1997; 15:945.
538. Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride—a review. Neurology 1991; 41:1173.
539. Isner JM, Chokshi SK. Cocaine and vasospasm. N Engl J Med 1989; 321:1604.
540. Huang QF, Gebrewold A, Altura BT, Altura BM. Cocaine-induced cerebral vascular damage can be ameliorated by $Mg^{2+}$ in rat brain. Neurosci Lett 1990; 109:113.
540a.-Johnson BA, Devous MD, Ruiz P, et al. Treatment advances for cocaine-induced ischemic stroke: focus on dihydropyridine-class calcium channel antagonists. Am J Psychiatry 2001; 158:1191.
541. Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, et al. Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. Am J Hypertens 1998; 11:1279.
541a.-Mo W, Singh AK, Arruda JA, et al. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. Am J Hypertens 1998; 11:708.
542. van de Bor M, Walther FJ, Sims ME. Increased cerebral blood flow velocity in infants of mothers who abuse cocaine. Pediatrics 1990; 85:733.
543. Powers RH, Madden JA. Vasoconstrictive effects of cocaine, metabolites and structural analogs on cat cerebral arteries. FASEB J 1990; 4:A1095.

543a.-Kaufman MJ, Levin JM, Mass LC, et al: Cocaine-induced cerebral vasoconstriction differs as a function of sex and menstrual cycle phase. Biol Psychiatry 2001; 49:774.
544. Herning RI, King DE, Better WE, Cadet JL. Neurovascular deficits in cocaine users. Neuropsychopharmacology 1999; 21:110.
545. Vongpatanasin W, Monsour Y, Chavoshan B, et al. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. Circulation 1999; 100:497.
546. Mo W, Arruda JA, Dunea G, Singh AK. Cocaine-induced hypertension: role of the peripheral sympathetic system. Pharmacol Res 1999; 40:139.
547. Zhang X, Schrott LM, Spaber SB. Evidence for a serotonin-mediated effect of cocaine causing vasoconstriction and herniated umbilici in chicken embryos. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:585.
548. Wang AM, Suojanen JN, Colucci VM, et al. Cocaine- and methamphetamine-induced acute cerebral vasospasm: an angiographic study in rabbits. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11:1141.
549. Fayad PB, Price LH, McDougle CJ, et al. Acute hemodynamic effects of intranasal cocaine on the cerebral and cardiovascular systems. Stroke 1992; 23:26.
550. Dohi S, Jones D, Hudak ML, Traystman RJ. Effects of cocaine on pial arterioles in cats. Stroke 1990; 21:1710.
551. O'Brien TP, Pane MA, Traystman RJ, Gleason CA. Propranolol blocks cocaine-induced cerebral vasodilation in newborn sheep. Crit Care Med 1999; 27:784.
552. Nunez BD, Miao L, Ross JN, et al. Effects of cocaine on carotid vascular reactivity in swine after balloon vascular injury. Stroke 1994; 25:631.
553. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immuno-reactive endothelin and its concentration in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. Circulation 1998; 98:385.
553a.-Fandino J, Sherman JD, Zuccarello M, et al. Cocaine-induced endothelin-1-dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41:158.
554. Zhang A, Cheng TP, Altura BT, Altura BM. Acute cocaine results in rapid rises in free calcium concentration in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relation to etiology of stroke. Neurosci Lett 1996; 215:57.
555. Togna G, Tempesta E, Togna AR, et al. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to in vitro cocaine treatment. Haemostasis 1985; 15:100.
555a.-Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, et al. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing aggregates. Heart (Br Cardiac Soc) 2000; 83:688.
556. Jennings LK, White MM, Sauer CM, et al. Cocaine-induced platelet defects. Stroke 1993; 24:1352.
557. Leissinger CA. Severe thrombocytopenia associated with cocaine use. Ann Intern Med 1990; 112:708.
558. Langner RO, Bement CL, Perry LE. Arteriosclerotic toxicity of cocaine. NIDA Res Monogr 1987; 88:325.
559. Cuervo Pinna MA, Calvo Romero JM, Ramos Salada JL. The association between cocaine consumption and lupus anticoagulant as the probable cause of ischemic stroke. Rev Clin Esp 1999; 199:329.
560. Siegel AJ, Sholar MB, Mendelson JH, et al. Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. Arch Intern Med 1999; 159:1925.
561. Little K, Krolewski DM, Zhang L, et al. Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. Am J Psychiatry 2003; 160:47.
561a.-Little KY, Krolewski DM, Zhang L, et al. Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. Am J Psychiatry 2003; 160:47.
562. Buck AA, Sasaki TT, Hewitt JJ, Macrae AA. Coca chewing and health. An epidemiologic study among residents of a Peruvian village. Am J Epidemiol 1968; 88:159.
563. Negrete JC, Murphy HBM. Psychological deficit in chewers of coca leaf. Bull Narc 1967; 19:11.
564. Weinrieb RM, O'Brien CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. In: Brust JCM, ed. Neurological Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:663.
565. Ardila A, Roselli M, Strumwasser S. Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. Int J Neurosci 1991; 57:73.
566. O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 1992; 18:131.
567. Smelson DA, Roy A, Santana S, Engelhart C. Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males. Am J Drug Alcohol Abuse 1999; 25:377.
568. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 1999; 11:361.
569. Hoff AL, Riordan H, Morris L, et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. Psychiatry Res 1996; 60:167.
570. Van Gorp WG, Wilkins JN, Hinkin CH, et al. Declarative and procedural memory functioning in abstinent cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:85.
571. Van Gorp WG, Hull J, Wilkins JN, et al. Nicotine dependence and withdrawal in cocaine-dependent patients. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:512.
572. Serper MR, Bergman A, Copersino ML, et al. Learning and memory impairment in cocaine-dependent and comorbid schizophrenic patients. Psychiatry Res 2000; 93:21.

573. McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric disorders in drug abusers. N Engl J Med 1979; 301:1310-1313.
574. Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine plus alcohol on neurocognitive performance. Neurology 2000; 54:2285.
575. Pascual-Leone A, Dhuna A. EEG in cocaine addicts. Ann Neurol 1990; 28:250.
576. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. Neurology 1991; 41:34.
577. Langendorf FG, Tupper DE, Rottenberg DA, et al. Does chronic cocaine exposure cause brain atrophy? A quantitative MRI study. Neurology 2000 (Suppl 3); 54:A442.
578. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. Psychiatry Res 2000; 98:93.
579. Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, et al. The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:1628.
580. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, et al. Magnetic resonance imaging evidence of "silent" cerebrovascular toxicity in cocaine dependence. Biol Psychiatry 1999; 45:1203.
581. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, et al. Long-term frontal metabolic changes in cocaine abusers. Synapse 1992; 11:184.
582. Tumeh SS, Nagel JS, English RJ, et al. Cerebral abnormalities in cocaine abusers: demonstration by SPECT perfusion brain scintigraphy. Radiology 1990; 176:821.
583. Holman BL, Carvalho PA, Mendelson J, et al. Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: a study using technetium-99m-HMPAO and ASPECT. J Nucl Med 1991; 32:1206.
584. London ED, Cascella NG, Wong DF, et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:567.
585. Levisohn PM, Kramer RE, Rosenberg NL. Neurophysiology of chronic cocaine and toluene abuse. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):434.
586. Biggins CA, MacKay S, Clark W, Fein G. Event-related potential evidence for frontal cortex effects of chronic cocaine dependence. Biol Psychiatry 1997; 42:472.
587. Li S-J, Wang Y, Pankiewicz J, Stein EA. Neurochemical adaptation to cocaine abuse: reduction of N-acetyl aspartate in thalamus of human cocaine abusers. Biol Psychiatry 1999; 45:1481.
588. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. Neuron 1997; 19:591.
589. Chang L, Mehringer CM, Ernst T, et al. Neurochemical alterations in asymptomatic abstinent cocaine users: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 1997; 42:1105.
590. Chang L, Ernst T, Strickland T, Mahringer CM. Gender effects on persistent cerebral metabolic changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. Am J Psychiatry 1999; 156:716.
590a.-Lim KO, Chois SJ, Pomara N, et al: Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry 2002; 51:890.
590b.-Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. Drug Alcohol Dep 1998; 49:133.
591. Little BB, Snell LM, Klein VR, Gilstrap LC. Cocaine abuse during pregnancy: maternal and fetal implications. Obstet Gynecol 1989; 73:157.
592. Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. Pediatrics 1988; 82:888.
593. Chasnoff IJ, Landress HJ, Barrett ME. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinellas County, Florida. N Engl J Med 1990; 322:1202.
594. Chira S. Crack babies turn 5 and schools brace. NY Times, May 25, 1990.
595. Heagarty M. Crack cocaine: a new danger for children. Am J Dis Child 1990; 144:756.
596. Chiriboga CA. Fetal effects. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:707.
596a.-Chiriboga CA. Fetal alcohol and drug effects. Neurologist 2003; 9:257.
597. Bingol H, Fuchs M, Diaz V, et al. Teratogenicity of cocaine in humans. J Pediatr 1987; 110:93.
598. Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. Pediatrics 1989; 84:205.
599. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. N Engl J Med 1985; 313:666.
600. Chasnoff IJ, Griffiths DR, MacGregor S, et al. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. Perinatal outcome. JAMA 1989; 261:1741.
601. Chouteau M, Brickner P, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. Obstet Gynecol 1988; 72:351.
602. Cherukuri R, Minkoff H, Feldman J, et al. A cohort study of alkaloidal cocaine ("crack") in pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72:147.
603. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, et al. Effects of marijuana and cocaine use on fetal growth. N Engl J Med 1989; 320:762.
604. Fulroth R, Phillips B, Durand BJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. Am J Dis Child 1989; 143:905.
604a.-Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, et al. Intrauterine growth of full-term infants: impactof prenatal cocaine exposure. Pediatrics 2001; 108:1309.
605. Ryan L, Ehrlich S, Finnegan L. Cocaine abuse in pregnancy: effects on the fetus and newborn. Neurotoxicol Teratol 1987; 9:295.
606. Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE. Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. Teratology 1988; 37:201.

607. Urogenital anomalies in the offspring of women using cocaine during early pregnancy—Atlanta, 1968–1980. MMWR 1989; 38:536.
608. Lipschultz SE, Frassica JJ, Orav EJ. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. J Pediatr 1991; 118:44.
609. Esmer MC, Rodriquez-Soto G, Carrasco-Daza D,et al. Cloverleaf skull and multiple congenital anomalies in a girl exposed to cocaine in utero: case report and review of the literature. Childs Nerv Syst 2000; 16:176.
610. Downing GJ, Horner SR, Kilbride HW. Characteristics of perinatal cocaine-exposed infants with necrotizing enterocolitis. Am J Dis Child 1991; 145:26.
611. Bays J. Fetal vascular disruption with prenatal exposure to cocaine or methamphetamine. Pediatrics 1991; 87:416.
612. Spierer A, Isenberg SJ, Inkelis SH. Characteristics of the iris in 100 neonates. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1989; 26:28.
613. Teske MP, Trese MT. Retinopathy of prematurity-like fundus and persistent hyperplastic primary vitreous associated with maternal cocaine use. Am J Ophthalmol 1987; 103:719.
614. Singer L, Arendt R, Yamashita, et al. Development of infants exposed in utero to cocaine. Pediatr Res 1992; 31:260A.
615. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, et al. Birth outcomes from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use. I. Interactive and dose effects on health and growth. Pediatrics 1998; 101:229.
616. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, et al. Birth outcomes from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use. II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. Pediatrics 1998; 101:237.
617. Tronick EZ, Frank DA, Cabral H, et al. Late dose-response effects of prenatal cocaine exposure on newborn neurobehavioral performance. Pediatrics 1996; 98:76.
618. Napiorkowski B, Lester BM, Freier MC, et al. Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. Pediatrics 1996; 98:71.
619. Kramer LD, Locke GE, Ogunyemi A, Nelson L. Neonatal cocaine-related seizures. J Child Neurol 1990; 5:60.
620. Doberczak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. J Pediatr 1988; 113:354.
621. Scher MS, Richardson GA, Day NL. Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. Pediatrics 2000; 105:39.
622. Mirochnick M, Meyer J, Frank D, et al. Elevated plasma norepinephrine after in utero exposure to cocaine and marijuana. Pediatrics 1997; 99:555.
623. Chiriboga CA, Bateman D, Brust JCM, Hauser WA. Neurological outcome of neonates exposed in-utero to cocaine. Pediatr Neurol 1993; 9:115.
624. Chiriboga CA, Brust JCM, Bateman D, Hauser WA. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. Pediatrics 1999; 103:79.
625. Chiriboga CA, Bateman D, Brust JCM, Hauser WA. Neurological findings in cocaine-exposed infants. Pediatr Neurol 1993; 9:115.
626. Chiriboga CA, Vibbert M, Malour R, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertonia of infancy and early childhood. Pediatrics 1995; 96:1070.
627. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in utero cocaine-exposed infants. Pediatrics 2000; 106:79.
628. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine in newborn head circumference. Pediatrics 2000; 106:e33.
629. Shih L, Cone-Wesson B, Reddix B. Effects of maternal cocaine abuse on neonatal auditory system. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1988; 15:245.
630. Frank DA, McCarten KM, Robson CD, et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. Pediatrics 1999; 104:1101.
631. Volpe BJ. Effect of cocaine use on the fetus. N Engl J Med 1992; 327:399.
632. Chasnoff IJ, Hunt CE, Kletter R, Kaplan D. Prenatal cocaine exposure is associated with respiratory pattern abnormalities. Am J Dis Child 1989; 143:583.
633. Mayes LC, Granger RH, Bornstein RH, Zuckerman B. The problem of prenatal cocaine exposure. JAMA 1992; 267:406.
634. Zuckerman B, Maynard EC, Cabral H. A preliminary report of prenatal cocaine exposure and respiratory distress syndrome in premature infants. Am J Dis Child 1991; 145:696.
635. Fares I, McCulloch KM, Raju TN. Intrauterine cocaine exposure and the risk for sudden infant death syndrome: a meta-analysis. J Perinatol 1997; 17:179.
636. Miller JM, Boudreaux MC, Regan FA. A case–control study of cocaine use during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:180.
637. Plessinger MA, Wopods JR. Cocaine in pregnancy. Recent data on maternal and fetal risks. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:99.
638. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 340:333.
639. Congenital syphilis—New York City, 1986–1988. MMWR 1989; 38:825.
640. Madden JD, Payne TF, Miller S. Maternal cocaine abuse and effect on the newborn. Pediatrics 1986; 77:209.
641. Neuspiel DR, Hamel SC, Hochberg E, et al. Maternal cocaine use and infant behavior. Neurotoxicol Teratol 1991; 13:229.
642. Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure: neonatal aspects. Clin Perinatol 1999; 26:87.

643. Kuhn L, Kline J, Ng S, et al. Cocaine use during pregnancy and intrauterine growth retardation: new insights based on maternal hair tests. Am J Epidemiol 2000; 152:112.
644. Graham K, Dimitrakoudis D, Pellegrini E, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to cocaine in social users in Toronto, Canada. Vet Hum Toxicol 1989; 31:143.
645. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. Growth of infants prenatally exposed to cocaine/crack: comparison of a prenatal care and no prenatal care sample. Pediatrics 1999; 104:e293.
646. Frank DA, McCarten K, Cahral H, et al. Cranial ultrasounds in term newborns: failure to replicate excess abnormalities in cocaine exposed. Pediatr Res 1992; 31:247A.
647. Koren G, Shear H, Graham K, Einarson T. Bias against the null hypothesis: the reproductive hazards of cocaine. Lancet 1989; II:440.
648. Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. Teratology 1991; 44:405.
649. Eyler FD, Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. Clin Perinatol 1999; 26:107.
650. Tronick EZ, Beeghly M. Prenatal cocaine exposure, child development, and the compromising effects of cumulative risk. Clin Perinatol 1999; 26:151.
651. Frank DA, Augustyn M, Knight WG, et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. A systematic review. JAMA 2001; 285:1613.
652. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R. Cocaine exposure and children: the meaning of subtle effects. Science 1998; 282:633.
653. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, et al. The Maternal Lifestyle Study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. Pediatrics 2002; 110:1182.
654. Hurt H, Malmed E, Betancourt L, et al. Children with in utero cocaine exposure do not differ from control subjects on intelligence testing. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151:1237.
655. Richardson GA, Coroy ML, Day NL. Prenatal cocaine exposure: effects on the development of school-age children. Neurotoxicol Teratol 1996; 18:627.
656. Wasserman GA, Kline JK, Bateman DA, et al. Prenatal cocaine exposure and school-age intelligence. Drug Alcohol Dep 1998; 50:203.
657. Annas GJ. Testing poor pregnant women for cocaine—physicians as police investigators. N Engl J Med 2001; 344:1729.
658. Mahalik MP, Gautieri RF, Mann DE. Teratogenic potential of cocaine hydrochloride in CF-1 mice. J Pharmacol Sci 1980; 69:703.
659. Fantel AG, Macphail T. The teratogenicity of cocaine. Teratology 1982; 26:17.
660. Spear LP, Kirstein C, Bell J, et al. Effects of prenatal cocaine on behavior during the early postnatal period in rats. Teratology 1987; 35:BTS12.
661. Church MW, Dintcheff BA, Gessner PK. Dose-dependent consequences of cocaine on pregnancy outcome in the Long-Evans rat. Neurotoxicol Teratol 1988; 10:51.
662. el-Bizri H, Guest I, Varma DR. Effects of cocaine on rat embryo development in vivo and in cultures. Pediatr Res 1991; 29:187.
663. Wilkins AS, Genova LM, Posten W, et al. Transplacen-tal cocaine exposure. 1. A rodent model. Neurotoxicol Teratol 1998; 20:215.
664. Hecht GS, Spear NE, Spear LP. Alterations in the reinforcing efficacy of cocaine in adult rats following prenatal exposure to cocaine. Behav Neurosci 1998; 112:410.
665. Kelley BM, Groseclose CH, Middaugh LD. Prenatal cocaine exposure increases the reinforcing strength of oral ethanol in C57 mice. Neurotoxicol Teratol 1997; 19:391.
666. Church MW, Crossland WJ, Holmes PA, et al. Effects of prenatal cocaine on hearing, vision, growth, and behavior. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:12.
667. Mactutus CF. Prenatal intravenous cocaine adversely effects attentional processing in preweanling rats. Neurotoxicol Neuroteratol 1999; 21:539.
668. Snyder-Keller A, Sam C, Keller RW. Enhanced susceptibility to cocaine and pentylenetetrazol-induced seizures in prenatally cocaine-treated rats. Neurotoxicol Teratol 2000; 22:231.
669. Iso A, Nakahara K, Barr GA, et al. Long-term intravenous perinatal cocaine exposure on the mortality of rat offspring. Neurotoxicol Teratol 2000; 22:165.
670. Baraban SC, Wenzel HJ, Castro PA, Schwartzkroin PA. Hippocampal dysplasia in rats exposed to cocaine in utero. Brain Res Dev Brain Res 1999; 117:213.
671. Murphy CA, Ghazi I, Kokabi A, Ellison G. Prenatal cocaine produces signs of neurodegeneration in the lateral habenula. Brain Res 1999; 851:175.
672. Woods J, Plessinger M, Clark KE. Effects of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. JAMA 1987; 257:957.
673. Moore T, Sorg J, Miller L, et al. Hemodynamic effects of intravenous cocaine on the pregnant ewe and fetus. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:883.
674. Morgan MA, Silavin SL, Randolf M, et al. Effect of intravenous cocaine on uterine blood flow in the gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1021.
675. Stewart DJ, Inaba T, Lucassen M, et al. Cocaine metabolism: cocaine and novocaine hydrolysis byliver and serum esterases. Clin Pharmacol Ther 1979; 25:464.
676. Abel EL, Moore C, Waselewsky D, et al. Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring. J Androl 1989; 10:17.
677. Yazigi RA, Odem RR, Polakoski KL. Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa. JAMA 1991; 266:1956.

678. Patel TG, Laungani RC, Grose EA, Dow-Edwards DL. Cocaine decreases uteroplacental blood flow in the rat. Neurotoxicol Teratol 1999; 21:559.
679. Glezer II, Toporovsky IM, Lima V, Yablonsky-Alter E. Cocaine adversely affects development of cortical embryonic neurons in vitro: immunocytochemical study of calcium-binding proteins. Brain Res 1999; 815:389.
680. Xiao Y, He J, Gilbert RD, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in fetal myocardial cells through a mitochondrial-dependent pathway. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292:8-14.
681. Lidow MS. Nonhuman primate model of the effect of prenatal cocaine exposure on cerebral cortical development. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:182.
682. Jones LB, Stanwood GD, Reinoso BS, et al. In utero cocaine-induced dysfunction of dopamine $D_1$ receptor signaling and abnormal differentiation of cerebral cortical neurons. J Neurosci 2000; 20:4606.
683. Whitaker-Azmitia PM. Role of the neurotrophic properties of serotonin in the delay of brain maturation induced by cocaine. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:158.
684. Bloom FE. Keynote address. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:xix.
685. Sanchez-Ramos J, Song S, Weiner W, Busto R. Potential cytotoxicity of norcocaine for developing dopaminergic neurons. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):406.
686. Nassogne M-C, Evrard P, Courtoy PJ. Selective direct toxicity of cocaine on fetal mouse neurons. Teratogenic implications of neurite and apoptotic neuronal loss. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:51.
687. Li J-H, Lin L-F. Genetic toxicology and abused drugs: a brief review. Mutagenesis 1998; 13:557.
688. Lipton JW, Ling Z, Vu TQ, et al. Prenatal cocaine exposure reduces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the striatum and the carotid body of the rat: implications for DA neurodevelopment. Dev Brain Res 1999; 118:231.
689. Ronnekleiv OK, Fang Y, Choi WS, Chai L. Changes in the midbrain–rostral forebrain dopamine circuitry in the cocaine-exposed primate fetal brain. Ann N Y Acad Sci 1998; 846:165.
690. Fang Y, Ronnekleiv OK. Cocaine upregulates the dopamine transporter in fetal rhesus monkey brain. J Neurosci 1999; 19:8966.
691. Cabrera-Vera TM, Garcia F, Pinto W, Battaglia G. Neurochemical changes in brain serotonin neurons in immature and adult offspring prenatally exposed to cocaine. Brain Res 2000; 870:1.
692. Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L. Cocaine intoxication in a breast-fed infant. Pediatrics 1987; 80:836.
693. Chaney NE, Franke J, Wadlington WB. Cocaine convulsions in a breast-feeding baby. J Pediatr 1988; 112:134.
694. Rivkin M, Gilmore HE. Generalized seizures in an infant due to environmentally acquired cocaine. Pediatrics 1989; 84:1100.
695. Bateman DA, Heagarty MC. Passive freebase cocaine ("crack") inhalation by infants and toddlers. Am J Dis Child 1989; 143:25.
696. Kharasch SJ, Glotzer D, Vinci R, et al. Unsuspected cocaine exposure in young children. Am J Dis Child 1991; 145:204.
697. Sturner WQ, Sweeney KG, Callery RT, Haley NR. Cocaine babies: the scourge of the '90s. J Forensic Sci 1991; 36:34.
698. Stitzer ML, Walsh SL. Psychostimulant abuse: the case for combined behavioral and pharmacological treatments. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57:457.
699. LeSage MG, Stafford D, Glowa JR. Preclinical research on cocaine self-administration: environmen-tal determinants and their interaction with pharmacological treatment. Neurosci Biobehav Rev 1999; 23:717.
700. Mello NK, Negus SS. Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse using drug self-administration procedures. Neuropsychopharmacology 1996; 14:375.
701. Winger G. Pharmacological modifications of cocaine and opioid self-administration. In: Clouet D, Asghar K, Brown R, eds. Mechanisms of Cocaine Abuse and Toxicity. NIDA Res Monogr 1988; 88:125.
702. Kosten TR, Schumann B, Wright D. Bromocriptine treatment of cocaine abuse in patients maintained on methadone. Am J Psychiatry 1988; 145:381.
703. Extein IL, Gross DA, Gold MS. Bromocriptine treatment of cocaine withdrawal symptoms. Am J Psychiatry 1989; 146:403.
704. Kranzler HR, Bauer LO. Effects of bromocriptine on subjective and autonomic responses to cocaine-associated stimuli. NIDA Res Monogr 1991; 105:505.
705. Preston KL, Sullivan JT, Strain EC, Bigelow GE. Effects of cocaine alone and in combination with bromocriptine in human cocaine abusers. NIDA Res Monogr 1991; 105:507.
706. Handelsman L, Rosenblum A, Palij M, et al. Bromocriptine for cocaine dependence. A controlled clinical trial. Am J Addict 1997; 6:54.
707. Giannini AJ, Folts DJ, Feather JN, Sullivan BS. Bromocriptine and amantadine in cocaine detoxification. Psychiatr Res 1989; 29:11.
708. Handelsman L, Limpitlaw L, Williams D, et al. Amantadine does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone-maintenance patients. Drug Alcohol Depend 1995; 39:173.
709. Kampman K, Volpicelli JR, Alterman AL, et al. Amantadine in the early treatment of cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Dep 1996; 41:25.
710. Malcolm R, Hutto BR, Phillips JD, Ballenger JC. Pergolide mesylate treatment of cocaine withdrawal. J Clin Psychiatry 1991; 52:39.
711. Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al. Pergolide mesylate for cocaine abuse: a controlled preliminary trial. Am J Addict 1999; 8:120.

712. Malcolm R, Herron J, Sutherland SE, Brady KT. Adverse outcomes in a controlled trial of pergolide for cocaine dependence. J Addict Dis 2001; 20:81.
713. Malcolm R, Moore JW, Kajdasz DK, et al. Pergolide mesylate. Adverse events occurring in the treatment of cocaine dependence. Am J Addict 1997; 6:117.
714. Kleber H. Psychopharmacological trials in cocaine abuse treatment. Am J Drug Alcohol Abuse 1986; 12:235.
715. Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, et al. Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:485.
716. Gawin FH, Kleber HD, Byck R, et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:117.
717. Brotman AW, Witkie SM, Gelenberg AJ, et al. An open trial of maprotiline for the treatment of cocaine abuse: a pilot study. J Clin Psychopharmacol 1988; 8:125.
718. Hall SM, Tunis S, Triffleman E, et al. Continuity of care and desipramine in primary cocaine abusers. J Nerv Ment Dis 1994; 182:570.
719. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, et al. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:177.
720. Weiss RD. Relapse to cocaine abuse after initiating desipramine treatment. JAMA 1988; 260:2545.
721. Kosten T, Gawin FH, Silverman DG, et al. Intravenous cocaine challenges during desipramine maintenance. Neuropsychopharmacology 1992; 7:169.
722. Berger P, Gawin F, Kosten TR. Treatment of cocaine abuse with mazindol. Lancet 1989; I:283.
723. Margolin A, Avants SK, Kosten TR. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone maintenance patients. Am J Drug Alcohol Abuse 1995; 21:469.
724. Stine SM, Krystal JH, Kosten TR, Charney DS. Mazindol treatment for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 39:245.
725. Gorelick DA. The rate hypothesis and agonist substitution approaches to cocaine abuse treatment. Adv Pharmacol 1998; 42:995.
726. Negus SS, Brandt MR, Mello NK. Effects of long-acting monoamine inhibitor indatraline on cocaine self-administration in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:60.
727. Golwyn DH. Cocaine abuse treated with phenylzine. Int J Addict 1988; 23:897.
728. Haberny KA, Walsh SL, Ginn DH, et al. Absence of acute interactions with the MAO-B inhibitor selegiline. Drug Alcohol Dep 1995; 39:55.
729. Rosen H, Flemenbaum A, Slater VL. Clinical trial of carbidopa–l-DOPA combination for cocaine abuse. Am J Psychiatry 1986: 143:149.
730. Howell LL, Eilcox KM. The dopamine transporter and cocaine medication development: drug self-administration in non-human primates. J Pharmacol Exp Ther 2001; 298:1.
731. Bradberry CW, Lee T, Jatlow P. Rapid inductionof behavioral and neurochemical tolerance to cocaethylene, a model compound for agonist therapy of cocaine dependence. Psychopharmacology 1999; 146:87.
731a.-Soares BG, Lima MS, Reisser AA, et al. Dopamine agonists for cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews (4): CD00352, 2001.
731b.-Lima MS, Reisser AA, Soares BG, et al. Antidepressants for cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews (4): CD002950, 2001.
732. Wise RA. Neural mechanisms and reinforcing action of cocaine. NIDA Res Monogr 1984; 50:15.
733. Gawin FH, Allen D, Humblestone B. Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupenthixol decanoate. A preliminary report. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:322.
734. LeFoll B, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. Eur Psychiatry 2000; 15:140.
735. Walsh SL, Preston KL, Sullivan JT, et al. Fluoxetine alters the effects of intravenous cocaine in humans. J Clin Psychopharmacol 1994; 14:396.
736. Covi L, Hess JM, Kreitr NA, Haertzen CA. Effects of combined fluoxetine and counseling in the outpatient treatment of cocaine abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 1995; 21:327.
737. Grabowski J, Rhoades H, Elk R, et al. Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled, double-blind trials. J Clin Psychopharmacol 1995; 15:163.
738. Batki SL, Manfredi L, Jacob P, et al. Double-blind fluoxetine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance (MMT) patients. Interim analysis. NIDA Res Monogr 1993; 132:102.
739. McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, Nunes EV. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive symptoms. Am J Drug Alcohol Abuse 2000; 26:25.
740. Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME, et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. Psychopharmacol Bull 1998; 34:117.
741. Kampman KM, Rukstalis M, Pettinati H, et al. The combination of phentermine and fenfluramine reduced cocaine withdrawal symptoms in an open trial. J Subst Abuse Treat 2000; 19:77.
741a.-Johnson BA, Chen YR, Swann AC, et al. Ritanserin in the treatment of cocaine dependence. Biol Psychiatry 1997; 42:932.
742. Borg L, Brow DM, Ho A, Kreek MJ. Cocaine abuse sharply reduced in an effective methadone maintenance program. J Addict Dis 1999; 18:63.
743. Mello NK, Mendelson JH, Bree MP, et al. Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. Science 1989; 245:859.
744. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, et al. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. Harv Rev Psychiatry 1993; 1:168.
745. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, et al. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment

for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:713.
746. Schenk S, Partridge B, Shippenberg TS. U69593, a kappa-opioid agonist, decreases cocaine self-administration and decreases cocaine-produced drug seeking. Psychopharmacology 1999; 144:339.
747. Neumeyer JL, Mello NK, Negus SS, Bidlack JM. Kappa opioid agonists as targets for pharmacotherapies in cocaine abuse. Pharmaceut Acta Helv 2000; 74:337.
748. Kreek MJ. Opiate and cocaine addictions: challenge for pharmacotherapies. Pharmacol Biochem Behav 1997; 57:551.
749. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine disorders. Psychopharmacology 1998; 139:44.
750. Mello NK, Negus SS. Effects of flupenthixol and quadazocine on self-administration of speedball combinations of cocaine and heroin by rhesus monkeys. Neuropsychopharmacology 1999; 21:575.
751. Halikas JA, Crosby RD, Pearson VL, Graves NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. Clin Pharmacol Ther 1997; 62:89.
752. Lima AR, Lima MS, Soares BG, et al. Carbamazepine for dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; 2:CD002023.
753. Gerasimov MR, Dewey SL. Gamma-vinyl-gamma-aminobutyric acid attenuates the synergistic elevations of nucleus accumbens produced by a cocaine/heroin (speedball) challenge. Eur J Pharmacol 1999; 380:1-.
754. Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:797.
755. Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR, et al. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. Synapse 1998; 30:119.
756. Markowitz JS, Finkenbine R, Myrick H. Gabapentin abuse in a cocaine user: implications for treatment? J Clin Psychopharmacol 1997; 17:423.
757. Mericinne E, Kankaapaa A, Lillsunde P, Seppala T. The effects of diazepam and zolpidem on cocaine- and amphetamine-induced place preference. Pharmacol Biochem Behav 1999; 62:159.
758. Powledge TM. Beating abuse. Glutamate may hold a key to drug addiction. Sci Am 2002; 286:20.
759. Dave A. New addiction research unlikely to be applied. Nat Med 2001; 7:757.
760. Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, et al. Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. Am J Drug Alcohol Abuse 2000; 26:47.
761. Collins ED, Ward AS, McDowell DM, et al. The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans. Behav Pharmacol 1998; 9:587.
762. McGeehan AJ, Olive MF. The anti-relapse compound acamprosate inhibits the development of a conditioned place preference to ethanol and cocaine but not morphine. Br J Pharmacol 2003; 138:9.
763. Sziraki I, Sershen H, Benuck M, et al. The effect of cotinine on nicotine- and cocaine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. Neurochem Res 1999; 24:1471.
764. Panagis G, Kastellakis A, Spyraki C, Nomikes G. Effects of methyllycacotinine (MLA), an alpha 7 nicotine receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. Psychopharmacology 2000; 149:388.
765. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. Biol Psychiatry 1998; 43:540.
766. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. Drug Alcohol Dep 1998; 52:27.
767. Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction 2000; 95:219.
768. George TP, Chawarski MC, Pakes J, et al. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biol Psychiatry 2000; 47:1080.
769. DeVries TJ, Shaham Y, Homberg JR, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine addiction. Nat Med 2001; 7:1151.
770. Piomelli D. Cannabinoid activity curtails cocaine craving. Nat Med 2001; 7:1099.
771. Popik P, Layer RT, Skolnick P. 100 years of ibogaine: neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. Pharmacol Rev 1995; 47:235.
772. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Ibogaine for cocaine abuse: pharmacological interactions at dopamine and serotonin receptors. Brain Res Bull 1997; 42:161.
773. Alburges ME, Hanson GR. Ibogaine pretreatment dramatically enhances the dynorphin response to cocaine. Brain Res 1999; 847:139.
774. Alburges ME, Ramos BP, Bush L, Hanson GR. Responses of the extrapyramidal and limbic substance P systems to ibogaine on cocaine treatments. Eur J Pharmacol 2000; 390:119.
775. Szumlinski KK, Maisonneuve IM, Glick SD. Pretreatment with the putative anti-addictive drug, ibogaine, increases the potency of cocaine to elicit locomotor responding: a study with acute and chronic cocaine-treated rats. Psychopharmacology 1999; 145:227.
776. Glick SD, Kuehne ME, Raucci J, et al. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. Brain Res 1994; 657:14.
777. Alburges ME, Hanson GR. Differential responses by neurotensin systems in extrapyramidal and limbic structures to ibogaine and cocaine. Brain Res 1999; 818:96.

778. Glick SD, Maisonneuve IM. Development of novel medications for drug addiction. The legacy of an African shrub. Ann N Y Acad Sci 2000; 909:88.
779. McCracken KA, Bowen WD, Matsumoto RR. Novel sigma receptor ligands attenuate the locomotor stimulatory effects of cocaine. Eur J Pharmacol 1999; 365:35.
780. Pani L, Kuzmin A, Martellotta MC, et al. The calcium antagonist PN-200-110 inhibits the reinforcing properties of cocaine. Brain Res Bull 1991; 26:445.
781. Malcolm R, Brady KT, Moore J, Kajdasz D. Amlodipine treatment of cocaine dependence. J Psychoactive Drugs 1999; 31:117.
782. Gorelick DA. Enhancing cocaine metabolism with butyrylcholinesterase as a treatment strategy. Drug Alcohol Dep 1997; 48:159.
783. Kantak KM, Collins SL, Lipman EG, et al. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. Psychopharmacology 2000; 148:251.
784. Carrera MR, Ashley JA, Zhou B, et al. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:6202.
785. Landry DW. Immunotherapy for cocaine addiction. Sci Am 1997; 276:42.
786. Landry DW, Zhao K, Yang G X-Q, et al. Antibody catalyzed degradation of cocaine. Science 1993; 259:1899.
787. Avants SK, Margolin A, Holford TR, Kosten TR. A randomized controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. Arch Intern Med 2000; 160:2305.
788. Bullock ML, Kiresuk TJ, Pheley AM, et al. Auricular acupuncture in the treatment of cocaine abuse. A study of efficacy and dosing. J Subst Abuse Treat 1999; 16:31.
789. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, et al. Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:43.
790. Giannini AJ, Malone DA, Giannini MC, et al. Treatment of depression in chronic cocaine and phencyclidine abuse with desipramine. J Clin Pharmacol 1986; 26:211.
791. Weiss RD, Pope HS, Mirin SM. Treatment of chronic cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium pemoline. Drug Alcohol Depend 1985; 15:69.
792. Concores JA, Davies RK, Mueller PS, Gold MS. Cocaine abuse and adult attention deficit disorder. J Clin Psychiatry 1987; 48:376.
793. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. Am J Psychiatry 1990; 147:655.
794. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. J Clin Psychiatry 1998; 59:300.
795. Castaneda R, Levy R, Hardy M, Trujillo M. Long-acting stimulants for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults. Psychiatr Serv 2000; 51:169.
796. Levin FR, Evans SM, Coomaraswammy S, et al. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. Am J Drug Alcohol Abuse 1998; 24:343.
797. Satel SL, Gawin FH. Seasonal cocaine abuse. Am J Psychiatry 1989; 146:534.
798. Jonas JM, Gold MS, Sweeney D, Pottash AL. Eating disorders and cocaine abuse: a survey of 259 cocaine abusers. J Clin Psychiatry 1987; 48:47.
799. Walfish S, Massey R, Krone A. MMPI profiles of cocaine-addicted individuals in residential treatment: implications for practical treatment planning. J Subst Abuse Treat 1990; 7:151.
800. Weiss RD, Mirin SM. Subtypes of cocaine abusers. Psychiatr Clin North Am 1986; 9:491.
801. Hall GW, Carriero NJ, Takushi RY, et al. Pathological gambling among cocaine-dependent outpatients. Am J Psychiatry 2000; 157:1127.
802. Rutherford MJ, Cacciola JS, Alterman AI. Antisocial personality disorder and psychopathy in cocaine-dependent women. Am J Psychiatry 1999; 156:849.
803. Kang SY, Kleinman PH, Woody GE, et al. Outcomes for cocaine abusers after once-a-week psychosocial therapy. Am J Psychiatry 1991; 148:630.
804. O'Brien CP, Childress AR, Arndt ID, et al. Pharmacological and behavioral treatments of cocaine dependence: controlled studies. J Clin Psychiatry 1988; 49 (Suppl):17.
805. Crits-Cristoph P, Siqueland L, Blaine J, et al. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:493.
806. Simpson DD, Joe GW, Fletcher BW, et al. A national evaluation of treatment outcomes for cocaine dependence. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:507.
807. Hser YI, Joshi V, Anglin MD, Fletcher B. Predicting post-treatment cocaine abstinence for first-time admissions and treatment repeaters. Am J Public Health 1999; 89:666.

Chapitre 6

# Barbituriques et autres hypnotiques et sédatifs

*Ni toutes les potions assoupissantes du monde*
*Ne te rendront jamais ce doux sommeil*
*Que tu goûtais hier.*
William Shakespeare, *Othello*

*Il y avait une pilule pour tout – pour la tranquillité, pour le sommeil, pour la mort.*
Barbara Gordon

*Ils ont fini par convaincre le président d'arrêter de prendre de l'Halcion®. Cela a été le seul point positif de l'année dans la guerre contre la drogue.*
Membre anonyme de l'administration américaine de lutte anti- drogue

Un hypnotique « ... provoque une somnolence et facilite l'apparition et la persistance d'un état de sommeil qui ressemble au sommeil naturel au point de vue des caractéristiques électroencéphalographiques, et duquel il n'est pas difficile d'éveiller le sujet » [1]. Un sédatif « ... diminue l'activité, modère l'excitation et calme le sujet ». À des doses suffisamment élevées, la plupart des sédatifs et des hypnotiques – à l'exception des benzodiazépines – induisent une anesthésie générale, et une classification étendue des substances concernées inclurait également l'alcool et les anesthésiques volatils. Ce chapitre aborde les composés dérivés de l'acide barbiturique ainsi que les hypnotiques et les sédatifs non barbituriques disponibles dans le commerce.

## Pharmacologie et études chez l'animal

### Le GABA et ses récepteurs

Les barbituriques et les benzodiazépines potentialisent les effets de l'acide γ-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur qui agit en facilitant la conductance au chlore. Les récepteurs stéréospécifiques du GABA, des barbituriques et des benzodiazépines forment chacun une partie d'un complexe macromoléculaire composé du récepteur du $GABA_A$, du récepteur des benzodiazépines et de l'ionophore aux ions chlore, et qui consiste en l'assemblage de protéines membranaires pentamériques constituées


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'au moins 18 sous-unités (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ, ε, θ, ρ 1-3). La plupart des récepteurs GABA sont composés de sous-unités α, β et γ (les récepteurs $GABA_B$ ne comportent pas de canal chlore mais ils sont plutôt couplés aux protéines G et ne réagissent pas aux barbituriques ni aux benzodiazépines). Le site de liaison du GABA se situe sur la sous-unité β du complexe et le récepteur des benzodiazépines sur la sous-unité α. Le site de reconnaissance des barbituriques se trouve au niveau ou à proximité du canal chlore. Les différents récepteurs sont couplés de façon allostérique et la composition moléculaire de leurs sous-unités varie selon les régions du cerveau où ils se situent. Les benzodiazépines augmentent la liaison du GABA, qui à son tour augmente la liaison des benzodiazépines, et quant aux barbituriques, ils augmentent la liaison du GABA et des benzodiazépines sur un mode chlore-dépendant. La bicuculline, un agent convulsivant, antagonise le GABA, avec lequel elle pourrait entrer en compétition au niveau de son récepteur. Un autre proconvulsivant, la picrotoxine, antagonise également le GABA, mais elle agit au niveau du site des barbituriques. Les effets du GABA, des benzodiazépines et des barbituriques sur les récepteurs des unes et des autres substances et au final sur les canaux chlore, semblent s'exercer par le biais de modifications allostériques [2-4].

## Pharmacologie des barbituriques

À des doses suffisamment fortes, les barbituriques « … réduisent l'activité de tous les tissus excitables » [1]. Aux dosages qui leur confèrent leurs vertus sédatives ou hypnotiques, on s'aperçoit que leur action est principalement confinée au système nerveux central (SNC) et, à des doses encore plus faibles, certains barbituriques ont des propriétés anticonvulsivantes sélectives. La dissociation entre propriété sédative et propriété anticonvulsivante est le résultat de l'action mixte des barbituriques – indirecte et directe – au niveau des synapses inhibitrices : ils n'agissent pas uniquement en potentialisant le GABA, ils ont également leurs propres effets directs sur les canaux chlore, qui sont antagonisés par la picrotoxine. Ils antagonisent également la transmission post-synaptique excitatrice glutamatergique. Les barbituriques ayant une action anticonvulsivante sélective (comme le phénobarbital) modulent les réponses GABAergiques et glutamatergiques lorsqu'ils sont administrés à des doses trop faibles pour agir de façon inhibitrice directe, alors que les barbituriques anesthésiques (comme le pentobarbital), à faible dose, sont autant modulateurs que directement inhibiteurs [4,5]. Les barbituriques facilitent la conductance au chlore en prolongeant la durée d'ouverture des canaux plutôt qu'en augmentant la fréquence d'ouverture [6].

Les barbituriques sont fortement renforçants chez le chien et le singe, qui s'autoinjectent ces produits jusqu'à perdre connaissance [7]. En induisant leur propre métabolisme via la stimulation du cytochrome P450, les barbituriques produisent une tolérance pharmacocinétique qui atteint son maximum en quelques jours [1]. Ils sont également à l'origine d'une tolérance pharmacodynamique beaucoup plus marquée, et qui continue de s'amplifier pendant des semaines ou des mois. La tolérance est plus importante envers les effets sédatifs qu'anticonvulsivants, et il existe une tolérance croisée (même si elle est incomplète) entre les barbituriques et d'autres sédatifs, y compris notamment les benzodiazépines et l'éthanol [8].

## Pharmacologie des benzodiazépines

À la différence des barbituriques, les benzodiazépines n'entraînent pas une dépression généralisée de l'activité neuronale. Elles agissent au niveau du SNC, et entraînent la sédation, le sommeil, une diminution de l'anxiété, une amnésie antérograde et une relaxation musculaire ; elles sont également anticonvulsivantes [9]. Les benzodiazépines occupent des récepteurs stéréospécifiques du complexe macromoléculaire GABA-benzodiazépine et n'agissent au niveau de la conductance au chlore que de façon indirecte – en influençant allostériquement la liaison avec les récepteurs GABA. Elles agissent en augmentant la fréquence d'ouverture des canaux chlore plutôt que la durée de leur ouverture [6]. Bien que les agonistes des benzodiazépines n'aient aucune influence sur la conductance au chlore

en l'absence de GABA, ils ont d'autres effets, notamment l'augmentation de la conductance potassique activée par le calcium et l'inhibition de certains canaux sodiques et calciques [10]. Il est possible que ces effets soient secondaires à l'inhibition de la capture de l'adénosine induite par une benzodiazépine [11].

Les composés qui se lient au récepteur des benzodiazépines entraînent toute une série d'effets [12]. Les agonistes partiels produisent des effets plus limités que les agonistes complets, avec lesquels ils entrent en compétition pour se lier au récepteur et dont ils antagonisent par conséquent les effets. En revanche, les agonistes inverses complets et partiels – constitués de nombreux dérivés de la β-carboline, qui n'est pas une benzodiazépine – produisent des effets opposés à ceux des benzodiazépines : inhibition des courants chlore induits par le GABA, comportement de recherche du conflit et crises convulsives [13,14]. Les antagonistes complets – comme le flumazénil – bloquent l'action des agonistes et des agonistes inverses et n'ont qu'une faible activité biologique propre [15].

Chez les modèles animaux, de faibles concentrations d'agonistes des benzodiazépines sont anxiolytiques et cet effet semble, du moins en partie, être indépendant du GABA (il est intéressant de remarquer qu'un prétraitement par le vérapamil, un inhibiteur des canaux calciques, bloque le comportement d'anxiété du rat au moment du sevrage d'une benzodiazépine [16]). À des concentrations plus fortes, les benzodiazépines, en agissant par le biais du GABA, sont anticonvulsivantes. Des concentrations encore supérieures entraînent une sédation puis une myorelaxation [12,17]. Les signes du sevrage des benzodiazépines – anxiété, crises convulsives – ressemblent aux effets des agonistes inverses, ce qui indique un déplacement de la valeur de consigne du récepteur envers l'agonisme inverse. Un tel remaniement pourrait également expliquer les observations du changement de l'activité du flumazénil, qui d'antagoniste devient agoniste inverse faible, et de la diminution de l'intensité du sevrage des benzodiazépines provoquée par un prétraitement au flumazénil [18].

Les récepteurs doivent posséder des combinaisons de sous-unités α et β pour pouvoir fixer le GABA. Pour fixer une benzodiazépine, ils doivent posséder des sous-unités α et γ, et les sous-unités α doivent être de type 1, 2, 3 ou 5. Le principal sous-type du récepteur $GABA_A$ (60 % de la totalité des récepteurs $GABA_A$) contient des unités α1 et on le retrouve dans la plupart des régions cérébrales. Les récepteurs $GABA_A$ contenant des sous-unités α2 (15 à 20 % des récepteurs $GABA_A$, et que l'on trouve en particulier dans le cortex cérébral et dans le gyrus denté de l'hippocampe) et ceux contenant des sous-unités α3 (10 à 15 % des récepteurs $GABA_A$, surtout présents dans les couches V et VI du cortex cérébral, la formation réticulaire du tronc cérébral et du thalamus, les cellules du hile de l'hippocampe et les cellules de Golgi du cervelet) sont moins nombreux [3,19].

Les études sur des souris *knock-in* (KI) portant des mutations ponctuelles ont permis d'identifier les spécificités moléculaires des divers effets pharmacologiques des benzodiazépines. Il semblerait que les récepteurs $GABA_A$ contenant des sous-unités α1 médient les actions sédative, amnésique et anticonvulsivante. Les récepteurs contenant des sous-unités α2 transmettent les actions anxiolytique et myorelaxante [19-22].

Le fait que les récepteurs $GABA_A$ soient classés en tant que benzodiazépines de type I ou benzodiazépines de type II concorde avec ces observations. Les récepteurs de type I comportent des sous-unités α1 et se lient à la fois aux benzodiazépines et à la drogue sédative zolpidem, qui n'est pas une benzodiazépine. Les récepteurs de type II comportent des sous-unités α2, α3 ou α4, se lient aux benzodiazépines mais ont une moindre affinité ou aucune affinité avec le zolpidem [23].

La membrane externe des mitochondries de différents tissus, et notamment de la surrénale, du testicule et de l'ovaire, comporte un récepteur périphérique des benzodiazépines totalement différent des autres récepteurs. Ce récepteur, que l'on trouve à de faibles concentrations dans le cerveau, se concentre principalement dans les cellules gliales en prolifération. On ignore son rôle [24].

Les récepteurs stéréospécifiques des benzodiazépines impliquent l'existence de ligands endogènes, de façon analogue aux endorphines. L'un des ligands possibles pourrait être un polypeptide appelé inhibiteur de liaison du diazépam (*diazepam binding inhibitor* [DBI]) [25]. Lorsqu'il est injecté par voie intraventriculaire chez l'animal, le DBI bloque l'action anticonvulsivante du diazépam et empêche de lui-même l'apparition du comportement de recherche du conflit, un effet qui est antagonisé par le flumazénil. Un fragment du DBI, l'octadécaneuropeptide (ODN), a des actions similaires, indiquant que le DBI serait une molécule précurseur. La répartition du DBI dans le cerveau se superpose à celle du GABA, sans lui être identique. L'expression cérébrale du DBI augmente significativement dans le cerveau de la souris dépendante à l'éthanol, à la morphine ou à la nicotine, et elle augmente davantage lors d'un sevrage brutal [26].

Les autres ligands possibles du récepteur des benzodiazépines sont notamment les dérivés de la β-carboline isolés dans le SNC des mammifères et dont les effets pharmacologiques et comportementaux sont semblables à ceux du DBI [17] ; la tribuline, un inhibiteur endogène de la monoamine oxydase (MAO) et un ligand du récepteur des benzodiazépines présent dans l'urine de patients souffrant de crises de panique ainsi que dans l'urine de rats soumis à des conditions stressantes [17] ; enfin, une véritable benzodiazépine, le *N*-desméthyldiazépam (ou nordazépam, un agoniste et un métabolite actif du diazépam), a également été identifiée dans le cerveau humain et animal, et des rapports ultérieurs ont décrit des concentrations de quelques nanogrammes de diazépam, d'oxazépam et de lorazépam dans le cerveau et le sérum [27,28].

Il est donc possible que les récepteurs des benzodiazépines aient à la fois des ligands endogènes anxiogènes et anxiolytiques, dont la fonction biologique serait d'ajuster l'homéostasie de la vigilance [17,29].

Les animaux s'autoadministrent les benzodiazépines mais moins intensément que les barbituriques, les psychostimulants ou les opiacés [30]. Les benzodiazépines administrés per os n'ont qu'un très faible effet renforçant, voire aucun, sur le rat ou le singe. L'administration intraveineuse n'est que modérément renforçante, et ce sont généralement les drogues à action courte, comme le triazolam ou le midazolam, qui sont préférées aux substances à action longue que sont par exemple le diazépam ou le chlordiazépoxide [31].

À la différence des barbituriques, les benzodiazépines n'induisent pas leur propre métabolisme enzymatique, et la tolérance qui apparaît pour leurs effets est entièrement pharmacodynamique. Les spécialistes ne parviennent pas à se mettre d'accord pour déterminer si les différentes actions des benzodiazépines ont différents degrés de tolérance. L'impression clinique générale – qui est mise en avant par l'industrie pharmaceutique – est qu'une tolérance s'installe pour les effets sédatifs mais pas anxiolytiques ; toutefois, cette notion n'est étayée que par des données plutôt maigres chez l'animal. Comme pour d'autres drogues, la base de la tolérance reste mal connue. Elle semble nécessiter une liaison avec le récepteur des benzodiazépines – bloquée par le flumazénil – et pourrait faire intervenir une régulation à la baisse du récepteur par le biais de modification de l'expression génique, mais elle est indépendante de la durée ou de la dose [32-34] (à noter que l'exposition chronique aux agonistes inverses entraîne une régulation à la hausse du récepteur [35]). Les benzodiazépines ont une tolérance croisée avec d'autres sédatifs ainsi qu'avec l'éthanol, et chez la souris, l'administration chronique d'éthanol a provoqué la diminution des liaisons aux récepteurs des benzodiazépines [36].

Le diazépam et les agents qui s'en approchent sont des 1,4-benzodiazépines, ainsi nommées en raison de la présence de deux atomes d'azote sur un cycle diazépine à sept chaînons. Les 2,3-benzodiazépines ont une structure différente, et certaines d'entre elles ont des propriétés anxiolytiques. Leurs sites de liaison, qui se trouvent dans le striatum et le noyau accumbens, n'ont pas encore été identifiés ; ils ne sont pas situés sur le complexe GABA-benzodiazépine. On pense que les 2,3-benzodiazépines agiraient en modifiant la phosphorylation des protéines impli-

quées dans la transduction des signaux. Il semble qu'elles augmentent l'analgésie induite par la morphine sans entraîner de tolérance ni de dépendance [37,38].

## Barbituriques

### Contexte historique et épidémiologie

En 1900, les seuls hypnotiques-sédatifs commercialisés étaient les bromures, l'hydrolate de chloral, le paraldéhyde, l'uréthrane et le sulfonal, et des rapports attestant de cas d'abus du bromure, de l'hydrolate de chloral et du paraldéhyde avaient déjà été publiés [1,39,39a,39b]. Le barbital fut introduit en 1903 et, 1 an plus tard, un rapport décrivait un risque d'abus avec cette substance [40]. Le phénobarbital fit quant à lui son apparition en 1912, suivi par de nombreuses préparations à action longue, courte et ultracourte (tableau 6.1, figure 6.1).

Il fut très tôt découvert qu'une tolérance se développait rapidement pour la sédation induite par les barbituriques, rendant ainsi inefficace leur utilisation comme somnifères à long terme [41], et que l'utilisation chronique pouvait être à l'origine de graves symptômes d'abstinence [42]. Il n'en reste pas moins qu'en 1962, ce sont plus de 450 tonnes de barbituriques qui furent vendues aux États-Unis, ce qui correspond à 24 doses de 100 mg pour chaque homme, femme et enfant américain [43]. Bien que la consommation légitime de barbituriques ait fini par diminuer avec l'émergence des benzodiazépines [44], les cas d'abus et de surdosage sont loin d'être rares de nos jours. Une enquête réalisée en 1995 a révélé que 7,4 % des lycéens américains avaient déjà consommé des barbituriques et 0,1 % déclaraient une consommation quotidienne. Les barbituriques sont l'objet d'un abus chez les patients qui se les procurent grâce aux ordonnances des médecins et par les utilisateurs « de rue » qui les achètent par

**Tableau 6.1.** Barbituriques actuellement ou récemment disponibles en France

| Barbiturique | Demi-vie plasmatique (h) | Durée d'action (h) |
|---|---|---|
| **Action longue** | | |
| – Phénobarbital (Alepsal®, Aparoxal®, Gardenal®, – Kaneuron®) | 80–120 | 6–12 |
| – Méphobarbital | 11–67 | 6–12 |
| – Barbital | 5–6 | 6–12 |
| – Primidone (Mysoline®) | 3–2 | 6–12 |
| **Action moyenne** | | |
| – Amobarbital | 8–42 | 3–6 |
| – Aprobarbital | 14–34 | 3–6 |
| – Butabarbital | 34–42 | 3–6 |
| – Butalbital | 35–88 | 3–6 |
| **Action courte** | | |
| – Hexobarbital | 5–6 | 3 |
| – Pentobarbital | 15–48 | 3 |
| – Sécobarbital | 15–40 | 3 |
| **Action ultracourte** | | |
| – Méthohexital | 3–6 | 0,3 |
| – Thiamylal | – | 0,3 |
| – Thiopental | 6–46 | 0,3 |

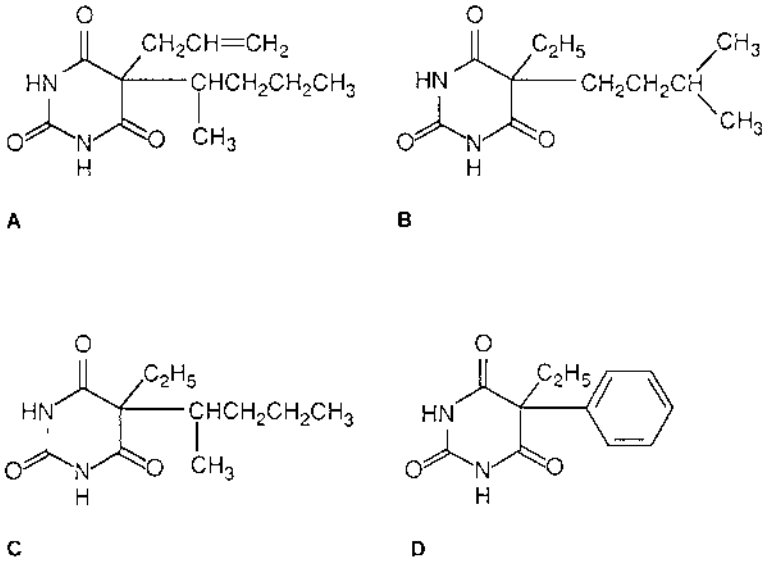



**Figure 6.1.** Sécobarbital (a), amorbabital (b), pentobarbital (c) et phénobarbital (d).

des voies illégales. Dans ces deux cas, les barbituriques – *goof balls*, *purple hearts*, *gorilla pills*, *F-40s*, *pink ladies*, *downers*, *barbs*, *red devils* (sécobarbital), *yellow-jackets*, *Mexican yellows* (pentobarbital), *blue angels*, *blue birds*, *blue devils* (amobarbital), *rainbows* (Tuinal®) – sont généralement consommés par voie orale, mais dans l'utilisation « de rue », les individus dépendants se les administrent également par voie intraveineuse ou intramusculaire [45]. Le potentiel d'abus est plus important avec les agents à action courte mais aucune préparation n'est exempte de ce risque ; des cas d'abus et de sevrage symptomatique ont été rapportés pour les analgésiques Fiorinal® et Fioricet®, qui contiennent du butalbital [46,46a,46b]. Les personnes dépendant des barbituriques ont souvent également une dépendance physique aux opiacés et à l'éthanol [47].

## Effets aigus

Les effets aigus des barbituriques sont semblables à ceux de l'éthanol [48]. Une dose unique de 200 à 400 mg de sécobarbital ou de 200 à 600 mg d'amobarbital chez un sujet naïf provoque quelques heures de sensations ébrieuses, euphorie, distorsion temporelle et spatiale, diminution de l'attention et des capacités intellectuelles, sédation, ataxie, difficultés à articuler les sons, nystagmus et diplopie [49]. Une excitation peut également se manifester, en particulier lorsque les effets sédatifs se dissipent. Les réactions des sujets prenant la même dose de façon répétée varient fortement, de l'euphorie à l'hostilité en passant par la dépression. Le temps de sommeil en phase de mouvements oculaires diminue. L'électroencéphalogramme montre une augmentation caractéristique de l'activité rapide (15–35 Hz), principalement frontale. Des doses plus fortes provoquent une dépression respiratoire ; les zones du bulbe rachidien sensibles au dioxyde de carbone sont plus touchées que les récepteurs de l'oxygène des corpuscules aortiques et carotidiens.

La durée d'action des barbituriques (et des benzodiazépines) dépend de l'absorption, de la redistribution et de la présence ou de l'absence de métabolites actifs. Elle n'est pas réellement corrélée aux demi-vies biologiques, notamment après la prise d'une dose unique [50].

L'empoisonnement aux barbituriques peut être consécutif à une tentative de suicide, à

l'ingestion accidentelle par des enfants et au surdosage chez des personnes dépendantes. L'automatisme induit par la drogue, à savoir la prise répétitive involontaire de doses hypnotiques en raison d'une mémoire défaillante, est sans doute rare [2]. L'éthanol aggrave souvent les symptômes ; des décès sont survenus avec des concentrations sanguines combinées de seulement 0,5 mg/dl de sécobarbital et 100 mg/dl d'éthanol [50]. L'intoxication grave entraîne un coma et une dépression respiratoire. Dans les cas moins graves, la respiration peut être rapide et superficielle ou de type Cheyne-Stokes. L'hypotension est secondaire à l'hypoxie, à la dilatation veineuse et à l'hypovolémie causée par les vomissements, la diarrhée ou la déshydratation pendant un long coma. Des doses très élevées de barbituriques déprime directement les centres vasomoteurs du myocarde et du tronc cérébral. L'hypothermie, parfois importante, peut conduire à des arythmies cardiaques dangereuses [51]. Les réflexes tendineux peuvent être réduits, et le patient présente une posture en flexion ou en extension [52]. Une éruption cutanée bulleuse peut survenir suite à l'effet toxique direct des barbituriques sur l'épiderme [50], et l'immobilité prolongée peut entraîner des thromboses veineuses profondes. La pneumonie de déglutition est fréquente. Un empoisonnement très sévère aux barbituriques peut entraîner la disparition du réflexe photomoteur et des autres réflexes du tronc cérébral ainsi qu'un électroencéphalogramme isoélectrique (« EEG plat ») – l'illustration clinique de la mort cérébrale – mais il est possible que les patients concernés récupèrent en totalité[1].

Le traitement du surdosage des barbituriques commence par l'évaluation de l'état cardiorespiratoire, une intubation endotrachéale, un apport d'oxygène et une réhydratation par fluides intraveineux [50,51,53]. Comme les barbituriques diminuent le péristaltisme gastro-intestinal, la vidange gastrique s'effectue par vomissements ou par un lavage d'estomac, suivi d'une administration de charbon actif et d'un cathartique. Une ventilation artificielle et une régulation de la pression artérielle peuvent se révéler nécessaires. Le remplacement des fluides est préférable à l'administration d'hypertenseurs, qui accentuent l'hypotension en réduisant le débit cardiaque. Si l'état de choc persiste malgré une pression veineuse centrale normale, il peut être utile d'administrer de la dopamine ou de la dobutamine. Pour les barbituriques à action longue (comme le phénobarbital), une diurèse forcée induite par du mannitol et une alcalinisation urinaire sont généralement instaurées, sauf en cas d'anurie secondaire à l'état de choc. L'hémodialyse est plus rapide que la dialyse péritonéale, et elle est également plus efficace avec les agents à action longue. Les stimulants du SNC sont contre-indiqués.

Une tolérance aux effets sédatifs des barbituriques apparaît rapidement (elle peut en fait survenir après la prise d'une dose unique), et atteint un niveau maximum variable d'un individu à l'autre. Bien que cette tolérance ait permis à certains sujets physiquement dépendants d'ingérer une dose quotidienne de 2,5 g de barbituriques, elle est cependant bien plus faible aux doses létales que la tolérance aux opioïdes ou aux amphétamines ; il est tout à fait possible qu'une personne peu intoxiquée par une forte dose quotidienne fixe de barbituriques devienne gravement symptomatique après une augmentation très légère de la dose [43,45]. Comme chez l'animal, divers degrés de tolérance croisée existent entre les barbituriques, d'autres hypnotiques-sédatifs, et l'éthanol.

## Dépendance et sevrage

La dépendance physique se manifeste par des symptômes de sevrage semblables à ceux du sevrage de l'éthanol : insomnie, anxiété, tremblements, hyperréflexie, faiblesse musculaire, anorexie, nausées, vomissements, crampes abdominales, mydriase, hypotension orthostatique, tachypnée et tachycardie. Des rebonds de la phase de mouvements oculaires du sommeil produisent des rêves et des cauchemars fréquents [53]. Le sujet souffre d'hal-

1. D'où l'intérêt d'enregistrer, dans toute suspicion de coma barbiturique, les potentiels évoqués du tronc cérébral, qui demeurent présents même en cas d'intoxication profonde entraînant l'abolition de l'EEG. *(N.d.T.)*

lucinations, souvent auditives (et de nature persécutoire), moins souvent visuelles ; elles disparaissent habituellement en 1 à 2 semaines mais peuvent parfois persister. Des crises convulsives sont plus fréquemment rencontrées lors du 2e ou du 3e jour du sevrage des agents à action courte. Des symptômes qui ressemblent au delirium tremens, incluant confusion, désorientation, illusions, hallucinations, hyperthermie et instabilité cardiovasculaire, apparaissent entre le 2e et le 5e jour et peuvent durer de 1 j à plusieurs semaines. Le tracé électroencéphalographique montre un ralentissement ainsi que des décharges paroxystiques pendant les premiers jours du sevrage ; la photostimulation les produit (avec des secousses myocloniques) pendant une durée plus longue [42].

Le sevrage brutal d'une consommation de pentobarbital ou de sécobarbital par voie orale à une dose quotidienne de 400 mg pendant plusieurs mois a provoqué des modifications paroxystiques de l'enregistrement électroencéphalographique asymptomatique chez un tiers des sujets. Le sevrage d'une dose de 600 mg par jour a entraîné des symptômes mineurs chez la moitié des sujets étudiés et une crise convulsive chez 10 % des patients. Parmi les sujets ayant une consommation quotidienne de 900 mg ou plus, les trois quarts ont souffert de crises convulsives et les deux tiers de delirium tremens [54].

Le traitement ou la prévention du sevrage des barbituriques peuvent être réalisés au moyen de barbituriques à action courte (exemple : le pentobarbital) administrés (de préférence par voie orale) à des doses comprises entre 200 et 400 mg toutes les 4 à 6 h jusqu'à l'apparition de légers signes d'intoxication. Après une stabilisation de 2 à 3 j à ce dosage, le médicament est diminué progressivement de 100 mg au maximum par jour pour être finalement totalement arrêté. Si des symptômes d'abstinence se manifestent, le sevrage est interrompu jusqu'à leur disparition ; il est ensuite repris à un rythme identique ou légèrement plus lent. Si la dose initiale de 200 mg de pentobarbital produit les signes évidents d'une intoxication, la probabilité que le sujet soit physiquement dépendant des barbituriques est très faible. Des symptômes sévères du sevrage nécessitent des doses plus élevées et une stabilisation plus rapide. Selon certains investigateurs, le phénobarbital provoque un syndrome plus doux et comporte un risque de surdosage moins important, et ils recommandent de substituer 30 mg de phénobarbital pour chaque dose « équivalente » de 100 mg d'amobarbital, de sécobarbital ou de pentobarbital (jusqu'à 500 mg de phénobarbital par jour) [55]. Comme pour le sevrage de l'éthanol, le delirium tremens représente une urgence médicale qui demande une sédation intensive et un traitement de soutien et qui présente un taux de mortalité important ; une fois présents, ces symptômes ne peuvent pas être facilement inversés par l'administration de barbituriques [47] (voir le chapitre 12).

Les enfants nés de mère prenant des barbituriques souffrent d'un syndrome de sevrage néonatal, qui survient parfois pour des doses induisant une action hypnotique ou anticonvulsivante [53]. Les symptômes ressemblent à ceux de l'abstinence néonatale des opiacés, mais ils surviennent plus tardivement qu'avec l'héroïne (jusqu'à 1 semaine après l'accouchement) et peuvent durer plusieurs mois. L'association à un petit poids de naissance n'a pas été établie.

## Autres complications médicales et neurologiques

### Accident vasculaire cérébral

Un surdosage de barbituriques et une diminution de la perfusion cérébrale peuvent causer un infarctus cérébral, mais la survenue d'accidents vasculaires cérébraux occlusifs ou ischémiques n'a pas été démontrée de façon plus convaincante. Un jeune homme de 20 ans prenant une association de sécobarbital et de strychnine (« M&M's ») par voie orale a été victime d'un coma avec hémiplégie droite. L'angiographie cérébrale pratiquée suggérait une artérite, mais le sujet avait également pris d'autres drogues pendant au moins 10 ans [57]. Des éléments radiographiques prouvant la présence d'une vascularite cérébrale ont été retrouvés chez quatre autres toxicomanes abusant des barbituriques, dont deux avaient en outre abusé de chlorpromazine et un troisième d'autres drogues n'ayant

pas été identifiées [58]. Des singes soumis à une administration intraveineuse d'une dissolution de gélules de sécobarbital à une dose de 1,5 mg/kg trois fois par semaine pendant 1 an présentaient un rétrécissement étendu des artères cérébrales visible à l'angiographie, et, sur le plan histologique, des cristaux de talc éparpillés dans les capillaires cérébraux avec une absence de réaction cellulaire. Un microinfarctus du lobe frontal fut observé chez un animal [59].

### Troubles cognitifs

L'abus chronique de barbituriques conduit à une détérioration psychologique et sociale, avec « une négligence de l'hygiène, des mensonges, un processus de pensée bizarre et paranoïaque et un comportement erratique et suicidaire » [53]. Des volontaires et des épileptiques recevant du phénobarbital présentaient des troubles de la concentration et de la mémoire à court terme [60]. À la différence des personnes alcooliques, la tomodensitométrie (TDM) des sujets dépendants aux barbituriques est normale [61]. Cependant, les barbituriques réduisent de façon significative le métabolisme cérébral du glucose [62].

### Effets sur le fœtus

Il est bien évidemment important de savoir si l'exposition aux barbituriques in utero ou dans les premiers instants de la vie provoque des modifications durables de la cognition ou du comportement [63]. De tels effets ont déjà été observés dans certaines études [64-66], mais pas toutes [67], portant sur des enfants recevant du phénobarbital dans le cadre de crises convulsives fébriles ; dans un rapport, le QI moyen des enfants recevant du phénobarbital mesuré 6 mois après la fin de l'administration était inférieur de plusieurs points à celui du groupe recevant un placebo [68]. Une étude danoise sur des hommes adultes exposés in utero au phénobarbital a révélé des scores d'intelligence verbale significativement inférieurs aux sujets contrôles. L'exposition incluant le dernier trimestre était la plus nocive, et l'effet délétère était plus important chez les sujets issus des classes socioéconomiques les plus basses [69]. Le phénobarbital a causé des anomalies morphologiques sur des cultures de neurones et des troubles de la croissance cérébrale et de l'apprentissage chez des animaux ayant subi une exposition prénatale ou post-natale [70-72]. Des anomalies à long terme ont été détectées sur des neurones du cervelet, de l'hippocampe, des bulbes olfactifs et du cortex cérébral de rongeurs exposés [73].

### Induction enzymatique et interactions médicamenteuses

Les effets des barbituriques sur le cytochrome P450 induisent l'activité enzymatique. L'induction d'acide δ-aminolévulinique synthase provoque une aggravation dangereuse de la porphyrie aiguë intermittente ou variegata. L'induction enzymatique accélère le métabolisme des vitamines D et K, des hormones stéroïdiennes (y compris des contraceptifs oraux), de la digoxine, des anticoagulants, de la guanidine, des antidépresseurs cycliques, des phénothiazines et de la phénytoïne [1,50].

## Benzodiazépines

### Contexte historique et épidémiologie

La première benzodiazépine introduite en 1960 fut le chlordiazépoxyde, suivi 1 an plus tard du diazépam. Commercialisés en tant qu'agents antianxiété ou tranquillisants, ils sont rapidement devenus les médicaments les plus largement prescrits aux États-Unis. Dans les années soixante-dix, le flurazépam a été mis sur le marché dans la classe pharmacothérapeutique des hypnotiques et a pris la place des barbituriques au premier rang des somnifères les plus prescrits aux États-Unis. Dans les années quatre-vingt, le triazolam, ayant une action plus courte, est devenu l'hypnotique le plus utilisé. Au total, dans les années quatre-vingt-dix aux États-Unis, huit benzodiazépines étaient vendues comme tranquillisants et cinq comme hypnotiques (tableau 6.2, figure 6.2). Le clonazépam est principalement utilisé comme anticonvulsivant et pour le trouble panique, et le midazolam est employé pour l'induction anesthésique [9]. En Europe, le nitrazépam est disponible à la fois comme hypnotique et anticonvulsivant. Comme ce fut le cas avec les

**Tableau 6.2.** Benzodiazépines pour la France

| | Demi-vie plasmatique (h) |
|---|---|
| **Commercialisés en tant que tranquillisants** | |
| – Alprazolam (Alprazolam®, Xanax®) | 12 |
| – Chlorazépate | 1–3 |
| – Chlordiazépoxide (Librax®) | 5–30 |
| – Diazépam (Diazépam®, Valium®) | 20–70 |
| – Halazépam | 10–20 |
| – Lorazépam (Lorazépam®, Temesta®) | 9–19 |
| – Oxazépam (Seresta®) | 23–29 |
| – Prazépam (Lysanxia®) | 0,6–2 |
| **Commercialisés en tant qu'hypnotiques** | |
| – Estazolam (Nuctalon®) | 8–31 |
| – Flurazépam | 2–3 |
| – Quazépam | 25–41 |
| – Témazépam (Normison®) | 10–16 |
| – Triazolam | 1,5–5,5 |
| **Commercialisés en tant qu'anticonvulsivants** | |
| – Clonazépam (Rivotril®) | 18–50 |
| **Commercialisés pour l'induction de l'anesthésie** | |
| – Midazolam (Midazolam®, Hypnovel®) | 2–5 |

barbituriques, des rapports d'abus de benzodiazépines spécifiques sont apparus dans les quelques années qui ont suivi leur introduction [74-87]. En 1981, une enquête réalisée dans les foyers américains a révélé que 2 % des adultes avaient utilisé des tranquillisants sans ordonnance appropriée au cours de l'année précédente [31]. La consommation de tranquillisants parmi les lycéens américains en classe de terminale a atteint son maximum en 1977 (10,8 % au cours de l'année précédente, 4,6 % au cours du mois précédent), pour redescendre à 6,1 % et 2,1 % en 1985 [88]. En 1991, une enquête réalisée auprès de médecins résidents (internes) et d'étudiants en médecine a révélé que sur 11 drogues (tabac et éthanol compris), seuls les benzodiazépines et l'éthanol (et, dans le cas des étudiants en médecine, des « psychédéliques autres que le LSD [diéthylamide de l'acide lysergique] ») étaient consommés plus souvent par cette population que par des groupes de comparaison d'âge similaire sur l'ensemble du territoire [89,90].

Le potentiel addictif des benzodiazépines est bien inférieur à celui des barbituriques ; le délai d'action est long, l'euphorie est moins marquée, et la différence entre la dose thérapeutique et la dose entraînant une dépendance physique est plus importante [91]. Bien que les résultats de tests portant sur le choix de consommateurs abusifs de sédatifs et d'éthanol indiquent une préférence pour les benzodiazépines par rapport au placebo, des tests similaires réalisés sur des sujets normaux ou anxieux n'ayant aucun antécédent d'abus de sédatifs montrent l'absence d'une telle préférence [92-94]. Ces résultats concordent avec les études réalisées chez l'animal [95]. Ainsi, le comportement de recherche de la drogue – obtenir des ordonnances de plusieurs médecins ou acheter la drogue dans la rue – et l'escalade des doses se rencontrent rarement parmi les millions de consommateurs actuels [93,96]. En fait, dans cette enquête, bien que 2 % des Américains prennent des tranquillisants sans ordonnance appropriée, seuls 0,1 % l'ont fait pendant 30 j

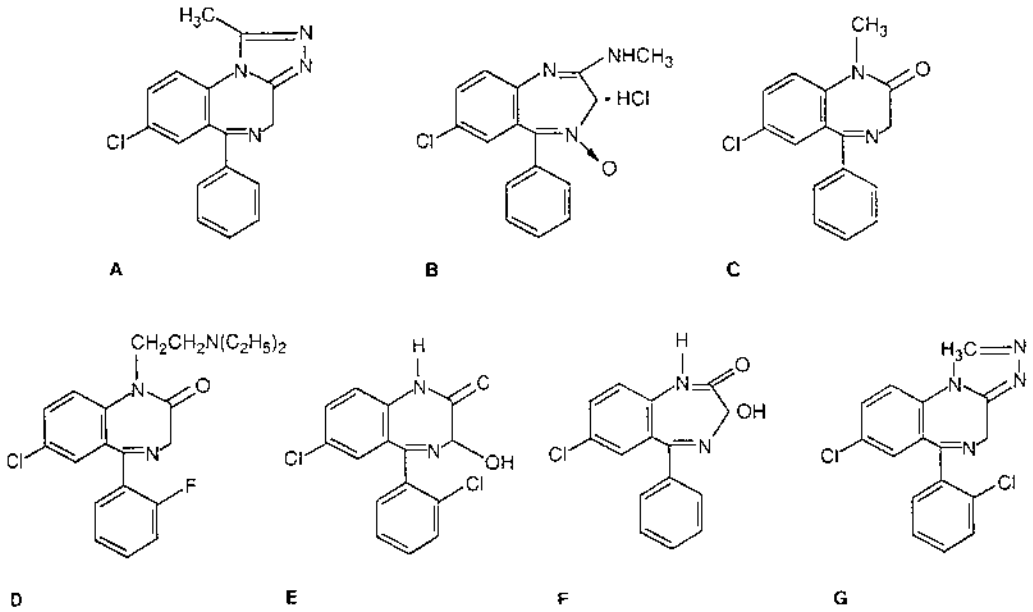



**Figure 6.2.** Alprazolam (a), chlordiazépoxide (b), diazépam (c), flurazépam (d), lorazépam (e), oxazépam (f) et triazolam (g).

ou plus au cours de l'année précédente, et la grande majorité des étudiants en médecine et des internes en médecine qui consommaient des benzodiazépines le faisaient dans le cadre d'une automédication plutôt que d'une utilisation récréative [89,90].

Bien qu'un phénomène de prescription excessive généralisée des benzodiazépines ait été dénoncé, les études épidémiologiques révèlent que dans la majorité des cas, les benzodiazépines sont prescrites et utilisées conformément aux ordonnances [31,97-100]. Les enquêtes réalisées indiquent en fait que la plupart des patients ont tendance à prendre moins que ce qui leur a été prescrit et pendant moins longtemps [93]. Environ 15 % des utilisateurs de benzodiazépines les consomment sur le long terme et ils semblent en tirer parti, là encore sans escalade des doses ni abus. L'apparition de symptômes d'abstinence est plus susceptible de survenir chez ces patients lorsque le traitement est interrompu de manière brusque, mais comme pour les opiacés, la dépendance physique n'est pas comparable à l'addiction ou à l'abus. Les patients qui ont des antécédents d'abus de substances et qui reçoivent des benzodiazépines pour un trouble de l'anxiété ne sont pas plus susceptibles que d'autres d'abuser des benzodiazépines, et celles-ci ne sont pas à l'origine d'une rechute de l'abus de substances chez ces mêmes patients [100a].

En dépit de ces considérations, le ministère de la Santé de l'État de New York a décrété en 1989 que les benzodiazépines (qui sont inscrites à l'annexe IV du Controlled Substance Act) devaient être prescrites sur des ordonnances rédigées en triple exemplaire et pour un maximum de 30 j, avec l'inscription du nom du patient, du médecin et du pharmacien dans une base de données [101]. Le résultat d'une telle mesure était prévisible. Étant donné que les patients étaient obligés de retourner chez leur médecin tous les 30 j pour obtenir un renouvellement de leur ordonnance et que les médecins craignaient de retrouver leur nom inscrit dans une liste noire électronique, des traitements qui s'avéraient nécessaires ont cessé d'être administrés. En outre, même si cette mesure a eu pour effet de

diminuer fortement la prescription de benzodiazépines, d'autres sédatifs moins efficaces et souvent plus dangereux (méprobamate, méthyprylone, éthchlorvynol, butalbital, hydrate de chloral, hydroxyzine) ont commencé à être prescrits beaucoup plus fréquemment (alors même que leur utilisation diminuait au niveau national). Rien ne permet enfin d'affirmer que la diminution de la prescription de benzodiazépines a conduit à une diminution des détournements du médicament vers les circuits illégaux [102,103].

La grande majorité des consommateurs récréatifs de benzodiazépines utilisent également d'autres drogues psychoactives, et en particulier l'éthanol [31,104-108]. Les agents ayant un délai d'action court (comme le diazépam) sont plus populaires que les agents dont le délai d'action est plus long (comme l'oxazépam) [109]. La consommation par voie parentérale est rare [110]. L'utilisation illicite est particulièrement fréquente chez les patients participant à un programme de maintenance par la méthadone [31,111-113], un phénomène qui pourrait refléter les interactions entre drogues qui contribuent à augmenter les effets subjectifs des opiacés [114]. Au Royaume-Uni, l'administration intraveineuse du liquide contenu dans les gélules de témazépam s'est répandue au cours des années quatre-vingt-dix [115]. L'injection intra-artérielle accidentelle a provoqué des cas d'ischémie des membres, de myoglobinurie et d'insuffisance rénale. Le témazépam est aujourd'hui uniquement commercialisé sous forme de comprimés [116-118].

Selon certains rapports, l'abus concomitant d'opiacés et de benzodiazépines (par voie orale ou intraveineuse) est fréquent en Irlande [119], en France [120] et en Australie [121].

Pendant les années quatre-vingt-dix, un abus à grande échelle de flunitrazépam (Rohypnol®) par voie orale a été décrit chez les adolescents et les jeunes adultes américains, surtout en Floride et au Texas. Également appelée *roofies*, « *R-2* » et *roche*, cette drogue a suscité une forte attention des médias pour son association avec l'amnésie et les agressions sexuelles (la « pilule du viol prémédité ») [122,123]. Le flunitrazépam est un sédatif sept à dix fois plus puissant que le diazépam, et son délai d'action est court (entre 15 et 20 min). Interdit aux États-Unis, il reste fabriqué légalement en Europe et de façon légale et illégale au Mexique [124]. Entre 1992 et 1998 en Suède, 641 décès ont été attribués à une intoxication au flunitrazépam, très souvent en association avec d'autres drogues ou avec l'éthanol [125].

## Effets aigus

Bien que certaines benzodiazépines soient commercialisées en tant qu'anxiolytiques et d'autres en tant qu'hypnotiques, les différences s'avèrent « potentiellement insignifiantes » [9]. Leur efficacité comme myorelaxants aux doses usuelles par voie orale a également été remise en question. Il existe des différences entre les benzodiazépines au niveau de la vitesse d'absorption après une administration orale et de la durée d'action. Ainsi, par exemple, l'oxazépam nécessite plusieurs heures pour atteindre un pic de concentration plasmatique, tandis qu'il suffit de 1 h au diazépam ; l'alprazolam, le lorazépam et le chlordiazépoxyde ont des vitesses d'absorption intermédiaires. L'une des raisons pour lesquelles le triazolam a remplacé le flurazépam en tant qu'hypnotique le plus prescrit aux États-Unis est sa demi-vie biologique plus courte, qui réduit le risque de somnolence (et par conséquent d'accidents de la route) le lendemain. Certaines benzodiazépines, comme le diazépam, ont des métabolites biologiquement actifs, une caractéristique qui, associée au mode de redistribution des benzodiazépines lipophiles après leur entrée dans le cerveau, signifie que les effets cliniques, comme pour les barbituriques, sont rarement corrélés aux demi-vies sériques [9]. Parmi les benzodiazépines disponibles, seule l'absorption du lorazépam après une injection intramusculaire peut être prédite avec certitude.

Le principal avantage des benzodiazépines sur les barbituriques est la sécurité lors d'un surdosage. Les benzodiazépines sont impliquées dans approximativement 20 % des rapports issus du réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network) et 15 % des décès d'origine toxicologique, mais dans la plupart des cas, d'autres drogues – souvent d'autres sédatifs ou de l'éthanol – ont également été

consommées [31]. Il est rare que les benzodiazépines seules aient entraîné une dépression respiratoire, et les patients ayant pris des benzodiazépines avec des barbituriques ne sont pas plus susceptibles de souffrir d'une dépression respiratoire que s'ils n'avaient consommé que des barbituriques [126]. Dans une étude chez la souris, le diazépam n'a pas augmenté la DL-50 de l'éthanol [127]. Il est extrêmement difficile de se suicider avec les benzodiazépines. Une analyse ayant examiné 1239 décès dans lesquels le diazépam était impliqué a découvert que ce dernier avait été consommé seul dans seulement 2 cas [128]. Même prises à des doses très importantes, les benzodiazépines sont plus susceptibles de provoquer une somnolence, l'ataxie et une dysarthrie qu'un coma ou une dépression respiratoire. Dans un rapport décrivant 60 cas d'empoisonnement au chlordiazépoxyde, aucun coma n'a été observé, même avec des concentrations sanguines supérieures à 60 µg/ml (les doses thérapeutiques de chlordiazépoxyde produisent en général des concentrations sanguines comprises entre 0,5 et 3 µg/ml [129]).

Lorsque les benzodiazépines contribuent à la survenue du coma, la prise en charge globale du patient est la même que pour l'intoxication aux barbituriques ou à l'éthanol. Le surdosage de benzodiazépines seules nécessite rarement une assistance ventilatoire ou une régulation de la pression artérielle, et l'hémodialyse est inefficace [50,130]. L'administration intraveineuse de flumazénil, un antagoniste spécifique des benzodiazépines, inverse rapidement l'état de stupeur ou le coma lorsque les benzodiazépines ont été consommées seules, mais en raison de sa durée d'action courte (entre 20 et 45 min), plusieurs bolus, voire une perfusion en continu, sont nécessaires [15,131]. En outre, le surdosage de benzodiazépines est rarement à l'origine de morbidité ou de mortalité. Le flumazénil peut déclencher des crises convulsives chez les consommateurs à long terme de benzodiazépines et une arythmie cardiaque chez des patients ayant pris des antidépresseurs tricycliques [132]. Le flumazénil est également contre-indiqué chez les patients ayant reçu de la théophylline, de la carbamazépine, de l'hydrate de chloral, de la chloroquine ou des hydrocarbures chlorés [133].

En plus d'une léthargie, les benzodiazépines produisent des effets gênants et potentiellement dangereux, particulièrement chez les personnes âgées [133a,133b]. Les troubles de la performance psychomotrice miment les effets de la vieillesse elle-même : diminution de la force musculaire et de la coordination, troubles de la mémoire et confusion [134]. Les sujets âgés qui consomment des benzodiazépines présentent un risque accru de chutes et de fractures, surtout avec des agents comme le nitrazépam ou le flurazépam, qui sont non seulement à action longue, mais dont les métabolites sont eux aussi à action longue [135]. Le risque augmente encore lorsque les benzodiazépines sont consommées en même temps que l'éthanol, qui renforce leur absorption et qui a ses propres effets sédatifs et ataxiques additionnels [136]. Au cours d'un essai clinique randomisé, le fait de diminuer progressivement puis d'interrompre les administrations de médicaments psychotropes, parmi lesquels les benzodiazépines, d'autres hypnotiques, des neuroleptiques et des antidépresseurs sur une période de 14 semaines, a réduit les chutes de 39 % [137].

Bien qu'une tolérance s'installe rapidement à la sédation et à l'incoordination, ce phénomène est moins évident pour l'amnésie antérograde [138], une caractéristique recherchée lorsque les benzodiazépines sont utilisées pour induire l'anesthésie mais réellement gênante pour les voyageurs qui prennent des benzodiazépines pour s'endormir en avion [139-141]. On ignore toujours quels sont les mécanismes qui sous-tendent l'amnésie. Le diazépam entraîne une légère amnésie lorsqu'il est administré par voie orale, mais une amnésie rapide et courte par voie intraveineuse ; en revanche, le lorazépam provoque une amnésie plus tardive mais plus longue, que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse [31].

## Dépendance et sevrage

Les benzodiazépines entraînent une dépendance physique, et des signes d'abstinence sévères ont été observés chez le rat, le chat et

le babouin [142-145]. Le rebond de l'insomnie survient suite à l'arrêt brusque des hypnotiques benzodiazépines, et un réveil trop tôt le matin ainsi qu'une anxiété durant la journée peuvent apparaître chez les utilisateurs chroniques d'agents à action courte [146,147]. De la même manière, les symptômes de sevrage survenant chez les patients qui prennent des tranquillisants benzodiazépines peuvent être consécutifs à une interruption d'une administration de doses thérapeutiques [107,143, 148-153] mais ils peuvent également se manifester pendant une utilisation chronique (ils indiquent alors une tolérance) [135].

Les symptômes de sevrage surviennent généralement entre 3 et 10 j après l'arrêt des agents à action longue et dans les 24 h qui suivent l'arrêt des agents à action courte [154]. Le symptôme principal, l'anxiété, peut parfois être difficilement détectable par rapport à l'état du sujet d'avant la prise de drogue, mais d'autres symptômes apparaissent également : céphalées, raideur musculaire, tachycardie, sudation, anorexie, diarrhée, trémulations, paresthésies, psychose, hallucinations, délire et crises convulsives [155-160]. Des perturbations inhabituelles de la perception, avec un sens erroné du mouvement et une hypersensibilité aux stimulus sensitifs – la lumière, les sons et le toucher – sont deux caractéristiques spécifiques du syndrome de sevrage des benzodiazépines, qui peut durer de 1 à 6 semaines [96]. Au cours d'une étude à double insu contrôlée contre placebo, les patients qui avaient interrompu brutalement la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines après une consommation ayant duré au moins 9 mois ont manifesté des symptômes qui étaient réellement différents de l'anxiété d'avant le traitement, tels que des acouphènes, des secousses musculaires, des paresthésies, des troubles de la vision et une confusion ; aucun patient n'a souffert de crises convulsives, de désorientation ou de psychose [150]. Des symptômes de sevrage ont également été observés chez des patients qui prenaient des benzodiazépines pour des raisons autres que psychiatriques, par exemple pour traiter des spasmes musculaires [145]. Les symptômes les plus graves surviennent avec les agents à action courte et ils peuvent être réduits par un fractionnement du traitement sur plusieurs périodes courtes, l'administration de doses quotidiennes faibles ou modifiées de façon intermittente et par une diminution progressive du dosage [96,159-161]. Les fortes doses d'alprazolam recommandées pour les crises de panique ont rendu des utilisateurs à long terme particulièrement vulnérables à la dépendance physique. Des cas de réduction des symptômes de sevrage des benzodiazépines ont été rapportés avec le propanolol, la carbamazépine et les médicaments sédatifs et antidépresseurs [149,156, 162].

## Autres complications médicales et neurologiques

### Réactions paradoxales et amnésie

Les benzodiazépines provoquent des réactions paradoxales qui suggèrent un sevrage : anxiété, hyperactivité, irritabilité, hostilité, agitation, dépression, accès de rage, panique, délire, hallucinations et augmentation de la fréquence des crises convulsives [163,164]. Des patients se sont retrouvés à errer sans but et ont eu un comportement étrange pendant quelques heures sans en avoir par la suite aucun souvenir. Ces symptômes sont particulièrement fréquents avec le triazolam [165]. Des données communiquées par la FDA (Food and Drug Administration) révèlent que l'hyperexcitabilité, les troubles cognitifs, la « confusion », les hallucinations et la dépression surviennent beaucoup plus souvent avec le triazolam qu'avec le flurazépam ou le témazépam. En outre, le triazolam était presque aussi susceptible que le flurazépam, et beaucoup plus que le témazépam, de causer une sédation diurne. Il était également plus susceptible de provoquer des symptômes de sevrage, y compris des crises convulsives, et était le seul agent à causer l'amnésie [166]. De la même façon, une étude contrôlée a découvert une « amnésie du lendemain » chez 40 % des utilisateurs de triazolam étudiés et aucun cas chez les utilisateurs de témazépam [167]. Cette étude a fait l'objet de critiques lui reprochant l'absence de comparaison avec des doses équivalentes, et la valeur scientifique du système de déclaration spontanée de la FDA a été discutée [168,169]. L'attention portée par

les médias a néanmoins conduit au retrait du triazolam des marchés néerlandais et britannique [146,170-172].

### Dystonie

Un rapport de Philadelphie décrit le cas de six patients ayant souffert d'une dystonie aiguë après l'ingestion de « Xanax de rue » présenté par les revendeurs comme étant de l'alprazolam mais qui s'est avéré être de l'halopéridol [173].

### Infection

Un homme qui s'était injecté des comprimés de lorazépam pulvérisés a été victime d'une septicémie à *abiotrophia* et d'un anévrisme mycotique de l'artère sous-clavière [173a].

### Effets sur la cognition

Le traitement à long terme par des benzodiazépines, qu'il s'accompagne ou non d'une dépendance physique, semble n'avoir aucune conséquence permanente [31]. Il existe peu de rapports mentionnant la survenue de troubles psychologiques ou cognitifs chez des utilisateurs à long terme, et leur interprétation est difficile, comme c'est le cas pour de nombreuses autres drogues [174-176]. Des investigateurs rapportent des troubles de la mémoire verbale chez des sujets âgés 6 à 10 j après l'arrêt d'une utilisation chronique de benzodiazépines ; ces personnes étaient devenues dépendantes des benzodiazépines, prenant pour la plupart une dose quotidienne au moins équivalente à 40 mg de diazépam et s'étant sevrées en moins de 10 j [176a]. D'autres investigateurs n'ont découvert aucune morbidité cognitive significative associée à l'utilisation à long terme de benzodiazépines chez des adultes âgés sains [176b, 176c,176d].

### Effets sur le fœtus

Il existe quelques rares descriptions empiriques d'effets présumés des benzodiazépines sur le fœtus. Un rapport publié en Suède évoque la dysmorphie, le retard mental, la malformation de Dandy-Walker, le syndrome de Mœbius, les crises convulsives ou l'hémiplégie chez plusieurs nourrissons nés de mère prenant des benzodiazépines. La dysmorphie était considérée comme semblable mais pas identique au syndrome d'alcoolisme fœtal [177]. Des études chez l'animal ont montré que le seuil de crises convulsives induites par la bicuculline, mais pas par le pentylènetétrazol, était plus bas suite à l'exposition in utero au diazépam [178].

## Sédatifs-hypnotiques non barbituriques et non benzodiazépiniques

De nombreux sédatifs non barbituriques – éthinamate, éthchlorvynol, glutéthimide, méprobamate, méthaqualone, méthyprylone – ont été commercialisés dans les années cinquante, et ils ont tous fait l'objet de rapports d'abus peu de temps après leur mise sur le marché [179-185]. Bien que certains de ces agents aient depuis été retirés du marché, d'autres restent aujourd'hui vendus en grandes quantités (tableau 6.3).

Malgré leurs différences chimiques, les sédatifs-hypnotiques non barbituriques et non benzodiazépiniques produisent des symptômes d'intoxication et de sevrage semblables à ceux des barbituriques.

**Tableau 6.3.** Sédatifs-hypnotiques non barbituriques et non benzodiazépiniques en France

| |
|---|
| Bromide |
| Buspirone (Buspar®, Buspirone®) |
| Chloral hydrate |
| Chlormézanone |
| Diphénhydramine (Actifed®, Butix®, Nautamine®) |
| Ethchlorvynol |
| Ethinamate |
| Glutethimide |
| Hydroxyzine (Atarax®, Hydroxyzine®) |
| Méprobamate (Equanil®, Kaologeais®, Méprobamate®, Mépronizine®, Precyclan®) |
| Méthaqualone |
| Méthyprylon |
| Paraldéhyde |
| Triclofos |
| Zaleplon |
| Zolpidem (Stilnox®, Zolpidem®) |

## Méthaqualone

Dans les années soixante-dix, l'abus de méthaqualone s'est répandu parmi les jeunes Américains, Allemands de l'Est, Japonais et Britanniques [187] (une préparation commerciale britannique, le Mandrax®, contient des antihistaminiques). La méthaqualone – *Canadian blues*, *quacks*, *sopars*, *ludes* – était souvent consommée avec du vin ou des sodas dans des « juice bars » (pratique appelée *luding out*) et était populaire comme *downer* (substance permettant de « redescendre ») chez les consommateurs de cocaïne [188, 189]. L'intoxication entraîne un délire, des hallucinations, une hypertonicité, des myoclonies, des crises convulsives, un œdème papillaire, et même un coma et la mort [190-194]. Il existe aussi une tendance à développer une insuffisance cardiaque congestive contre-indiquant la diurèse forcée [193]. Un allongement du temps de Quick entraînant des saignements peut survenir, et des neuropathies périphériques ont été signalées [195, 196].

Au début des années soixante-dix, la majorité des décès associés à la méthaqualone était due au surdosage ; dix ans plus tard, alors que l'abus de méthaqualone est devenu une épidémie qui s'est propagée à l'ensemble des États-Unis, les décès traumatiques (en particulier les accidents au volant de véhicules) étaient plus courants [197,198]. Des « contrefaçons » de comprimés de méthaqualone vendues dans la rue contenaient des quantités aléatoires de la drogue ainsi que d'autres agents, notamment la phencyclidine, des barbituriques ou le diazépam [198]. Un homme a souffert de crises convulsives et a été victime d'un coma après avoir pris de la méthaqualone avec de la diphénhydramine ; les concentrations sanguines en méthaqualone étaient très inférieures à celles habituellement associées au coma, ce qui indique une potentialisation par l'antihistaminique [199].

Dans les années quatre-vingt, la production et la distribution de méthaqualone est devenue illégale aux États-Unis, et le phénomène d'abus a fini par s'atténuer. Toutefois, il reste possible de se procurer de la méthaqualone fabriquée et importée de manière illégale [200].

## Glutéthimide

De tous les sédatifs évoqués dans ce chapitre, le glutéthimide est probablement le moins recommandable. Il comporte le même potentiel addictif que les barbituriques et sa demi-vie plasmatique suite à un surdosage est de 100 h, ce qui rend le traitement particulièrement difficile. Il provoque des effets aigus du type de ceux des barbituriques ; toutefois, le surdosage entraîne une dépression respiratoire moindre et des troubles circulatoires plus graves. Il entraîne également un état fébrile, des spasmes musculaires, des secousses et même des crises convulsives. Le coma peut se prolonger et sa profondeur est variable et imprévisible [201-204]. L'action anticholinergique provoque la dilatation des pupilles, qui ne réagissent plus, une xérostomie, un iléus paralytique et une vessie atone ; un rapport mentionne une dilatation pupillaire unilatérale [205]. En plus d'avoir une longue demi-vie propre, le glutéthimide a des métabolites actifs qui s'accumulent lors d'une utilisation chronique ou après un surdosage. La prise en charge consiste à maintenir les fonctions vitales du patient, comme pour les barbituriques. L'hémodialyse peut permettre de raccourcir la durée du coma.

Dans les années quatre-vingt, dans le cadre d'une utilisation toxicomaniaque, le glutéthimide était consommé par voie parentérale en association avec de la codéine (*hits*, *loads*), et de nombreux décès ont été signalés (voir le chapitre 3) [206,207]. Les symptômes du sevrage du glutéthimide, comprenant des crises convulsives, surviennent chez les consommateurs abusifs qui prennent des doses quotidiennes élevées (0,5–3 g) [1]. Des rapports ont mentionné le cas de personnes dépendantes au glutéthimide ayant développé une neuropathie périphérique durable, une ataxie cérébelleuse et des troubles cognitifs [208-210]. Un jeune homme ayant abusé du glutéthimide pendant 15 ans a souffert d'une hypocalcémie symptomatique avec des taux élevés de parathormone [211].

## Méthyprylone

Le méthyprylone a des effets semblables aux barbituriques et sa demi-vie plasmatique augmente suite au surdosage [1,50]. Comme le

glutéthimide, l'intoxication par le méthyprylone est moins susceptible que les barbituriques d'entraîner une dépression respiratoire et plus susceptible de provoquer une hypotension. Un coma peut se produire et durer plusieurs jours ; l'hémodialyse peut en réduire la durée. L'addiction au méthyprylone provoque un syndrome d'abstinence semblable aux barbituriques.

## Éthchlorvynol

Les effets aigus de l'éthchlorvynol sont notamment les vertiges, la syncope, les nausées, les vomissements, l'engourdissement du visage et l'hypotension. Le surdosage provoque une dépression respiratoire sévère avec bradycardie et possibilité d'œdème pulmonaire. L'hypothermie, le nystagmus et la vergence des mouvements oculaires sont fréquents, et le coma a tendance à être profond, aréactif et long [212,213]. Ont été signalées des neuropathies périphériques sévères, une hémolyse et une thrombocytopénie [213-215]. Le traitement inclut la diurèse forcée, la dialyse péritonéale, les échanges sanguins, l'hémodialyse et l'hémoperfusion avec administration de charbon actif ou de résine Amberlite® [213,216-218].

## Méprobamate

Comme les benzodiazépines, le méprobamate ne permet pas d'obtenir l'anesthésie générale et on ignore si ses effets sédatifs peuvent être dissociés des effets anxiolytiques. Bien que sa consommation légale ait diminué de façon importante avec l'introduction des benzodiazépines, il est toujours l'objet d'une utilisation abusive, et des études ont montré l'existence d'une préférence pour le méprobamate par rapport aux benzodiazépines [219-221]. Le surdosage entraîne une dépression respiratoire, une hypotension, une insuffisance cardiaque congestive et un œdème pulmonaire [222]. Une tendance à la rechute après une sortie évidente du coma est une caractéristique que l'on retrouve fréquemment lors du surdosage de méprobamate, peut-être en raison de l'hypomotilité gastrique, de la prise de comprimés mal dissous et d'une absorption tardive. Pour traiter le surdosage grave, l'hémoperfusion par filtration au charbon ou à la résine est plus efficace que l'hémodialyse [223-226]. Le sevrage du méprobamate est souvent à l'origine d'hallucinations et de crises convulsives [1].

## Paraldéhyde

Le paraldéhyde n'est plus produit au États-Unis, mais une dépendance s'installe parfois chez des personnes alcooliques qui l'ont reçu lors d'un sevrage de l'éthanol et qui ont ensuite développé une préférence pour cette substance. Dans son flacon, le paraldéhyde peut se décomposer en acide acétique et entraîner une acidose métabolique ; il provoque également des gastrites hémorragiques et des lésions pulmonaires [227].

## Hydrate de chloral

Souvent l'objet d'une utilisation toxicomaniaque au xix$^{e}$ siècle, l'hydrate de chloral est aujourd'hui rarement consommé de manière illicite. Après avoir été absorbé, il est rapidement métabolisé en trichloroéthanol, qui est entièrement responsable des effets hypnotiques de l'hydrate de chloral. On pense généralement, sans en avoir de preuves, que l'hydrate de chloral agit en synergie avec l'éthanol (un mélange connu sous le nom de « Mickey Finn » aux États-Unis), peut-être parce que l'hydrate de chloral inhibe le métabolisme de l'éthanol, alors que l'éthanol augmente le métabolisme de l'hydrate de chloral. Selon de nombreux cliniciens, les sujets âgés tolèreraient mieux l'hydrate de chloral que les barbituriques. L'intoxication aiguë, qui ressemble à l'empoisonnement par les barbituriques, entraîne parfois la contraction des pupilles « en tête d'épingle ». Le sevrage peut déclencher des crises convulsives, un délire, et le décès. Les personnes qui survivent à ces manifestations souffrent souvent de lésions hépatiques et rénales, responsables d'une jaunisse et d'une protéinurie, et les utilisateurs chroniques peuvent être victimes d'une toxicité aiguë en raison de la désintoxication hépatique [1,50].

## Bromures

Les sels de bromure ont été retirés des préparations contre les maux de tête et des sédatifs vendus sans ordonnance aux États-Unis. Les

signes d'une intoxication chronique au bromure sont notamment une léthargie, une baisse de l'attention, un trouble de la mémoire, une ataxie, une dysarthrie et des trémulations ; de fortes doses entraînent des illusions, un délire, des hallucinations et le coma [228,229]. Un exanthème (acnéiforme, nodulaire ou bulleux) apparaît chez environ un tiers des sujets intoxiqués. La concentration sérique du bromure est souvent supérieure à 19 mEq/l, mais elle peut aussi être plus basse. Le taux sérique de chlorure diminue proportionnellement, mais si les dosages réalisés au laboratoire ne mesurent que les halogénures totaux, les concentrations semblent normales [230]. Le traitement se résume à l'administration de chlorure de sodium, à raison de 2 g trois fois par jour, et à la diurèse [50].

## Antihistaminiques

L'hydroxyzine, un antihistaminique/anticholinergique, est utilisé comme anxiolytique, et la diphénhydramine ou d'autres antihistaminiques sont les composants principaux de nombreux somnifères vendus sans ordonnance (ils remplacent le bromure ou la scopolamine dans certains produits). Ils comportent un faible potentiel d'abus, en partie du fait de leurs effets indésirables dépendants de la dose (confusion, oublis, anxiété, trémulations, vertiges, sécheresse buccale, paresthésies, crampes musculaires). Des rapports anecdotiques décrivent un abus de sirop contre la toux par des toxicomanes polyconsommateurs, et l'association de tripelennamine et pentazocine (« *T's and blues* ») a été largement utilisée de façon abusive pendant les années quatre-vingt aux États-Unis (voir le chapitre 3). Dans une étude sur des volontaires abusant de sédatifs, les sujets identifiaient fréquemment le diphénhydramine comme étant un barbiturique, une benzodiazépine ou tout autre hypnotique, et pour des doses inférieures à 600 mg, ils lui attribuaient une cotation subjective favorable [231].

## Buspirone

Les inquiétudes liées au risque d'abus et de dépendance et le besoin d'agents anxiolytiques non sédatifs ont conduit à l'élaboration d'une nouvelle classe de médicaments non benzodiazépiniques agissant de manière sélective sur les récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{1A}$ (qui sont particulièrement nombreux dans les aires limbiques) [232]. Dans plusieurs essais, le buspirone, le gépirone et l'ipsapirone se sont avérés être aussi efficaces que les benzodiazépines pour diminuer l'anxiété sans entraîner de sédation, d'incoordination motrice ou d'altération du jugement, et sans interagir avec l'éthanol [232-234]. De plus, des études chez l'être humain et l'animal semblent indiquer l'absence de tolérance ou de dépendance physique ainsi qu'un très faible potentiel d'addiction [233-238].

Bien entendu, l'inventaire des drogues à risque d'abus regorge d'agents initialement déclarés non addictifs (par exemple, l'héroïne et la mépéridine), mais il n'existait encore aucun cas d'abus de buspirone au début des années deux mille. Des doses élevées de buspirone provoquent une akathisie, des trémulations, une rigidité, une dyskinésie buccofaciale, des myoclonies et une dystonie. Dans un cas, la dystonie a duré plusieurs mois après l'interruption de la prise de buspirone [239].

## Zolpidem

Le zolpidem est un agent non benzodiazépinique qui se lie aux récepteurs des benzodiazépines de type I. Il a ainsi des effets sédatifs et n'a aucune action anxiolytique, et en tant que tel, il est le somnifère le plus prescrit aux États-Unis. Des altérations sensorielles, des hallucinations et des états psychotiques ont été signalés, souvent mais pas systématiquement, suite à un dosage excessif de cette substance [240-242,242a,242b]. Comme dans le cas des benzodiazépines, le surdosage de zolpidem entraîne rarement une issue fatale, sauf s'il est consommé avec d'autres dépresseurs du SNC. Une tolérance et une dépendance physique au zolpidem ont été observées chez le babouin et, rarement, chez l'être humain [241-248]. L'examen de 15 cas rapportés jusqu'en 2000 a montré que six patients avaient été dépendants « d'autres drogues ou de l'alcool » avant de passer au zolpidem [249]. Les signes du sevrage sont notamment les trémulations, l'agitation et les crises convulsives. Dans l'un des cas, ces signes n'ont pas pu

être éliminés par le chlordrazépoxyde mais ont rapidement disparu avec la diminution progressive des doses de zolpidem [250]. Jusqu'en 2002, aucun cas d'abus ou de dépendance impliquant un autre agent similaire, le zaleplon, n'a été rapporté [252]. Les babouins s'autoadministrent le zolpidem et le zaleplon [253].

## 2,3-benzodiazépines

Le tofisopam (Seriel®), une 2,3-benzodiazépine, est commercialisé comme anxiolytique au Japon et dans certains pays européens. Les 2,3-benzodiazépines augmentent la transduction des signaux par les opiacés sans entraîner de tolérance ou de dépendance ; elles pourraient ainsi être utiles dans le traitement de l'addiction aux opiacés. L'utilisation récréative n'a pas été signalée [253a].

## Valériane

Aux États-Unis, plus de 3 milliards de dollars US sont dépensés chaque année en « herbes médicinales », parmi lesquelles la plus populaire est la valériane. Ce terme désigne près de 200 plantes du genre *Valeriana*, utilisées depuis des millénaires dans le monde entier contre l'insomnie et d'autres troubles. Plusieurs de ses constituants, notamment les valépotriates, la valéranone, le valérénal et l'acide valérique, ont des effets sédatifs et agissent au niveau des récepteurs $GABA_A$ mais pas des récepteurs des benzodiazépines [254]. Des essais contrôlés (difficiles à évaluer en raison de la forte odeur de la valériane) indiquent qu'elle serait efficace contre l'insomnie avec un risque beaucoup moins important que les benzodiazépines de produire un phénomène de « gueule de bois » [255]. Il n'a pas été signalé de tolérance ni de dépendance.

## Acide γ-hydroxybutyrique, γ-butyrolactone, 1,4-butanediol

L'acide γ-hydroxybutyrique (GHB), présent dans le cerveau normal, est un métabolite du GABA. Il se lie aux récepteurs $GABA_B$ ainsi qu'à ses propres récepteurs de haute affinité et il semble intervenir dans le cycle veille-sommeil et la régulation de la température, la mémoire, le contrôle des émotions, la libération de l'hormone de croissance et le métabolisme glucidique. À faible dose, le GHB inhibe la libération de la dopamine, et il la stimule à forte dose [256-259].

Le GHB a été commercialisé pour la première fois aux États-Unis dans les années quatre-vingt, avec une stratégie commerciale principalement dirigée vers les bodybuilders, auxquels on promettait une augmentation de la masse musculaire sans effort. Ses effets indésirables ont conduit la FDA à interdire sa vente libre en 1990. Ce médicament a néanmoins très vite acquis une grande popularité comme substance euphorisante et il est devenu l'ingrédient indispensable des soirées *raves*. En 1999, le GHB a été inscrit à l'annexe I du Controlled Substance Act en raison de sa réputation de drogue du « viol prémédité », appuyée par des rapports de décès [260]. En 2003, sa classification a été changée pour l'annexe III, afin de permettre son utilisation dans le traitement de la narcolepsie-cataplexie. En Europe, le GHB est également utilisé pour traiter la narcolepsie [256,261]. Les préparations importées aux États-Unis portent les noms de « Gamma-OH® » et de « Somsanit® ». Les produits que l'on trouve dans les rues américaines, et qui proviennent de laboratoires clandestins, ont plusieurs appellations différentes (tableau 6.4) ; ils existent sous plusieurs formes : liquide, poudre ou gel. Il est possible de se procurer sur Internet ou dans des kits disponibles par correspondance des instructions pour fabriquer le produit chez soi. Deux précurseurs du GHB, le γ-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanediol (1,4-BD), sont commercialisés aux États-Unis comme « compléments alimentaires », « produits de nettoyage » ou « solvants », et échappent de ce fait à toute réglementation de la FDA. Le GBL et le 1,4-BD figurent dans les rayons des magasins de produits diététiques sous diverses marques (voir le tableau 6.4) [262,263].

En 2000, le National Institute of Drug Abuse a précisé que depuis 1990, plus de 7000 surdosages au GHB/GBL/1,4-BD avaient été déclarés dans 15 États américains, parmi lesquels 65 décès et 30 agressions sexuelles liés au GHB. En 1998, le réseau

**Tableau 6.4.** Produits contenant de l'acide γ-hydroxybutyrique, du γ-butyrolactone ou du 1,4-butanédiol aux États-Unis

| |
|---|
| γ-Hydroxybutyric acid products illegally imported :<br>Alcover, Gamma-OH, Somatomas-PM, Somsanit, Anectamine, Natural Sleep 500 |
| γ-Hydroxybutyric acid street names :<br>G, GHB, Scoop, Easy Lay, Great Hormones at Bedtime, Georgia Home Boy, Grievous Bodily Harm, GBH, Liquid Ecstasy, Liquid E Liquid X, GH Beers, Growth Hormone Booster, Soap, Salty Water, G-Riffick, Cherry Meth, Organic Quaalude |
| γ-Butyrolactone dietary supplements :<br>Gamma Ram, Furanone, Nu-Life, RenewTrient, Renewsolvent, Revivarant G, Jolt, Verve, Verve 5.0, GH Gold, Eclipse 4.0, Furan, G3, V3, Gen X, Remedy GH, ReActive, Rest-Eze, Beta-Tech, Thunder, Furomax, Blue Nitro, Blue Nitro Vitality, Invigorate, Insom X, GH Revitalizer, Gamma G, Reinforce, Firewater, Revivarant, Regenerize |
| γ-Butyrolactone "cleaners" and "solvents" : Verve, Verve 5.0, Miracle Cleaning |
| 1,4-Butanediol dietary supplements :<br>Rejuv@Nite, Ultradiol, Enliven, N-Force, Liquid Gold, Zen, Soma Solutions, Blue Raine, Thunder, Serrenity, NRG3, Thunder Nectar, Inner G, Somato Pro, Weight Belt Cleaner, X-12, Rest-Q, Biocopia PM, Dormir, Amino Flex, Cherry fx, Bombs, Lemon fx Drops, Orange fx Rush, Revitalize plus, GHRE |
| 1,4-Butanedial "cleaner" and "solvents" :<br>Blue raine, Thunder, Serenity II, Mystik, Midnight, Miracle Cleaning Products |

Modified from Zvosec D, Smith SW, McCutcheon JR, et al. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. NEngl J Med 2001 ; 344:87.

DAWN rapportait 1343 visites en service des urgences impliquant le GHB contre 20 en 1992 [263].

Les animaux s'autoadministrent le GHB, et l'être humain développe une addiction [264]. En plus de produire une euphorie (*high*), le GHB entraîne une sédation et une dépression respiratoire. Les effets surviennent 15 à 20 min après l'ingestion orale et durent jusqu'à 10 h. L'absorption du GBL est encore plus rapide et son action est plus longue. Le GHB, le GBL et le 1,4-BD sont souvent consommés avec de l'éthanol, qui potentialise leurs effets, et étant donné que le 1,4-BD et l'éthanol sont tous deux métabolisés par l'alcool déshydrogénase, chacun prolonge fortement les effets de l'autre [265]. Les symptômes de l'intoxication au GHB/GBL/1,4-BD sont notamment un comportement belliqueux ou de mise en danger de soi-même, des vomissements, une dyspnée, des insomnies, des hallucinations, des vertiges, des tremblements, une ataxie, une amnésie, une hypothermie, une sudation, une incontinence, une hypotonie, des myoclonies, des crises convulsives et un coma. La stimulation peut générer l'agitation et l'agressivité, même chez des patients souffrant de dépression respiratoire sévère [266]. Une bradycardie, une hypotension et une acidose métabolique peuvent également survenir [267]. Après avoir ingéré de l'éthanol et un produit servant à nettoyer les cartouches des imprimantes contenant du 1,4-BD, un jeune homme a souffert de somnolence alternant avec une agitation, de troubles du langage et d'incontinence.

Dans un rapport décrivant 88 cas consécutifs de surdosage au GHB observés à l'hôpital général de San Francisco, 39 % étaient liés à une ingestion concomitante d'éthanol et 28 % à l'ingestion concomitante d'autres drogues, comme l'amphétamine, la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, « ecstasy »), la cocaïne, un autre sédatif, le cannabis et le LSD. Il aura fallu entre 161 et 439 h aux 11 patients ayant nécessité une ventilation mécanique pour se rétablir [268].

Des rapports font état d'un phénomène de *drop attacks* (chutes brutales sans perte de connaissance) lorsque le GHB est versé dans le verre d'alcool de la victime à son insu, et

qui explique davantage son utilisation du GHB comme drogue du « viol prémédité » : la victime perd le contrôle de ses muscles et tombe sur le sol sans perdre connaissance, mais elle est incapable de se défendre contre une agression. En outre, une amnésie antérograde peut empêcher la victime de se souvenir d'avoir été agressée [124].

Le traitement du surdosage consiste notamment à apporter une assistance respiratoire, à administrer de l'atropine pour la bradycardie et des benzodiazépines pour les crises convulsives. Des rapports sans réelle valeur scientifique décrivent une sortie de coma suite à l'administration de physostigmine ou de néostigmine [256]. Pour l'empoisonnement par le 1,4-BD, on recommande d'utiliser l'inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, le 4-méthylprazole (fomépizole) [267a]. Des antagonistes spécifiques des récepteurs GABAergiques et des GHB ont été élaborés, mais ils ne peuvent être utilisés qu'au laboratoire [268a]. Les vomissements peuvent parfois durer des heures après la dissipation des effets sédatifs [124]. Le diagnostic dépend de l'anamnèse du patient. La chromatographie en phase gazeuse/spectroscopie de masse peut détecter le GHB/GBL/1,4-BD dans le sang et dans l'urine, mais la plupart des centres n'ont pas la possibilité de recourir à ces examens [269].

Chez les utilisateurs chroniques, les symptômes de sevrage observés sont notamment l'hyperactivité sympathique et la psychose aiguë [262,270-273]. Lorsqu'un sevrage de l'éthanol a lieu de façon concomitante, les symptômes peuvent être graves et d'apparition tardive. Une jeune femme dépendant du GHB (elle en prenait toutes les 2 h et avait tenté à de nombreuses reprises de cesser sa consommation) avalait également de grandes quantités d'alcool pour contrôler les tremblements, l'insomnie et la paranoïa induites par le GHB, et elle a été atteinte d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff répondant à la thiamine [274].

Le GHB a été utilisé pour traiter le sevrage de l'éthanol et il a permis d'améliorer l'état d'un homme souffrant du syndrome de dystonie-myoclonie sensible à l'éthanol [275,276].

## Références


1. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnoticsand sedatives. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 399.
2. Ito T, Suzuki T, Wellman SE, et al. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: $GABA_A$ receptors and molecular aspects. Life Sci 1996; 59:169.
3. Weinberger DR. Anxiety at the frontier of molecular medicine. N Engl J Med 2001; 344:1247.
4. Hevers W, Luddens H. The diversity of $GABA_A$ receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of $GABA_A$ channel subtypes. Mol Neurobiol 1998; 18:35.
5. MacDonald RL, McLain MJ. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. Adv Neurol 1986; 44:713.
6. Twyman RE, Rogers CJ, MacDonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. Ann Neurol 1989; 25:213.
7. Fraser HF, Jasinski DR. The assessment of the abuse potentiality of sedative/hypnotics (depressants):methods used in animals and man. In: Martin WR,ed. Drug Addiction. New York: Springer-Verlag,1977; 589.
8. Saunders PA, Ito Y, Baker ML, et al. Pentobarbital tolerance and withdrawal: correlation with effects on the GABA-A receptor. Pharmacol Biochem Behav 1990; 37:343.
9. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 447.
10. Rampe D, Triggle DJ. Benzodiazepines and calcium channel function. Trends Pharmacol Sci 1986; 7:461.
11. Phillis JW, O'Regan MH. Benzodiazepine interaction with adenosine systems explains some anomalies in GABA hypothesis. Trends Pharmacol Sci 1988; 9:153.
12. Gardner CR. Functional in vivo correlates of the benzodiazepine agonist–inverse agonist continuum. Prog Neurobiol 1988; 31:425.
13. Ninan PT, Insel TM, Cohen RM, et al. Benzodiazepine receptor-mediated experimental "anxiety" in primates. Science 1982; 218:1332.
14. Braestrup C, Schmiechen R, Neef G, et al. Interaction of convulsive ligands with benzodiazepine receptors. Science 1982; 216:1241.
15. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G. Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Med Toxicol 1987; 2:411.
16. Little HJ. The benzodiazepines: anxiolytic and withdrawal effects. Neuropeptides 1991; 19:11.

17. Polc P. Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands: multiple mechanisms and sites of action. Prog Neurobiol 1988; 31:349.
18. Nutt DJ. Pharmacological mechanisms of benzodiazepine withdrawal. J Psychiat Res 1990; 24:105.
19. Mohler H, Fritschy JM, Rudolf U. A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300:2.
20. Rudolf U, Crestani F, Mohler H. $GABA_A$ receptor subtypes: dissecting their pharmacological function. Trends Pharmacol Sci 2001; 22:188.
21. Low K, Crestani F, Keist R, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. Science 2000; 290:131.
22. McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the $GABA_A$ receptor $\gamma$_1 subtype. Nat Neurosci 2000; 3:587.
23. Smith TAD. Type A gamma-aminobutyric acid ($GABA_A$) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment. Br J Biomed Sci 2001; 58:111.
24. Verma A, Snyder SH. Peripheral type benzodiazepine receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989; 29:307.
25. Costa E, Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions. Life Sci 1991; 49:325.
26. Ohkuma S, Katsura M, Tsujimura A. Alterations in cerebral diazepam binding inhibitor expression in drug dependence: a possible biochemical alteration common to drug dependence. Life Sci 2001; 68:1215.
27. Sangameswaran L, Fales HM, Friedrich P, DeBlas AL. Purification of a benzodiazepine from bovine brain and detection of benzodiazepine-like immunoreactivityin human brain. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:9236.
28. Sand P, Kavvadias D, Feineis D, et al. Naturally occurring benzodiazepines: current status of research and clinical implications. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 2000; 250:194.
29. Teuber L, Watjens F, Jensen LH. Ligands for the benzo-diazepine binding site—a survey. Curr Pharmaceut Design 1999; 5:317.
30. Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self administration in humans and laboratory animals—implications for problems of long-term use and abuse. Psychopharmacology 1997; 134:1.
31. Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. Pharmacol Rev 1987; 39:254.
32. File SE. Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines. Neurosci Biobehav Rev 1985; 9:113.
33. Kang I, Miller LG. Decreased GABA-A receptor sub-unit mRNA concentrations following lorazepam administration. Br J Pharmacol 1991; 103:1285.
34. Miller LG. Chronic benzodiazepine administration: from the patient to the gene. J Clin Pharmacol 1991; 31:492.
35. Pritchard GA, Galpern WR, Lumpkin M, Miller LG. Chronic benzodiazepine administration. VIII. Receptor upregulation produced by chronic exposure to the inverse agonist FG-7142. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:280.
36. Barnhill JG, Ciraulo DA, Greenblatt DJ, et al. Benzodiazepine response and receptor binding after chronic ethanol ingestion in a mouse model. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:812.
37. Helmuth L. A possible target for better benzodiazepines. Science 2000; 290:23.
38. Horvath EJ, Horvath K, Hamari T, et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. Prog Neurobiol 2000; 60:309.
39. Krafft-Ebbing RV. Ueber Paraldehyde-Gebrauch und Missbrauch nebst einem Falle von Paraldehyde-Delirium. Z Ther 1887; 7:244.
39a. Kelp H. Chloral-wirkung in grossen dosen. Allg Z Psychiatr Ihre Grenzeb 1875; 31:389.
39b. Seguin EC. The abuse and use of bromides. J Nerv Ment Dis 1877; 4:445.
40. Fernandez G, Clarke M. A case of "Veronal" poisoning. Lancet 1904; I:223.
41. Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobarbital. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:356.
42. Wulff MH. The barbiturate withdrawal syndrome: a clinical and electrophysiologic study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1959; 14 (Suppl):1.
43. AMA Committee on Alcoholism and Addiction and Council on Mental Health. Dependence on barbiturates and other sedative drugs. JAMA 1965; 193:673.
44. Wysowski DK, Baum C. Outpatient use of prescription sedative-hypnotic drugs in the United States, 1970 through 1989. Arch Intern Med 1991; 151:1779.
45. Coupey SM. Barbiturates. Pediatr Rev 1997; 18:260-264.
46. Preskorn S, Schwin RL, McKuelly WV. Analgesic abuse and the barbiturate abstinence syndrome. JAMA 1980; 244:369.
46a. Raja M, Altavista MC, Azzoni A, et al. Severe barbiturate withdrawal syndrome in migrainous patients. Headache 1996; 36:119.
46b. Young WB, Siow HC. Should butalbital-containing analgesics be banned? Yes. Curr Pain Headache Rep 2002; 6:151.
47. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1996; 557.
48. Guarino J, Roache JD, Kirk WT, Griffiths RR. Comparison of the behavioral effects and abuse liability of ethanol and pentobarbital in recreational sedative abusers. NIDA Res Monogr 1990; 95:453.
49. Mendelson WB. The Use and Misuse of Sleeping Pills. New York: Plenum Press, 1980.
50. Osborn H. Sedative-hypnotic agents. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1001.

51. Gary NE, Tresznewsky O. Barbiturates and a potpourri of other sedatives, hypnotics, and tranquilizers. Heart Lung 1983; 12:122.
52. Simon RP. Decorticate and decerebrate posturing in sedative drug-induced coma. Neurology 1982; 32:448.
53. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90:361.
54. Fraser HF, Wikler A, Essig CF, Isbell H. Degree of physical dependence induced by secobarbital or pentobarbital. JAMA 1958; 166:126.
55. Smith DE, Wesson DR. Phenobarbital technique for treatment of barbiturate dependence. Arch Gen Psychiatry 1971; 24:56.
56. Kandall SR. Treatment strategies for drug-exposed neonates. Clin Perinatol 1999; 26:231.
57. Rumbaugh CL, Fang HCH. The effects of drug abuse on the brain. Medical Times, March 1980:37s.
58. Rumbaugh CL, Bergeron RT, Fang HCH, McCormick R. Cerebral angiographic changes in the drug abuse patient. Radiology 1971; 101:335.
59. Rumbaugh CL, Fang HCH, Higgins RE, et al. Cerebral microvascular injury in experimental drug abuse. Invest Radiol 1976; 11:282.
60. MacLeod CM, Dekaban AS, Hunt E. Memory impair-ment in epileptic patients: selective effects of phenobarbital on concentration. Science 1978; 202:1102.
61. Allgulander C, Borg S, Vikander B. A 4–6 year follow-up of 50 patients with primary dependence onsedative and hypnotic drugs. Am J Psychiatry 1984; 141:1580.
62. Theodore WA, DiChiro G, Margolin R, et al. Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. Neurology 1986; 36:60.
63. Fishman RHB, Yanai J. Long-lasting effects of early barbiturates on central nervous system and behavior. Neurosci Biobehav Rev 1983; 7:19.
64. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, et al. Side-effects of phenobarbital in toddlers: behavioral and cognitive aspects. J Pediatr 1979; 95:361.
65. Wolf SM, Forsythe A. Behavioral disturbance, phenobarbital, and febrile seizures. Pediatrics 1978; 61:728.
66. Vining EP, Mellitis ED, Dorsen MM, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. Pediatrics 1987; 80:165.
67. Wolf SM, Forsythe A, Stunden AA, et al. Long-term effect of phenobarbital on cognitive function in children with febrile convulsions. Pediatrics 1981; 68:820.
68. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. N Engl J Med 1990; 322:364.
69. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, et al. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. JAMA 1995; 274:1518.
70. Bergey GKK, Swaiman KF, Schrier BK, et al. Adverse effects of phenobarbital on morphological and biochemical development of fetal mouse spinal cord neurons in culture. Ann Neurol 1981; 9:584.
71. Diaz J, Schain RJ, Bailey BG. Phenobarbital-induced brain growth retardation in artificially reared rat pups. Biol Neonate 1977; 32:77
72. Reinisch JM, Sanders SA. Early barbiturate exposure: the brain, sexually dimorphic behavior and learning. Neurosci Biobehav Rev 1982; 6:311.
73. Maytal J, Shinnar S. Barbiturates. In: Spencer PS, Schaumburg HH, eds. Experimental and Clinical Neurotoxicology, 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2000:219.
74. Guile LA. Rapid habituation to chlordiazepoxide "Librium." Med J Aust 1963; 2:56.
75. Czerwenka-Wenkstetten H, Hofman G, Krypsin-Exner K. Ein Fall von Valium-Entzugsdelir. Wien Med Wochenschr 1965; 47:994.
76. Selig JW. A possible oxazepam abstinence syndrome. JAMA 1966; 198:279.
77. Johnson L, Clift AD. Dependence on hypnotic drugs in general practice. BMJ 1968; IV:613.
78. Parry HJ, Butler MB, Mellinger GD, et al. National patterns of psychotherapeutic drug use. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:769.
79. Swanson DW, Weddige RL, Morse RM. Abuse of prescription drugs. Mayo Clin Proc 1973; 48:359.
80. Rucker TD. Drug use: data, sources, and limitations. JAMA 1974; 230:888.
81. Korsgaard S. Misbrug av lorazepam. Vgeschrift for Laeger 1976; 135:164.
82. Lader M. Benzodiazepines: the opium of the masses? Neuroscience 1978; 3:159.
83. Allgulander C, Borg S. Case report: a delirious abstinence syndrome associated with chlorazepate "Tranxilen." Br J Addict 1978; 73:175.
84. Stark L, Sykes R, Mullin P. Temazepam abuse. Lancet 1987; II:802.
85. Farrell M, Strang J. Misuse of temazepam. BMJ 1988; 297:1402.
86. Juergens S, Morse R. Alprazolam dependence in seven patients. Am J Psychiatry 1988; 145:625.
87. Schmauss C, Apelt S, Emrich HM. Preference for alprazolam over diazepam. Am J Psychiatry 1989; 146:408.
88. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. Drug use among American high school students, college students, and other young adults: national trends through 1985. Rockville, MD: DHHS Publication (ADM) 86-1450, 1986.
89. Baldwin DC, Hughes PH, Conard SE, et al. Substance use among senior medical students. JAMA 1991; 265:2074.
90. Hughes PH, Conard SSE, Baldwin DC, et al. Resident physician substance use in the United States. JAMA 1991; 265:2069.
91. Ladewig D. Dependence liability of the benzodiazepines. Drug Alcohol Depend 1984; 13:139.
92. American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency. Benzodiazepine dependency, abuse. Washington, DC: APA, 1990.

93. Woods JH, Katz JL, Winger G. Use and abuse of benzodiazepines. Issues relevant to prescribing. JAMA 1988; 260:3476.
94. Ciraulo DA, Barnhill JG, Greenblatt DJ, et al. Abuse liability and clinical pharmacokinetics of alprazolam in alcoholic men. J Clin Psychiatry 1988; 49:333.
95. Griffiths RR, Ator NA, Lukas SE, et al. Experimental abuse liability assessment of benzodiazepines. In: Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al., eds. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan, 1982:609.
96. Tyrer PJ. Benzodiazepines on trial. BMJ 1984; 288:1101.
97. Ballenger JC. Psychopharmacology of the anxiety disorders. Psychiatr Clin North Am 1984; 7:757.
98. Tennant FS, Pumphrey EA. Benzodiazepine dependence of several years duration: clinical profile andtherapeutics. In: Harris LS, ed. Problems of Drug Dependence 1984. Washington, DC: NIDA Res Monogr 1984; 55:211.
99. Ellis P, Carney MW. Benzodiazepine abuse and management of anxiety in the community. Int J Addict 1988; 23:1083.
100. Warneke LB. Benzodiazepines: abuse and new use. Can J Psychiatry 1991; 36:194.
100a.-Posternak MA, Mueller TI. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. Am J Addict 2001; 10:48.
101. Reidenberg MM. Effect of the requirement for triplicate prescriptions for benzodiazepines in New York State. Clin Pharmacol Ther 1991; 50:129.
102. Weintraub M, Singh S, Byrne L, et al. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations. JAMA 1991; 266:2392.
103. Glass RM. Benzodiazepine prescription regulation. Autonomy and outcome. JAMA 1991; 266:2431.
104. Abuse of benzodiazepines: the problems and solutions. A report of a Committee of the Institute for Behavior and Health, Inc. Am J Drug Alcohol Abuse 1988; 14 (Suppl 1):1.
105. Busto U, Sellers EM, Sisson B, Segal R. Benzodiazepine use and abuse in alcoholics. Clin Pharmacol Ther 1982; 31:207.
106. Chan AWK. Effects of combined alcohol and benzodiazepine: a review. Drug Alcohol Depend 1984; 13:315.
107. DuPont RL. A practical approach to benzodiazepine discontinuation. J Psychiatr Res 1990; 24 (Suppl 2):81.
108. Cole JO, Chiarello RJ. The benzodiazepines as drugs of abuse. J Psychiatr Res 1990; 24 (Suppl 2):135.
109. Griffiths RR, Wolf B. Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. J Clin Psychopharmacol 1990; 10:237.
110. Kaminer Y, Modai I. Parenteral abuse of diazepam: a case report. Drug Alcohol Depend 1984; 14:63.
111. Magura S, Goldsmith D, Casriel C, et al. The validity of methadone clients' self-reported drug use. Int J Addict 1987; 22:727.
112. Weddington WA, Carney A. Alprazolam abuse during methadone maintenance therapy. JAMA 1987; 257: 3363.
113. Fraser A. Alprazolam abuse and methadone maintenance. JAMA 1987; 258:2061.
114. Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, et al. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:534.
115. Lavelle TL, Hammersley R, Forsyth A. The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. J Addict Dis 1991; 10:5.
116. Blair SD, Holcombe C, Coombes EN, et al. Leg ischaemia secondary to non-medical injection of temazepam. Lancet 1991; 338:1393.
117. Jenkinson DF, Pusey CD. Rhabdomyolysis and renal failure after intro-arterial temazepam. Nephrol Dial Transplant 1994: 9:1334.
118. Deighan CJ, Wong KM, McLaughlin KJ, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. Q J Med 2000; 93:29.
119. Rooney S, Kelly G, Bamford L, et al. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. Irish J Med Sci 1999; 168:36.
120. Salvaggio J, Jacob C, Schmitt C, et al. Abuse of flunitrazepam in opioid addicts. Ann Med Interne 2000; 151 (Suppl A):A6.
121. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. Addiction 2000; 95:1785.
122. Rome ES. It's a rave new world: rave culture and illicit drug use in the young. Cleveland Clin J Med 2001; 68:541.
123. Waltzman ML. Flunitrazepam: a review of "roofies." Pediatr Emerg Care 1999; 15:59.
124. Schwartz RH, Milteer R. Drug-facilitated sexual assault ("date rape"). South Med J 2000; 93:558.
125. Druid H, Holmgren P, Ahlner J. Flunitrazepam: an evaluation of use, abuse, and toxicity. Forensic Sci Int 2001; 122:136.
126. Greenblatt DJ, Allen MD, Noel BJ, Shader RI. Acute overdosage with benzodiazepine derivatives. Clin Pharmacol 1977; 21:497.
127. Vapaatalo H, Karppanen H. Combined toxicity of ethanol with chlorpromazine, diazepam, chlormethiazole, or pentobarbital in mice. Agents Actions 1969; 1:43.
128. Finkle BS, McClosky KL, Goodman LS. Diazepam and drug-associated deaths: a survey in the United States and Canada. JAMA 1979; 242:429.
129. Cate JC, Jatlow PI. Chlordiazepoxide overdose: interpretation of serum drug concentrations. Clin Toxicol 1973; 6:553.
130. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. Drug Safety 1991; 6:247.
131. Geller E, Crome P, Schaller MD, et al. Risks and benefits of therapy with flumazenil (Anexate) in mixed drug intoxications. Eur Neurol 1991; 31:241.

132. Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, et al. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. Drug Sol 1997; 17:181.
133. Howland MA. Flumazenil. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:1017.
133a.-Prinz PN, Vitiello MV, Raskind MA, Thorpy MJ. Geriatrics: sleep disorders and aging. N Engl J Med 1990; 323:520.
133b.-Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. Sensitivity to triazolam in the elderly. N Engl J Med 1991; 324:1691.
134. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. Ann Intern Med 1987; 107:169.
135. Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 2003; 348:42.
136. Hayes SL, Pablo G, Radomski T, Palmer RF. Ethanol and oral diazepam absorption. N Engl J Med 1977; 296:186.
137. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 1999; 47:850.
138. Lucki I, Rickels K, Geller AM. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. Psychopharmacology 1986; 88:426.
139. Juhl RP, Daugherty VM, Kroboth PD. Incidence of next-day anterograde amnesia caused by flurazepam hydrochloride and triazolam. J Clin Psychopharmacol 1984; 3:622.
140. Shader RI, Greenblatt DJ. Triazolam and anterograde amnesia: all is not well in the Z-zone. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:273.
141. Morris HH, Estes ML. Traveler's amnesia. Transient global amnesia secondary to triazolam. JAMA 1987; 258:945.
142. McNicholas LF, Martin WR, Cherian S. Physical dependence on diazepam and lorazepam in the dog. J Pharmacol Exp Ther 1983; 226:783.
143. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a review of the evidence. Drugs 1983; 25:385.
144. Ryan GP, Boisse NR. Experimental induction of benzodiazepine tolerance and physical dependence. J Pharmacol Exp Ther 1983; 226:100.
145. Lader M, File S. The biological basis of benzodiazepine dependence. Psychol Med 1987; 17:539.
146. Griffiths RR, Lamb RJ, Ator NA, et al. Relative abuse liability of triazolam: experimental assessment in animals and humans. Neurosci Biobehav Rev 1985; 9:133.
147. Kales A, Scharf MB, Kales JD, Soldatos CR. Rebound insomnia: a potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. JAMA 1979; 241:1692.
148. Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250:767.
149. Tyrer PJ, Seivewright N. Identification and management of benzodiazepine dependence. Postgrad Med J 1984; 60 (Suppl 2):41.
150. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N Engl J Med 1986; 315:854.
151. Nutt D. Benzodiazepine dependence in the clinic: reason for anxiety? Trends Pharmacol Sci 1986; 7:457.
152. Schmauss C, Apelt S, Emrich HM. Characterization of benzodiazepine withdrawal in high- and low-dose dependent psychiatric inpatients. Brain Res Bull 1987; 19:393.
153. Dickinson B, Rush PA, Radcliffe AB. Alprazolam use and dependence. A retrospective analysis of 30 cases of withdrawal. West J Med 1990; 152:604.
154. Committee on the Review of Medicines. Systematic review of the benzodiazepines. BMJ 1980; 1:910.
155. Einarson TR. Lorazepam withdrawal seizures. Lancet 1980; I:151.
156. Abernathy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Treatment of diazepam withdrawal syndrome with propranolol. Ann Intern Med 1981; 94:354.
157. Fialip J, Aumaitre O, Eschalier A, et al. Benzodiazepine withdrawal seizures. Analysis of 48 case reports. Clin Neuropharmacol 1987; 10:538.
158. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: an overview and implications for the treatment of anxiety. Am J Med 1988; 84:1041.
159. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Benzodiazepine discontinuation syndromes. J Psychiatr Res 1990; 24:73.
160. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, et al. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:527.
161. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. N Engl J Med 1987; 317:722.
162. Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. Am J Psychiatry 1986; 143:235.
163. Karch FE. Rage reaction associated with chlorazepate dipotassium. Ann Intern Med 1979; 91:62.
164. Fouilladieu J-L, D'Engert J, Conseiller C. Benzodiazepines. N Engl J Med 1984; 310:464.
165. Oswald I. Triazolam syndrome 10 years on. Lancet 1989; II:451.
166. Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, Kales JD. Adverse reactions to benzodiazepine hypnotics: spontaneous reporting system. Pharmacology 1987; 35:286.
167. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, et al. Next-day memory impairment with triazolam use. Lancet 1991; 337:827.
168. Gillin JC. The long and short of sleeping pills. N Engl J Med 1991; 324:1735.
169. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Triazolam in the elderly. N Engl J Med 1991; 325:1744.

170. Trappler B, Bezeredi T. Triazolam intoxication. Can Med Assoc J 1982; 126:893.
171. van der Kroef C. Reactions to triazolam. Lancet 1979; II: 526.
172. Gabe J. Benzodiazepines as a social problem: the case of Halcion. Subst Use Misuse 2001; 36:1233.
173. Hendrickson RG, Morocco AP, Greenberg MI. Acute dystonic reactions to "Street Xanax." N Engl J Med 2002; 346:1753.
173a.-Leonard MK, Pox CP, Stephens DS. Abiotrophia species bacteremia and a mycotic aneurysm in an intravenous drug abuser. N Engl J Med 2001; 344:233.
174. Brooker AE, Wiens AN, Wiens DA. Impaired brain functions due to diazepam and meprobamate abuse in a 53-year-old male. J Nerv Ment Dis 1984; 142:498.
175. Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. Psychol Med 1988; 18:365.
176. Bergman H, Borg S, Engelbrektson K, et al. Dependence on sedative-hypnotics: neuropsychological impairment, field dependence and clinical course in a 5-year follow-up study. Br J Addict 1989; 84:547.
176a.-Rummans TA, Davis LJ, Morse RM, et al. Learning and memory impairment in older, detoxified, benzodiazepine-dependent patients. Mayo Clin Proc 1993; 68:731.
176b.-Rickels K, Lucki I, Schweizer E, et al. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during and after benzodiazepine discontinuation. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:107.
176c.-Vignola A, Lamoureux C, Bastian CH, et al. Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. J Gerontol Psychol Sci 2000; 55B:54.
176d.-McAndrews MP, Weiss RT, Sandor P: Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18:51.
177. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. Lancet 1987; I:108.
178. Bitran D, Primus RJ, Kellogg CK. Gestational exposure to diazepam increases sensitivity to convulsants that act at the GABA/benzodiazepine receptor complex. Eur J Pharmacol 1991; 196:223.
179. Lemere F. Habit-forming properties of meprobamate. Arch Neurol Psychiatry 1956; 76:205.
180. Brouschek R, Feuerlein M. Valamin als Suchtmittel. Nervenarzt 1956; 27:115.
181. Battegay R. Sucht nach Abusus von Doriden. Praxis 1957; 46:991.
182. Cahn CH. Intoxication to ethchlorvynol (Placidyl). Can Med Assoc J 1959; 81:733.
183. Jensen GR. Addiction to "Noludar." N Z Med J 1960; 59:431.
184. Tengblad K-F. Heminevrin-enformani. Lahartidingen 1961; 58:1936.
185. Ewart RBL, Priest RG. Methaqualone addiction and delirium tremens. BMJ 1967; III:92.
186. Gillin JC, Byerley WF. The diagnosis and management of insomnia. N Engl J Med 1990; 322:239.
187. Falco M. Methaqualone misuse: foreign experience and United States drug control policy. Int J Addict 1976; 11:597.
188. Fishburne PM, Abelson HI, Cisin I. National Survey on Drug Abuse: main findings: 1979. Washington, DC: DHHS Publication No. (ADM) 80-976, 1980.
189. Inaba DS, Gay GR, Newmeyer JA, Whitehead C. Methaqualone abuse. "Luding out." JAMA 1973; 224:1505.
190. Sanderson JH, Cowdell RH, Higgins G. Fatal poisoning with methaqualone and diphenhydramine. Lancet 1966; II:803.
191. Wallace MR, Allen E. Recovery after massive overdose of diphenhydramine and methaqualone. Lancet 1968; II:1247.
192. Gerald MC, Schwirian PM. Non-medical use of methaqualone. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:627.
193. Pascarelli EF. Methaqualone abuse, the quiet epidemic. JAMA 1973; 224:1512.
194. Abboud RT, Freedman MT, Rogers RM, Daniele RP. Methaqualone with muscular hyperactivity necessitating the use of curare. Chest 1974; 65:204.
195. Marks P. Methaqualone and peripheral neuropathy. Practitioner 1974; 212:721.
196. Hoaken PCS. Adverse effects of methaqualone. Can Med Assoc J 1975; 112:685.
197. Anon. Methaqualone abuse implicated in injuries and death nationwide. JAMA 1981; 246:813.
198. Wetli CV. Changing patterns of methaqualone abuse. JAMA 1983; 249:621.
199. Coleman JR, Barone JA. Abuse potential of methaqualone–diphenhydramine combination. Am J Hosp Pharm 1981; 38:160.
200. O'Malley PM, Bachman JG, Johnson LD. Period, age, and cohort effects on substance use among young Americans: a decade of change, 1976-86. Am J Public Health 1988; 78:1315.
201. Mayer JF, Schreiner GE, Westervelt FB. Acute glutethimide intoxication. Am J Med 1962; 33:70.
202. Caplan JL. Recovery in severe glutethimide poisoning. Postgrad Med J 1967; 43:611.
203. Myers RR, Stockard JJ. Neurologic and electroencephalographic correlates in glutethimide intoxication. Clin Pharmacol Ther 1975; 17:212.
204. Hansen AR, Kennedy KA, Ambre JJ, Fischer LJ. Glutethimide poisoning. N Engl J Med 1975; 292:250.
205. Brown DG, Hammill JF. Glutethimide poisoning: unilateral pupillary abnormalities. N Engl J Med 1971; 285:806.
206. Feuer E, French J. Descriptive epidemiology of mortality in New Jersey due to combinations of codeine and glutethimide. Am J Epidemiol 1984; 119:202.
207. Bender FH, Cooper JV, Dreyfus R. Fatalities associated with an acute overdose of glutethimide (Doriden) and codeine. Vet Hum Toxicol 1988; 30:332.
208. Lingl FA. Irreversible effects of glutethimide addiction. Am J Psychiatry 1966; 123:349.

209. Nover R. Persistent neuropathy following chronic use of glutethimide. Clin Pharmacol Ther 1967; 8:283.
210. Haas DC, Marassigan A. Neurological effects of glute-thimide. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1968; 31:561.
211. Ober RP, Hennessy JF, Hellman RM. Severe hypocalcemia associated with chronic glutethimide addiction. A case report. Am J Psychiatry 1981; 138:1239.
212. Westervelt FB. Ethchlorvynol (Placidyl) intoxication. Ann Intern Med 1966; 64:1229.
213. Teehan BP, Maher JF, Carey JJH, et al. Acute ethchlorvynol (Placidyl) intoxication. Ann Intern Med 1970; 72:875.
214. Ogilvie RI, Douglas DE, Lochead JR, et al. Ethchlorvynol (Placidyl) intoxication and its treatment by hemodialysis. Can Med Assoc J 1966; 95:954.
215. Klock JC. Hemolysis and pancytopenia in ethchlor-vynol overdose. Ann Intern Med 1974; 81:131.
216. Hyde JS, Lawrence GI, Moles JB. Ethchlorvynol intoxication: successful treatment by exchange transfusion and peritoneal dialysis. Clin Pediatr 1968; 4:739.
217. Tozer TN, Witt LD, Gee L, et al. Evaluation of hemodialysis for ethchlorvynol (Placidyl) overdose. Am J Hosp Pharm 1974; 31:986.
218. Lynn RI, Honig CL, Jatlow PI, Kliger AS. Resin hemoperfusion for treatment of ethchlorvynol overdose. Ann Intern Med 1979; 91:549.
219. Essig CF, Ainslie JD. Addiction to meprobamate. JAMA 1957; 164:1382.
220. Haizlip TM, Ewing JA. Meprobamate habituation: a controlled clinical study. N Engl J Med 1958; 258:1181.
221. Roache JD, Griffiths RR. Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability. J Pharmacol Exp Ther 1987; 243:978.
222. Kintz P, Tracqui A, Mangin P, Lugnier AA. Fatal meprobamate self-poisoning. Am J Forens Med Pathol 1988; 9:139.
223. Maddock RK, Bloomer HA. Meprobamate overdosage, evaluation of its severity and methods of treatment. JAMA 1967; 201:999.
224. Jenis EH, Payne RJ, Goldbaum LR. Acute meprobamate poisoning. A fatal case following a lucid interval. JAMA 1969; 207:361.
225. Hoy WE, Rivero A, Marin MG, Rieders F. Resin hemoperfusion for treatment of a massive meprobamate overdose. Ann Intern Med 1980; 93:455.
226. Jacobsen D, Wiik-Larson E, Saltvedt E, Bredesen JE. Meprobamate kinetics during and after terminated hemoperfusion in acute intoxications. Clin Toxicol 1987; 25:317.
227. Hayward JN, Boshell BR. Paraldehyde intoxication with metabolic acidosis. Am J Med 1957; 23:965.
228. Kunze U. Chronic bromide intoxication with a severe neurological deficit. J Neurol 1976; 213:149.
229. Trump DL, Hochberg MC. Bromide intoxication. Johns Hopkins Med J 1976; 138:119.
230. Palatucci DM. Paradoxical levels in bromide intoxication. Neurology 1978; 28:1189.
231. Wolf B, Guarino JJ, Preston KL, Griffiths RR. Abuse liability of diphenhydramine in sedative abusers. In: Harris L, ed. Problems of Drug Dependence 1989. Rockville, MD: NIDA Res Monogr 1990; 95:486.
232. Traber J, Glaser T. 5-$HT_{1A}$ receptor-related anxiolytics. Trends Pharmacol Sci 1987; 8:432.
233. Smiley A, Moskowitz H. Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control. Am J Med 1986; 80:22.
234. Taylor DP, Moon SL. Buspirone and related compounds as alternative anxiolytics. Neuropeptides 1991; 19 (Suppl):15.
235. File SE. The search for novel anxiolytics. Trends Neurosci 1987; 10:461.
236. Griffith JD, Jasinski DR, Casten GP, McKinney GR. Investigation of the abuse liability of buspirone in alcohol-dependent subjects. Am J Med 1986; 80:30.
237. Schnabel T. Evaluation of the safety and side-effects of antianxiety agents. Am J Med 1987; 82:7.
238. Lader M. Assessing the potential for buspirone dependence or abuse and effects of its withdrawal.Am J Med 1987; 82:20.
239. Boylan K. Persistent dystonia associated with buspirone. Neurology 1990; 40:1904.
240. Markowitz JS, Brewerton TD. Zolpidem-induced psychosis. Ann Clin Psychiatry 1996; 8:89.
241. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, et al. Tolerance and withdrawal with zolpidem. Lancet 1993; 342:374.
242. Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. Ann Pharmacol 2001; 35:1562.
242a.-Morselli PL. Zolpidem side-effects. Lancet 1993; 342:868.
242b.-Toner LC, Tsambras BM, Catalano G, et al. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. Clin Neuropharmacol 2000; 23:54.
243. Barrero-Hernandez FJ, Ruiz-Veguilla M, Lopez-Lopez MI, et al. Epileptic seizures as a sign of abstinence from chronic consumption of zolpidem. Revist Neurol 2002; 34:1.
244. Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal; review and case report. Clin Neuropharmacol 2000; 23:281.
245. Vartzopoulos D, Bozikas V, Phocas C, et al. Dependence on zolpidem in high dose. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15:181.
246. Goder R, Treskov V, Burmester J, et al. Zolpidem: the risk of tolerance and dependence according to case reports, systematic studies and recent molecular biological data. Fortschr Neurol Psychiatr 2001; 69:592.
247. Golden SA, Vagnoni C. Zolpidem dependence and prescription fraud. Am J Addict 2000; 9:96.
248. Correas Lauffer J, Braquehais Conesa D, Barbado Del Cura E, et al. Abuse, tolerance and dependence of zolpidem: three case reports. Acta Espanol Psiquiatr 2002; 30:259.

249. Soyka M, Bottlender R, Möller H-J. Epidemiological evidence for a low abuse potential of zolpidem. Pharmacopsychiatry 2000; 33:138.
250. Madrak LN, Rosenberg M. Zolpidem abuse. Am J Psychiatry 2001; 158:1330.
251. Kahlert I, Brune M. A case of primary zoplicone dependence. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126:653.
252. Isreal AG, Kramer JA. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia. Ann Pharmacol 2002; 36:852.
253. Ator NA. Zaleplon and triazolam: drug discrimination, plasma levels, and self-administration in baboons. Drug Alcohol Dep 2000; 61:58.
253a.-Horvath EJ, Horvath K, Hámori T, et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. Prog Neurobiol 2000; 60:309.
254. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. J Pharm Pharmacol 1999; 51:505.
255. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al. Criticalevaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiatry 2000; 33:47.
256. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. Ann Emerg Med 1998; 31:729.
257. Ito Y, Ishige K, Zaitsu E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid increases intracellular $Ca^{2+}$ concentration and nuclear cyclic-AMP-responsive element- and activator protein 1 DNA-binding activities through $GABA_B$ receptor in cultured cerebellar granule cells. J Neurochem 1995; 65:75.
258. Tunnicliff G. Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB)—a neuroactive drug with abuse potential. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35:581.
259. Maitre M, Andriamampandry C, Kemmel V, et al. Gamma-hydroxybutyric acid as a signaling molecule in brain. Alcohol 2000; 20:277.
260. Bradsher K. 3 guilty of manslaughter in slipping drug to girl. NY Times, March 15, 2000.
261. Moncini M, Masini E, Gambassi F, et al. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. Alcohol 2000; 20:285.
262. Zvosec D, Smith SW, McCutcheon JR, et al. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. N Engl J Med 2001; 344:87.
263. Shannon M, Ruand L. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol: a case report and review of the literature. Pediatr Emerg Care 2000; 16:435.
264. Fattore L, Martellotta MC, Cossu G, et al. Gamma-hydroxybutyric acid: an evaluation of its rewarding properties in rats and mice. Alcohol 2000; 20:247.
265. Schneidereit T, Burkhart K, Donovan JW, et al. Butanediol toxicity delayed by preingestion of ethanol. Int J Med Toxicol 2000; 3:1.
266. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. Ann Emerg Med 1998; 31:723.
267. Anon. Acute reactions to drugs of abuse. Med Lett 2002; 44:21.
267a.-Case Records of the Massachusetts General Hospital: a 21-year-old man with sudden alteration of mental status. N Engl J Med 2003; 349:1267.
268. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, et al. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. Ann Emerg Med 1998; 31:716.
268a.-Quang LS, Desai MC, Kraner JC, et al. Enzyme and receptor antagonists for preventing toxicity from the gamma-hydroxybutyric acid precursor 1,4-butanediol in CD-1 mice. Ann N Y Acad Sci 2002; 965:1.
269. Kohrs FP, Porter WH. Gamma-hydroxybutyrateintoxication and overdose. Ann Emerg Med 1999; 33:475.
270. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, et al. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. Addiction 1997; 92:82.
271. Dyer JE, Roth B, Huma BA. GHB withdrawal syndrome: eight cases. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:650.
272. Bowles TM, Sommi RW, Amiri M. Successful management of prolonged gamma-hydroxybutyrate and alcohol withdrawal. Pharmacotherapy 2001; 21:254.
273. Greene T, Dougherty T, Rodi A. Gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal presenting as acute psychosis. J Toxicol 1999; 37:651.
273a.Mycyk MB, Wilemon C, Aks SE. Two cases of withdrawal from 1,4-butanediol use. Ann Emerg Med 2001; 38:345.
274. Friedman J, Westlake R, Furman M. "Grievous bodily harm": gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke–Korsakoff syndrome. Neurology 1996; 46:469.
275. Gallimberti L, Gentile N, Cibin M, et al: Gamma-hydroxybutyric acid for the treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1989; 2:787.
276. Priori A, Bertolasi L, Pesenti A, et al: Gamma-hydroxybutyric acid for alcohol-sensitive myoclonus with dystonia. Neurology 2000; 54:1706.

Chapitre 7

# Cannabis

*"Ceci vous sera défalqué sur votre portion de paradis", me dit-il en me tendant la dose qui me revenait.*
Théophile Gautier

*La cucaracha, la cucaracha*
*Ya no puede caminar*
*Porque no tiene, porque no tiene*
*Marijuana que fumar.*
Chant révolutionnaire de Pancho Villa

*Mec, ils peuvent dire ce qu'ils veulent sur nous, les vipères, mais t'as qu'à les voir ces ivrognes avec leur bon vieil alcool... qui débarquent en ville complètement bourrés, en faisant les pires conneries et qui se vident les tripes devant l'entrée des immeubles. Y a jamais personne qui se retrouve dans un état pareil après avoir pris de la bonne herbe.*
Mezz Mezzrow

*S'ils veulent réellement que les gens arrêtent de fumer de l'herbe, ils n'ont qu'à légaliser le cannabis médical. Avec le système de santé que nous avons dans ce pays, personne n'arriverait à en obtenir.*
Marlon Edwards

Le cannabis est une substance dérivée du chanvre, *Cannabis sativa*. La résine qui recouvre les fleurs et les feuilles de la plante femelle contient les principes actifs. Les préparations qui sont élaborées principalement à partir de cette résine – appelée *haschisch* au Moyen Orient et *charas* en Inde – sont beaucoup plus puissantes que le cannabis, qui est composé des sommités fleuries ou de la plante entière et qui est appelé *bhang*, *kif*, *dagga* (faible quantité de résine) et *ghanja* (grande quantité de résine) [1,2]. La résine protège la plante de la chaleur et de la sécheresse, et elle est plus abondante sur les plantes qui poussent sous des climats tropicaux ; c'est pour cette raison que le cannabis d'Amérique latine ou d'Asie du Sud-Est est souvent plus puissant que le cannabis cultivé sur le continent nord-américain. Sa puissance diminue avec le vieillissement de la plante. Parmi les nombreux composés cannabinoïdes (les cannabinols) du cannabis, on trouve plusieurs isomères du tétrahydrocannabinol (THC), dont le δ-9-THC est le principal agent psychoactif (figure 7.1). Le δ-8-THC a des effets semblables, mais il est présent en quantités infinitésimales. Le cannabinol et le cannabidiol sont des anticonvulsivants, mais le cannabinol n'est que légèrement psychoactif, et le cannabidiol n'a aucun effet psychoactif. Le 9-β-hydroxyhexahydrocannabinol est un puissant analgésique, et l'acide cannabidiolique


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

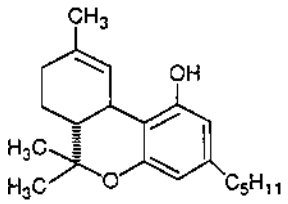



**Figure 7.1.** Tétrahydrocannabinol.

possède des propriétés sédatives et antimicrobiennes. Les métabolites 11-hydroxy du δ-9-THC et du δ-8-THC sont tout autant psychoactifs que les composés dont ils proviennent [3].

## Pharmacologie et études chez l'animal

### Effets aigus chez l'animal

Les cannabinoïdes psychoactifs, comme l'illustre l'exemple du δ-9-THC, ont des effets uniques chez l'animal. Chez la souris, des doses faibles produisent simultanément une dépression et une stimulation appelées « effet pop-corn » [1,2]. Les animaux semblent être sédatés jusqu'à ce qu'une des souris soit stimulée et se lance dans des sauts provoqués par une hyperréflexie ; en tombant sur une autre souris, celle-ci est stimulée et se met à sauter à son tour ; la réaction en chaîne qui s'ensuit rappelle la cuisson du pop-corn. Des doses plus élevées de δ-9-THC entraînent une sédation plus caractéristique, comme c'est également le cas avec des doses faibles ou élevées de cannabinoïdes non psychoactifs. Cependant, à la différence des barbituriques et de l'éthanol, les cannabinoïdes ne peuvent provoquer l'anesthésie, même à forte dose [2]. Chez les rongeurs, l'effet stimulateur du δ-9-THC s'accompagne d'agressivité (une observation qui ne s'applique pas à l'être humain).

Chez les animaux, le δ-9-THC peut être proconvulsivant à faibles doses avec apparition d'une tolérance envers ses effets anticonvulsivants, un phénomène qui pourrait refléter une association de ses effets stimulateurs et sédatifs. En revanche, le cannabidiol a une action convulsivante à faibles et à fortes doses [1,2,4]. Les effets pro- et anticonvulsivants des cannabinoïdes varient en fonction de l'espèce, du modèle de crise convulsive et de la voie d'administration [5-8]. Chez des poulets, le δ-9-THC a évité le déclenchement de crises convulsives induites par photostimulation mais pas de celles induites par le pentylènetétrazol [9]. Chez la souris, le δ-9-THC s'est révélé anticonvulsivant pour les crises convulsives induites par des chocs électriques et proconvulsivant pour les crises induites par le pentylènetétrazol et la strychnine [10]. Chez le chat, le δ-9-THC a évité les crises convulsives par embrasement (*kindling*) de l'amygdale lorsqu'il a été administré précocement, mais pas après la survenue des convulsions [11]. Chez le babouin, le δ-9-THC a bloqué des crises convulsives déclenchées par embrasement de l'amygdale mais pas les crises induites par photostimulation [12]. Chez des gerbilles sensibles aux crises convulsives, le δ-9-THC était anticonvulsivant [13]. Une souche unique de lapins néo-zélandais est sensible aux crises convulsives induites par les cannabinoïdes psychoactifs à des doses équivalentes à celles consommées par l'être humain, et un traitement au cannabidiol bloque ces crises convulsives [14,15]. Des études sur les réponses évoquées corticales transcalleuses de rats et sur les réflexes monosynaptiques spinaux de chats ont montré que des doses faibles de δ-9-THC augmentaient la transmission synaptique, tandis que des doses plus élevées de δ-9-THC et du cannabidiol à toutes doses n'entraînaient qu'une dépression [16]. Chez le rat, le cannabidiol était anticonvulsivant sur des crises convulsives généralisées, audiogènes ou induites par électrochocs, et augmentait le pouvoir anticonvulsivant de la phénytoïne (bien qu'il antagonise celui de l'éthosuximide, du clonazépam et de la triméthadione) [17]. Malgré l'efficacité du cannabidiol et de la phénytoïne contre des types de crise convulsive similaires, les études électrophysiologiques indiquent qu'ils auraient des mécanismes d'action différents [18].

Chez certains modèles animaux, le δ-9-THC et d'autres cannabinoïdes psychoactifs

se sont avérés être des analgésiques aussi puissants que la morphine. D'autres chercheurs ne sont pas parvenus à trouver une efficacité analgésique comparable. L'analgésie induite par les cannabinoïdes, tout comme ses effets sur les crises convulsives, dépend de l'agent utilisé, de l'espèce, du modèle de douleur et de la voie d'administration [4,19].

## Pharmacologie des cannabinoïdes

### Récepteurs et ligands

Un essai comportemental chez la souris a montré de façon fiable la corrélation entre un ensemble de quatre signes – réduction de la mobilité, catalepsie, analgésie et diminution de la température corporelle – et l'activité psychique des cannabinoïdes chez l'être humain [20]. Le δ-9-THC, le cannabinoïde ayant l'activité psychoactive principale dans le cannabis, a été isolé en 1964 et il est apparu qu'il réduisait les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans des cultures de neurones. Cette observation a permis l'identification de récepteurs cannabinoïdes stéréospécifiques, couplés à la protéine G et composés de sept domaines transmembranaires avec une extrémité N extracellulaire et une extrémité C intracellulaire [21,22]. On connaît deux récepteurs cannabinoïdes, les récepteurs $CB_1$ exprimés par les neurones des systèmes nerveux périphérique et central et les récepteurs $CB_2$ exprimés par des cellules du système immunitaire [22a]. Les récepteurs cannabinoïdes se retrouvent dans toutes les études portant sur des vertébrés ; chez le rat et l'être humain, ils affichent une conservation de la séquence de 97,3 % [23]. Chez l'être humain, le gène du récepteur $CB_1$ se trouve sur le bras court du chromosome 6. On ne trouve pas de récepteurs cannabinoïdes chez *Drosophila* ni chez *Caenorhabditis elegans* [24].

Dans les années quatre-vingt-dix, deux ligands cannabinoïdes endogènes (« endocannabinoïdes ») ont été identifiés dans le cerveau des mammifères : l'arachidonyléthanolamide (connu sous le nom d'« anandamide », du mot sanskrit *ananda* signifiant « béatitude ») et le 2-arachodinylglycérol (2-AG) [25]. Ces ligands se lient aux récepteurs $CB_1$ et $CB_2$. Un troisième ligand, appelé « noladin », est présent exclusivement dans le cerveau et se lie uniquement aux récepteurs $CB_1$ [26]. L'oléamide, un lipide qui se trouve dans le liquide céphalorachidien des chats privés de sommeil, se lie aux récepteurs $CB_1$ et $CB_2$ et induit le sommeil, supprime les réponses immunitaires, facilite l'extinction de la mémoire, abaisse la température corporelle et réduit la perception de la douleur ; il n'a toutefois aucun effet sur la locomotion, qui est un marqueur de renforcement [27]. Plusieurs agonistes et antagonistes de synthèse des récepteurs $CB_1$ et $CB_2$ ont été élaborés. Des études portant sur ces agents et réalisées chez des souris KO indiquent l'existence d'un ou plusieurs récepteurs non $CB_1$/non $CB_2$, mais la grande majorité des récepteurs sont $CB_1$ ou $CB_2$, avec une répartition variable des récepteurs $CB_1$ dans différentes régions du système nerveux central (SNC) [28-30].

Les récepteurs $CB_1$ sont situés au niveau des axones et des terminaisons présynaptiques de tous les neurones sur lesquels ils sont exprimés. Ils entraînent l'inhibition de la libération des transmetteurs (glutamate, acide γ-aminobutyrique [GABA], acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine) en réduisant la durée des potentiels d'action présynaptiques [22,31,32]. Le mécanisme qui est mis en jeu est double. Tout d'abord, la réduction couplée à la protéine G de l'AMPc provoque la diminution de la phosphorylation des canaux potassiques par la protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMPc, entraînant l'activation de ces canaux et l'augmentation des courants potassiques de rectification [33,34]. Ensuite, par le biais d'un mécanisme non médié par l'AMPc, une inhibition directe médiée par la protéine G des protéines des canaux calciques entraîne une diminution des courants calciques [28]. Bien que la quantité de 2-AG dans le cerveau soit 200 fois supérieure à celle de l'anandamide, seul ce dernier semble participer au signalement intercellulaire ; le 2-AG pourrait intervenir dans le signalement intracellulaire.

Contrairement à d'autres neurotransmetteurs, l'anandamide n'est pas stocké dans des vésicules, mais synthétisé à partir d'un précurseur phospholipidique (*N*-arachidoylyl-

phosphatidyléthanolamine [NAPE]) situé dans la double couche lipidique de la membrane neuronale. La dépolarisation de la membrane conduit à une accumulation de calcium, qui à son tour provoque la dégradation hydrolytique de la NAPE par la phospholipase D (PLD) pour produire l'anandamide. Le 2-AG est formé selon un mécanisme similaire. L'anandamide fonctionne comme un messager synaptique rétrograde [28,35-38]. Synthétisé au sein des membranes postsynaptiques des neurones dépolarisés, il se diffuse dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs présynaptiques $CB_1$, qu'il active. Les effets couplés à la protéine G sur les courants potassiques et calciques entraînent l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs à partir des terminaisons présynaptiques. L'inhibition des neurotransmetteurs inhibiteurs est nommée *suppression de l'inhibition par dépolarisation* (*depolarization-induced suppression of inhibition* [DSI]). L'inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitateurs est appelée *suppression de l'excitation par dépolarisation* (*depolarization-induced suppression of excitation* [DES]). Ces deux phénomènes persistent pendant plusieurs dizaines de secondes [22]. L'anandamide se sépare ensuite des récepteurs $CB_1$ puis subit une hydrolysation intracellulaire par l'hydrolase des amides d'acides gras (*fatty acid amide hydroxylase* [FAAH]) après sa recapture dans le neurone postsynaptique. Le produit de cette hydrolyse – l'acide arachidonique – est ensuite réintégré dans les lipides de la membrane [39].

En plus de leurs actions sur les canaux potassiques et calciques, les agonistes des récepteurs $CB_1$, par le biais des protéines G, stimulent la production de protéine kinase activée par un mitogène (*mitogen activated protein* [MAP]) et, indépendamment des protéines G, stimulent la synthèse du céramide, un second messager lipidique. Par l'intermédiaire de la MAP kinase, les cannabinoïdes pourraient jouer un rôle dans le neurodéveloppement [40]. Ils pourraient induire l'apoptose via le céramide [24,32,41,42]. Les cannabinoïdes induisent l'apoptose de cultures de cellules gliales et la régression de gliomes malins in vivo [43]. Le δ-9-THC a induit une apoptose dans des coupes d'hippocampe et des cultures de neurones, ce qui indiquerait que ses effets délétères sur la mémoire pourraient être le résultat d'une neurotoxicité ainsi que d'une diminution de la potentialisation à long terme [44] (voir plus bas).

L'administration de l'antagoniste du récepteur $CB_1$ à des souris a provoqué un arrêt de la croissance et la mort en quelques jours [45]. Des souris KO dépourvues de récepteurs $CB_1$ sont toutefois restées viables [46].

## Rôle fonctionnel des endocannabinoïdes

La relative abondance de récepteurs $CB_1$ dans différentes régions cérébrales implique que les endocannabinoïdes interviennent dans plusieurs activités du système nerveux. Les récepteurs $CB_1$ sont très présents au sein du système olfactif, et bien que le cannabis ne semble pas modifier l'olfaction chez l'être humain, les endocannabinoïdes pourraient avoir leur importance au niveau de l'olfaction chez des animaux dits « inférieurs », tels que les rongeurs [20].

Dans l'hippocampe, les récepteurs $CB_1$ sont nombreux en position présynaptique sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques. L'inhibition de la libération de glutamate inhibe l'induction de la potentialisation à long terme (PLT) et de la dépression à long terme (DLT), avec des troubles de la mémoire ; cet effet semble supplanter une inhibition similaire de la libération de GABA [20,47,48]. Les souris KO (*knock-out*) dépourvues de récepteurs $CB_1$ présentent une élévation de la PLT et une amélioration de la mémoire [49,50]. Ces souris présentent également des altérations de l'extinction de la mémoire (c'est-à-dire l'oubli normal), et de l'élimination active d'associations acquises, dont l'absence pourrait simuler un effet d'acquisition/consolidation mnésique [51,52] (les études ne sont cependant pas totalement d'accord sur ce point : dans certaines, le rimonabant [SR141716A], un antagoniste du récepteur $CB_1$, n'a eu aucun effet sur la PLT ou l'apprentissage) [22].

Dans le striatum, la grande quantité de récepteurs $CB_1$ sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques explique sans doute

les effets complexes exercés par les cannabinoïdes sur les mouvements – tels que la diminution de l'activité locomotrice, qui est suivie à fortes doses par la catalepsie [53]. L'anandamide est libéré dans le striatum par l'activation des récepteurs dopaminergiques de type $D_2$ [54]. Dans le cervelet, les récepteurs $CB_1$ sont situés sur les terminaisons des fibres parallèles glutamatergiques et les terminaisons des cellules GABAergiques en corbeille, qui font synapses sur les cellules de Purkinje [55]. Dans le cortex cérébral, on les trouve en particulier sur les neurones GABAergiques dans les couches II, III, V et VI [22]. Dans le cadre des effets analgésiques des cannabinoïdes, une donnée est importante : les récepteurs $CB_1$ sont prédominants dans la substance grise périaqueducale (SGPA) mésencéphalique, le bulbe rostral ventrolatéral, la corne dorsale de la moelle épinière et les ganglions de la racine dorsale [56]. Les récepteurs $CB_2$ situés sur les mastocytes, qui libèrent des médiateurs inflammatoires activant les neurones nociceptifs, pourraient également intervenir dans l'analgésie, et chez la souris, les agonistes des récepteurs $CB_1$ et $CB_2$ ont des effets analgésiques périphériques additifs. Sans l'administration d'un agoniste, les antagonistes des récepteurs $CB_1$ et $CB_2$ produisent une hyperalgésie, indiquant une possible libération tonique d'agonistes $CB_1$ et $CB_2$ [57,58]. Dans l'hypothalamus, les endocannabinoïdes interagissent avec la leptine, un peptide anorexigène, et le neuropeptide Y, un peptide orexigène, pour réguler la prise alimentaire [59].

Les effets antiémétiques des cannabinoïdes sont probablement liés à l'abondance des récepteurs $CB_1$ dans l'area postrema, le noyau du faisceau solitaire et le noyau dorsal du nerf vague [60]. Ces récepteurs sont également présents sur les terminaisons nerveuses végétatives périphériques, et sont sans doute liés à la bradycardie et à l'hypotension associées aux cannabinoïdes [61].

Chez de nombreux modèles animaux – par exemple, la mort de cultures de neurones hippocampiques de rat induite par le glutamate, les lésions ischémiques chez le rat, les blessures fermées à la tête chez le rat – les cannabinoïdes sont neuroprotecteurs, mais on ignore encore si l'effet est médié par le récepteur $CB_1$ [62]. Dans certains cas, il est bloqué par les antagonistes des récepteurs $CB_1$, mais pas dans d'autres cas. Le δ-9-THC, un agoniste psychoactif du récepteur $CB_1$, est neuroprotecteur [62a]. C'est également le cas du cannabidiol, un cannabinoïde non psychoactif présent dans le cannabis, et du HU-211, une drogue de synthèse ayant une structure cannabinoïde ; aucun d'entre eux ne se lie aux récepteurs $CB_1$. Suite à un traumatisme crânien, les taux de 2-AG dans le cerveau des souris augmentent, tandis que chez le rat, ce sont les taux d'anandamide [62b]. Les mécanismes neuroprotecteurs envisagés sont un antagonisme du *N*-méthyl-D-aspartate, une diminution des taux de facteur de nécrose tumorale α (TNFα) et des propriétés antioxydantes [26,62b,62c].

En revanche, certains investigateurs décrivent une *augmentation* de l'excitotoxicité chez les animaux qui reçoivent des agonistes des $CB_1$, avec une diminution des lésions lorsque les récepteurs $CB_1$ sont bloqués [62d,62e]. L'une des explications possibles de ce phénomène est le rôle protecteur des cannabinoïdes (y compris des endocannabinoïdes) lorsqu'ils bloquent la libération de glutamate, et les lésions qu'ils provoquent lorsqu'ils bloquent la libération de GABA [22a]. Un autre facteur contribuant pourrait être l'existence d'actions locales spécifiques qui varient selon les régions du cerveau concernées [62c].

Par leurs effets sur l'hypothalamus, les agonistes cannabinoïdergiques augmentent les taux sanguins d'hormone adrénocorticotrophique, d'hormone folliculostimulante, d'hormone de croissance, de prolactine et de thyrotrophine. Une hypothermie survient consécutivement aux actions exercées sur l'hypothalamus et sur la partie caudale du tronc cérébral [63].

Chez le rat, les récepteurs cannabinoïdes et les ligands se forment précocement au cours de l'embryogenèse. La répartition des récepteurs $CB_1$ au début de la vie fœtale – par exemple, dans les axones en développement de la substance blanche – est très différente de leur répartition pendant la vie adulte, ce qui semble indiquer que le système cannabinoïde

jouerait un rôle dans le développement du cerveau [64]. Les agonistes des $CB_1$ ont induit la migration de cellules rénales de l'embryon humain transfectées avec le gène du récepteur $CB_1$, et l'effet a été bloqué par les inhibiteurs des récepteurs $CB_1$ ou de la MAP kinase [65].

## Renforcement, tolérance et dépendance

Depuis plusieurs années, une controverse anime les spécialistes qui cherchent à déterminer si les cannabinoïdes sont renforçants chez l'animal. Les animaux ne s'autoadministrent pas d'emblée les cannabinoïdes, et les propriétés physiques des drogues – qui sont caoutchouteuses et insolubles dans l'eau – ne facilitent pas l'élaboration de préparations injectables (c'est probablement pour cette raison qu'elles sont très rarement injectées par les toxicomanes). L'utilisation de cannabinoïdes de synthèse dans les configurations expérimentales classiques (par exemple, discrimination des drogues, préférence de place conditionnée (PPC), autostimulation intracrânienne, autoadministration intraveineuse ; voir le chapitre 2) a montré que les cannabinoïdes sont à la fois renforçants et capables d'entraîner une dépendance physique [66].

Dans les études de discrimination des drogues, les substances non cannabinoïdes ne se substituent pas au δ-9-THC (à l'exception de la substitution partielle par le diazépam, suggérant une intervention du GABA [67]). La substitution d'un cannabinoïde par un autre est bloquée par l'antagoniste SR141716A du récepteur $CB_1$. Il est intéressant de noter que le δ-9-THC ne se substitue pas entièrement à l'anandamide [68].

Dans les études de PPC, des doses élevées de δ-9-THC et d'autres cannabinoïdes produisent une aversion. Des doses faibles produisent une aversion chez les animaux naïfs et une PPC chez des animaux ayant déjà été exposés aux substances étudiées [69]. L'aversion dépend des récepteurs $CB_1$ et de la transmission par la dynorphine endogène. Quant à la PPC, elle nécessite des récepteurs opiacés μ [70]. Elle dépend également de l'activation du récepteur $CB_1$ sur la voie MAP kinase [71]. A contrario, le rimonabant, un antagoniste du récepteur $CB_1$, bloque la PPC pour la morphine [66].

De faibles doses de THC abaissent le seuil d'autostimulation intracrânienne (*intracranial self-stimulation* [ICSS]). Le blocage des récepteurs $CB_1$ et la naloxone réduisent chacun cet effet [72].

Le fait que les rongeurs soient peu enclins à s'autoadministrer le δ-9-THC a été utilisé de manière polémique par ceux qui pensent que le cannabis est moins addictif que d'autres drogues récréatives. Toutefois, le singe s'autoadministre le δ-9-THC, un effet bloqué par l'antagonisme envers le récepteur $CB_1$ [73], et le rat s'autoadministre les agonistes de synthèse du récepteur $CB_1$ que sont le HU-210, le CP55940 et le WIN55212-2 [74,75,75a,75b]. Le δ-9-THC est plus facilement autoadministré d'emblée par des animaux s'étant auparavant autoadministré d'autres drogues, indiquant un effet de sensibilisation [75a]. La naloxone bloque l'autoadministration de cannabinoïde, et les souris KO dépourvues du récepteur $CB_1$ ne s'autoadministrent pas la morphine [75,76].

Le δ-9-THC et d'autres agonistes cannabinoïdergiques augmentent la décharge des cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et augmente le flux de dopamine dans le noyau accumbens (Acc). La libération de dopamine induite par les cannabinoïdes est bloquée par la naloxone ; ce n'est pas le cas des décharges des cellules dopaminergiques de l'ATV induites par les cannabinoïdes [66]. L'exposition répétée aux cannabinoïdes induit une sensibilisation comportementale ainsi qu'une sensibilisation croisée aux stimulants psychomoteurs et aux opiacés [77,78]. Chez le rat, le rimonabant a bloqué la reprise d'un comportement de recherche de la cocaïne déclenchée par des indices associés à la cocaïne, ou par la cocaïne elle-même, mais pas la reprise déclenchée par une exposition au stress [79]. Le prétraitement de rats au δ-9-THC a augmenté les propriétés inductrices de récompense de l'héroïne et de l'amphétamine [80]. Chez les rongeurs, l'administration de nicotine a facilité les réponses pharmacologiques et biochimiques, la tolérance et la dépendance physique indui-

tes par le δ-9-THC [81], et le blocage de l'expression des récepteurs $CB_1$ par knock-out a éliminé les effets inducteurs de récompense de la nicotine [82]. Chez la souris et le rat, le rimonabant a bloqué la prise volontaire d'éthanol [83].

Une tolérance apparaît rapidement envers la plupart des effets des agonistes des récepteurs $CB_1$, y compris l'analgésie, la diminution de l'activité locomotrice, l'hypothermie, la cataplexie, la suppression du comportement opérant, le péristaltisme gastro-intestinal, le poids corporel, les effets cardio-vasculaires, l'ataxie, les effets anticonvulsivants et la libération de corticostérone [66,84]. Une tolérance chronique est associée à la réduction des taux d'ARNm de la protéine G et à la désensibilisation des récepteurs $CB_1$ [66,85]. Une tolérance croisée est observée entre les cannabinoïdes et les opioïdes pour plusieurs effets, en particulier l'analgésie. Des souris KO dépourvues du gène de la préproenképhaline développent une tolérance moindre envers l'analgésie et l'hypolocomotion induites par le δ-9-THC [86].

Même à très fortes doses, le δ-9-THC ne parvient pas à produire les signes somatiques d'un sevrage spontané chez de nombreuses espèces, y compris les primates. Les signes de l'abstinence spontanée font suite à une interruption brutale de l'administration chronique de l'agoniste du récepteur $CB_1$ WIN55212-2, et l'antagoniste du récepteur $CB_1$ rimonabant accélère la survenue de signes du sevrage chez des animaux soumis à une administration chronique de δ-9-THC. Chez les rongeurs, ces signes incluent des tremblements de type WDS (de l'anglais « *wet dog shakes* »), des secousses de la tête, des frottements de la face, des trémulations, une ataxie, une position en cyphose, une horripilation, une hyperlocomotion, des activités de mastication et de grattage [87,88]. Les chiens souffrent de salivation, de vomissements, de diarrhées, de trémulations et d'un comportement asocial agité [47]. Chez les souris KO privées du récepteur $CB_1$, le δ-9-THC ne produit aucun signe d'abstinence [76]. On observe également des interactions avec les opiacés. La naloxone déclenche la survenue brutale du sevrage chez des rats dépendant des cannabinoïdes, le rimonabant déclenche le sevrage chez des rats dépendant de la morphine, la gravité du sevrage est moindre chez les souris KO dépourvues du gène de la préproenképhaline ou des récepteurs opiacés μ, et l'intensité du sevrage de la morphine diminue chez les souris KO dépourvues de récepteurs $CB_1$ [89,90]. L'endocannabinoïde 2-AG a atténué les signes du sevrage déclenché par la naloxone chez des souris dépendantes à la morphine [91]. De manière intéressante, le lithium a empêché l'apparition de signes du sevrage chez des rats ; cet effet s'est accompagné d'une augmentation des taux d'ocytocine dans les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et était bloqué par un prétraitement avec un antagoniste de l'ocytocine [92].

Comme les syndromes de sevrage des autres drogues, le sevrage des cannabinoïdes est associé à une réduction de l'activité dopaminergique mésolimbique, une élévation des taux de facteur de libération de la corticotrophine et une augmentation de l'immunoréactivité de *fos* dans le noyau central de l'amygdale [93]. Lors du sevrage des cannabinoïdes, l'activité de l'adénylyl cyclase augmente, surtout dans le cervelet [94].

## Contexte historique et épidémiologie

Le cannabis a été décrit en Chine au troisième millénaire avant l'ère chrétienne. La fibre de chanvre était utilisée pour l'habillement, les cordes des arcs et le papier, et bien que l'intoxication récréative ne fût pas particulièrement encouragée par la culture taoïste, le cannabis était utilisé en médecine ainsi que pour les rites religieux et magiques. Ses effets toxiques ont plutôt été exploités dans l'Inde ancienne ; selon les *Vedas* hindous, le dieu Siva a découvert le cannabis et a élaboré la boisson rafraîchissante appelée *bhang* (qui contient également des graines de pavot, du gingembre, du giroflier, de la cardamome, de la muscade et du lait). Un breuvage encore plus puissant préparé à partir des sommités fleuries est appelé *ganja*, et une concoction encore plus forte faite à partir de plantes très

riches en résine est appelée *charas*. Pendant au moins 3000 ans, le cannabis, ingéré ou fumé, a été aussi populaire en Inde que l'éthanol l'est aujourd'hui en Occident.

Au v^e^ siècle avant J.-C., Hérodote décrivit les rites funéraires des Scythes : du chanvre était placé sur des pierres chauffées au rouge dans une pièce fermée et produisait des vapeurs toxiques [96]. Pline et Dioscoride ont également décrit l'intoxication au cannabis, et il est possible que les termes de l'Ancien Testament « rayon de miel » dans le Cantique des cantiques de Salomon et « plante de miel » dans le premier livre de Samuel (SmI, 14, 25-30) fassent référence au cannabis [97].

Au Moyen-Orient, pendant le XI^e^ siècle, les membres de la secte islamique soufie utilisaient le haschisch – dont la puissance était comparable au *charas* et qui était soit ingéré sous forme de pâte soit mélangé avec du sésame puis mâché comme un chewing-gum – pour atteindre l'extase religieuse [95]. L'association du cannabis avec cette minorité méprisée et opprimée est à l'origine de la réputation d'initiateur de violence attribuée à tort au cannabis. La référence arabe aux consommateurs de haschisch (*ashishin*) sera transcrite pendant les Croisades par le mot « assassin ».

Le cannabis fut d'abord introduit en Europe pour ses fibres (au XVI^e^ siècle, Rabelais décrivait de nombreux merveilleux usages du cannabis – qu'il nommait le « Pantagruelon » – mais l'intoxication n'en faisait pas partie) [98]. À cette époque, il était utilisé dans la médecine populaire (notamment pour prévenir les crises convulsives) ; l'ingestion dans un cadre non médical était principalement limitée aux cultes religieux [95].

L'Afrique a une longue tradition de consommation de cannabis fumé ; les colons hollandais ont observé cette coutume chez les Hottentots, qui appelaient la plante de cannabis *dagga*. Avec l'invasion de l'Égypte par Napoléon, une nouvelle génération d'Européens a découvert le haschisch et, au milieu du XIX^e^ siècle, le fameux « Club des Hachichins » comptait quelques membres illustres : Théophile Gautier, Victor Hugo, Alexandre Dumas, Eugène Delacroix et Charles Baudelaire [99].

Aux États-Unis, au XVIII^e^ siècle, le cannabis était également cultivé pour ses fibres. Au milieu du XIX^e^ siècle, il était inscrit dans l'US Dispensatory (un équivalent de la Pharmacopée américaine) pour le traitement de « la névralgie, la goutte, le tétanos, l'hydrophobie, le choléra épidémique, les convulsions, la chorée, l'hystérie, la dépression mentale, la folie et l'hémorragie utérine ». Au Canada, William Osler considérait le cannabis comme le traitement de choix de la migraine [100]. En 1905, du cannabis était proposé par Sears Roebuck pour traiter l'addiction à la morphine. N'étant pas identifié comme une substance euphorisante, le cannabis n'a pas été inclus dans le Harrison Narcotics Act de 1914 (qui fut le point de départ de la prohibition de certaines drogues). Le fait que son utilisation soit répandue chez les Mexicains a conduit la population américaine à associer sa consommation à un comportement peu recommandable, et, de la même façon que l'attitude antiopiacés des Américains était la conséquence de la peur et de la méfiance à l'égard des immigrants chinois, plusieurs États américains ont passé des lois anticannabis dès les années vingt. Pendant ce temps, le cannabis a continué à être présent parmi les médicaments vendus avec et sans ordonnance, et les cigarettes de cannabis (*reefers*) ont été popularisées aux États-Unis par la culture urbaine des jazzmen noirs (elles ont inspiré des œuvres telles que « Muggles » de Louis Armstrong, « Reefer Man » de Cab Calloway et « Viper's Drag » de Fats Waller). On ignore encore aujourd'hui dans quelle mesure le racisme a contribué à la promulgation en 1937 du Marijuana Tax Act, mais cette loi fédérale – qui a fait l'objet d'une opposition vigoureuse de la part de l'Association médicale américaine en raison de l'absence d'études démontrant les effets indésirables graves du cannabis – a interdit la possession et la vente de cannabis dans un cadre non médicinal [101]. Chaque État a ensuite adopté des lois très strictes : les sentences pouvaient aller jusqu'à une peine de prison à perpétuité pour un premier délit de vente (Utah) et jusqu'à la peine de mort pour avoir vendu du cannabis à des mineurs (Missouri) [97].

En dépit de telles mesures, le cannabis est devenu – et reste aujourd'hui – la substance illicite la plus largement utilisée aux États-Unis. Dans les années soixante, avec l'augmentation constante de la consommation, les autorités fédérales ont multiplié les tentatives de réduire l'importation – comme l'illustre l'opération appelée « Operation Intercept » mise en place par le président Nixon pour endiguer le flot de cannabis en provenance du Mexique par des moyens militaires et en pulvérisant du paraquat, un herbicide, sur les plantations mexicaines. En 1971, une commission nationale sur le cannabis et l'abus de substances a recommandé l'adoption d'une « politique de découragement », consistant non pas à légaliser le cannabis au même titre que l'alcool et le tabac, mais à dépénaliser sa possession. L'inquiétude principale de la commission résidait dans les milliers d'arrestations ayant lieu chaque année pour l'utilisation de cannabis ainsi que dans la « passerelle » que représente le caractère illégal du cannabis, qui met les acheteurs au contact des revendeurs de cocaïne ou d'héroïne. Les autorités fédérales ont rejeté le rapport de cette commission [102].

Avant l'année 1970, 80 % du cannabis vendu aux États-Unis venait du Mexique. Aujourd'hui, une grande partie provient d'autres pays d'Amérique latine, de la Jamaïque, de l'Asie du Sud-Est et du Niger. La production intérieure a elle aussi augmenté, et la culture hydroponique sous serre de variétés de plantes ayant un contenu élevé en δ-9-THC (par exemple, Sinsemilla et Netherwood) permet d'obtenir un cannabis beaucoup plus puissant qu'auparavant [103] (les plantes de cannabis contiennent en moyenne entre 0,3 % et 4 % de δ-9-THC, un taux qui varie en fonction du sol, du climat, des conditions de culture et du traitement après la récolte. Avec les technologies modernes, il est possible d'obtenir jusqu'à 20 % de δ-9-THC [104]). À l'heure actuelle, le cannabis est la principale culture de rente (source de revenus immédiats) en Amérique, générant un revenu brut de 32 milliards de dollars US (contre 14 milliards de dollars pour le maïs et 11 milliards de dollars pour le soja).

Les États-Unis ont connu un pic de consommation du cannabis dans les années soixante-dix ; celle-ci est ensuite retombée dans les années quatre-vingt pour augmenter de nouveau dans les années quatre-vingt-dix [105-108]. Aujourd'hui, deux tiers des Américains ont essayé le cannabis et 40 % d'entre eux l'ont utilisé à plus de 100 reprises. Environ 7 millions d'Américains consomment du cannabis au moins une fois par semaine [109,110]. En 2000, 15,6 % des élèves américains en classe de quatrième, 32,2 % des élèves en seconde et 36,5 % des élèves en terminale ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours de l'année précédente, tandis que 20 % des élèves en terminale déclaraient une consommation quotidienne [111].

Les peines prévues au niveau fédéral restent particulièrement sévères. La possession de 100 plantes peut conduire à un emprisonnement de 5 à 40 ans sans libération conditionnelle, et la culture de 60 000 plantes expose à la peine de mort (par comparaison, le nombre d'années moyen que passent les détenus pour meurtre dans les prisons américaines est de 9 ans). En 1997, 695 000 arrestations pour des délits liés au cannabis ont eu lieu ; 85 % étaient pour la possession à des fins personnelles [102]. Aux États-Unis, les lois sont très différentes d'un État à l'autre. En Alaska, la culture de cannabis pour sa consommation personnelle est légale. En Oklahoma, la culture est passible d'une peine de prison à vie, quelle que soit la quantité cultivée. En ce moment, des dizaines, peut-être des centaines d'Américains purgent des peines de prison à perpétuité pour possession de cannabis [112].

Le coût élevé du cannabis contenant une forte quantité de δ-9-THC – 4,5 kg ont une valeur potentielle de 50 000 dollars US (environ 40 000 euros) – est associé à une augmentation des crimes violents parmi les trafiquants [113]. Les meurtres perpétrés dans la ville de New York en raison de guerres territoriales entre gangs jamaïcains rivaux (*posses*) ne sont pas sans rappeler la violence ayant accompagné l'épidémie de crack quelques années auparavant [114].

L'efficacité de la dépénalisation du cannabis a été testée par les Pays-Bas, qui ont adopté en 1976 une attitude politique visant à ne pas poursuivre les contrevenants arrêtés

pour possession ou vente jusqu'à 30 g de cannabis (cette quantité a par la suite été réduite à 5 g). La vente du cannabis se fait dans les « *coffee shops* », et la publicité, la vente aux mineurs et la vente de « drogues dures » sont interdits dans ces lieux. En 1999, les Pays-Bas comptaient environ 1200 *coffee shops* vendant du cannabis. Les preuves existantes semblent indiquer que cette politique n'a pas entraîné d'augmentation de l'utilisation de cannabis aux Pays-Bas. Des expériences semblables réalisées dans d'autres pays (Espagne, Italie, Portugal, Luxembourg, Belgique, Australie) confirment cette conclusion [112,115]. En 2003, le Royaume-Uni et le Canada ont dépénalisé la possession de faibles quantités de cannabis [112].

Aux États-Unis, les consommateurs de cannabis sont de tous âges, toutes catégories socioéconomiques et toutes origines géographiques. La période de la vie qui représente le plus haut risque de premier contact avec le cannabis – comme pour l'éthanol et le tabac – se situe avant l'âge de 20 ans, et une première utilisation après cet âge est peu probable. Comme l'éthanol, mais à la différence du tabac, la prévalence de l'utilisation de cannabis diminue après l'âge de 21 ans [116,117]. D'un autre côté, parmi ceux qui goûtent au cannabis à plusieurs reprises, environ un tiers continueront par la suite à en avoir une consommation régulière [103], et 2,2 % seront dépendants conformément aux critères du DSM-IV [118]. D'autres enquêtes avancent des chiffres encore plus alarmants, par exemple que 10 à 15 % des personnes qui essaient le cannabis en deviendront dépendants, et certains d'entre eux manifesteront des signes physiques du sevrage [119-122].

## Effets aigus

### Effets prévus et modifications physiologiques

Aux États-Unis, le cannabis (« herbe », « Marie Jeanne », *Colombian Gold*, « beuh », « boulette », « chanvre indien », « chichon », « chocolat », « daube », « double zéro », « fumette », « hasch », *skunkweed*, *weed*, « hydro », « marocain », « moquette », *Acapulcan Gold*, *Panama red*, « teush ») est généralement fumé. Lorsque le cannabis est roulé en cigarette, celle-ci s'appelle « joint », « pétard » ou « stick ». Un mode de consommation de plus en plus répandu consiste à placer du cannabis (« boulettes ») dans un cigare vidé ou un emballage de cigare. Le cannabis ou le haschisch peuvent également être fumés au moyen d'une pipe ou d'une pipe à eau (« bong »). La « soufflette » (*shot*) consiste à inhaler la fumée et à l'exhaler dans la bouche d'une autre personne. Comme pour les autres substances psychoactives, les effets diffèrent non seulement en fonction de la dose, mais également selon l'environnement et les attentes sociales. En moyenne, une cigarette apporte environ 2,5 à 5 mg de δ-9-THC mais, comme nous l'avons vu, les préparations que l'on trouve actuellement sont beaucoup plus puissantes. Le haschisch est plus puissant que le cannabis lui-même, et l'huile de haschisch, un fluide distillé à partir du haschisch, est encore plus puissante [103]. Les premiers effets se font ressentir 10 à 20 min après la prise et durent entre 2 et 3 h. Lorsque le cannabis est ingéré, il ne présente qu'un tiers des propriétés du cannabis fumé, mais les effets durent 12 h [123].

Quelques minutes après avoir été fumé, le cannabis peut entraîner une agitation, l'anxiété ou la peur. Il s'ensuit une euphorie calme et songeuse (*stoned*), souvent accompagnée d'une humeur joyeuse ou farceuse. Lorsque le consommateur est seul, la somnolence est plus fréquente. Une désinhibition ou une dépersonnalisation apparaissent, ainsi qu'un ralentissement subjectif du temps et une impression de modification des proportions du corps [124-126]. À la différence de la pensée monotone associée à l'éthanol, les consommateurs de cannabis parlent d'une augmentation de la conscience des événements ou des stimulus ; les tests objectifs révèlent toutefois une diminution de la détection de signaux auditifs, une altération de l'acuité visuelle pour détecter les petites cibles mouvantes ou différencier les couleurs, et aucune modification de la sensibilité cutanée [127-130]. Des objets ou des individus familiers

peuvent sembler inconnus ou profonds, mais l'empathie et la perception des émotions des autres diminuent [131]. Les sentiments paranoïaques sont courants mais ne présentent généralement pas de danger [132]. Le sujet perçoit ses membres comme étant engourdis, affaiblis ou flottants, et décrit souvent une pression dans la tête et des vertiges. Le discours peut être rapide ou excité. À fortes doses, la mémoire et la capacité à résoudre des problèmes sont altérés [133,134]. Un rapport décrit une amnésie globale transitoire déclenchée par une consommation aiguë de cannabis [134a]. Il se manifeste également des difficultés pour la répétition de chiffres, la soustraction en série, la formation de concepts, la compréhension de la lecture et la cohérence du discours [135-137]. Bien que les effets subjectifs et la tachycardie disparaissent en quelques heures après la prise, l'altération de la performance à effectuer des tâches cognitives peut durer plus de 24 h [138]. L'équilibre est altéré et les mains tremblent, ce qui met en péril la réalisation de tâches motrices complexes telles que la conduite d'un véhicule [139,140]. À la différence de l'éthanol, cependant, l'ataxie axiale et le nystagmus sont rares [125].

Le cannabis provoque une injection conjonctivale, une diminution de la salivation, une augmentation de la fréquence de la miction, une tachycardie et une élévation de la pression artérielle systolique ainsi que de l'excrétion urinaire d'adrénaline ; il entraîne également une hypotension orthostatique et des syncopes (tableau 7.1) [116,141]. Le propanolol prévient la tachycardie induite par le cannabis, mais pas ses effets subjectifs ou comportementaux [142]. L'α-méthyltyrosine, qui diminue la dopamine et la noradrénaline dans le cerveau, ne permet pas non plus de prévenir les effets psychologiques induits par le cannabis [143]. Celui-ci diminue les taux urinaires de méthoxyhydroxyphenglycol et augmente l'excrétion urinaire d'acide homovanillique, ce qui concorde avec la modification du renouvellement de la noradrénaline et de la dopamine [144].

L'appétit et la soif augmentent. Le cannabis diminue la pression intraoculaire, provoque une bronchodilatation durable ainsi qu'une analgésie envers la douleur traumatique et expérimentale [127,145]. Si le sommeil survient, la phase de mouvements oculaires (sommeil paradoxal) est raccourcie et le sujet se réveille avec une légère impression de « gueule de bois » [146].

**Tableau 7.1.** Les effets aigus du cannabis

| |
|---|
| Anxiété, agitation, paranoïa |
| Euphorie, relaxation, gaieté |
| Dépersonnalisation |
| Ralentissement subjectif du temps |
| Étourdissement, sensation de flottement |
| Troubles de la mémoire et de la capacité à résoudre des problèmes |
| Troubles de l'équilibre et tremblement des mains |
| Injection conjonctivale |
| Baisse de la salivation |
| Augmentation de la fréquence de miction |
| Tachycardie |
| Hypertension systolique avec hypotension orthostatique |
| Augmentation de l'appétit et de la soif |
| Diminution de la pression intraoculaire |
| Analgésie |
| Illusions et hallucinations auditives et visuelles |
| Excitation psychotique ou dépression |
| Bradycardie, hypotension |
| Dysphorie aiguë, panique |

À l'exception d'un glissement léger vers un rythme α plus lent, l'électroencéphalogramme chez l'être humain ne révèle aucune modification brutale lors d'un état d'euphorie (*high*) classique [147]. L'amplitude des potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques diminue [148]. En fumant du cannabis, un patient enregistré au moyen d'électrodes implantées dans le cerveau est devenu euphorique et des ondes δ de haut voltage ont été observées dans la région septale mais pas dans les autres régions explorées, que ce soit dans l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe ou le noyau caudé [149]. Des modifications identiques chez le singe ont persisté après arrêt de l'administration de drogue [150].

Des examens réalisés par tomographie par émission de positons (TEP) ont permis de montrer que le débit sanguin cérébral (DSC) global moyen des consommateurs réguliers n'est pas modifié lors de l'absorption de can-

nabis fumé. Cependant, selon les régions, le DSC varie : il diminue dans les aires auditives du lobe temporal, le cortex visuel, les lobes frontal et pariétal et le thalamus, et il augmente dans les gyrus frontaux orbitaire et médian, l'insula, les pôles temporaux, le gyrus cingulaire antérieur et le cervelet. Ces observations correspondent aux effets du cannabis constatés sur la perception, la cognition et les émotions [151].

Comme cela était prévu, chez les volontaires humains, l'antagoniste SR141716 du récepteur $CB_1$ bloque les effets psychologiques et physiologiques aigus du cannabis inhalé [152].

## Effets de doses plus élevées, réactions indésirables

Des doses élevées de cannabis provoquent des illusions ou des hallucinations auditives et visuelles sous la forme d'éclairs lumineux ou colorés, de figures géométriques, de visages humains ou d'images complexes [153]. Les illusions anormales peuvent se manifester comme une perte de perception de la profondeur, un effet de « lumière stroboscopique » (un objet en mouvement est perçu comme une série d'images immobiles), l'impression que la voix et les mouvements de la bouche des personnes qui parlent ne sont pas synchronisés ou des « traînées lumineuses » (similaires aux sources de lumière en mouvement dans un environnement sombre, qui laissent de longues traînées lumineuses sur une photographie à longue exposition) [154]. Des hallucinations fantastiques et complexes avec dilatation du temps subjectif ont été décrites de façon très vivante par les consommateurs du XIX$^{e}$ siècle [155]. Des rapports anecdotiques indiquent que le cannabis pourrait améliorer la vision de nuit [156].

Des doses encore plus importantes entraînent confusion, désorientation, troubles graves de la mémoire, anxiété et dépression ou agitation psychotique [153], mais aussi bradycardie et hypotension [157]. Il n'existe à ce jour dans la littérature aucun cas de surdosage mortel. Une personne âgée de 23 ans retrouvée morte sans raison apparente présentait des traces de cannabinoïdes dans les urines [158]. Un homme a tenté de se suicider en fumant du haschisch et est resté 4 j dans le coma [159]. Après avoir ingéré 1,5 g de résine de cannabis, un enfant en bas âge a présenté un état d'hypothermie, avec alternance de stupeur et d'agitation, ataxie et diminution de la fréquence respiratoire ; il a récupéré au bout de plusieurs heures [160]. Deux jeunes enfants sont tombés dans le coma suite à l'ingestion accidentelle de biscuits contenant du cannabis [161]. Un jeune homme a fait entrer illégalement de l'huile de haschisch marocain aux États-Unis en avalant des ballonnets remplis de drogue : il est devenu euphorique puis a souffert pendant 48 h de somnolence, tachycardie, désorientation spatiale et, de façon inattendue, a présenté une anisocorie [162].

Sans autres signes de toxicité, le cannabis cause parfois des réactions indésirables aiguës telles qu'un dérangement émotionnel intense, confusion, paranoïa, délires, dépression ou panique (un « mauvais voyage »). Ces symptômes peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours [153,163-165]. Ils sont peu fréquents, surviennent généralement après la première prise et sont plus volontiers associés à l'ingestion qu'à l'inhalation, certainement à cause du caractère transitoire des effets du cannabis fumé et du fait qu'il est nécessaire d'atteindre des doses de 20 à 70 mg de δ-9-THC [166]. Particulièrement sensibles à l'anxiété ou à la psychose sont les sujets pour qui l'ingestion a été accidentelle, par exemple en mangeant sans le savoir une part de gâteau ou un biscuit contenant la drogue. Les rapports faisant état d'une « psychose cannabique aiguë » induite par le cannabis et ayant duré 6 semaines voire plus n'ont pas été confirmés dans plusieurs études de terrain [167,168]. Il est établi que le cannabis est responsable de psychoses chez les personnes ayant des antécédents psychotiques ou d'utilisation de substances hallucinogènes (voir plus bas), et les réactions dysphoriques aiguës sont plus fréquentes chez les patients souffrant de douleurs chroniques ou de dépression. Elles peuvent tout de même être constatées chez des usagers sains [165,169-171]. Deux jeunes enfants ayant régulièrement ingéré du cannabis administré par leurs parents ont développé une psychose manía-

que nécessitant un traitement antipsychotique ; ils ont finalement pu être rétablis [172]. Plusieurs adultes jamaïquains qui avaient augmenté leur dose habituelle ont également présenté un état maniaque avec réactions paranoïaques et hallucinations auditives [173]. Une psychose maniaque s'est aussi déclarée chez un consommateur de cannabis qui prenait de la fluoxétine de façon concomitante [174]. Trois consommateurs nord-américains ont souffert de *koro* (réaction de panique aiguë caractérisée par l'illusion de rétraction du pénis, jusqu'à présent considérée comme étant un phénomène culturel spécifique au sous-continent indien) [175]. Dans ce cas, comme dans d'autres cas similaires, le rétablissement a été total avec l'arrêt de la prise de drogue [176,177]. Un seul cas fait exception : celui d'un jeune homme prenant également des amphétamines et qui s'est arraché l'œil droit [178].

Le terme *flash-back* désigne la survenue plusieurs semaines, voire plusieurs mois après la consommation de cannabis, d'hallucinations ou d'autres sensations associées à une consommation antérieure [178-180]. Cependant – bien que le cannabis soit vu par certains comme un facteur de risque indépendant d'apparition de la schizophrénie – il existe très peu d'éléments qui amèneraient à penser que le cannabis est à l'origine d'un comportement violent ou psychotique durable (nous recommandons au lecteur intéressé le film classique américain des années trente, *Reefer Madness*, qui donne une vision très humoristique de la propagande anticannabis). Les états de panique aiguë et de psychoses toxiques induits par le cannabis peuvent habituellement être pris en charge en rassurant calmement le patient. Les benzodiazépines ou l'halopéridol permettent d'atténuer les symptômes les plus graves [125,182,183].

## Métabolisme et élimination

Quelques minutes après avoir fumé une cigarette de cannabis, les taux plasmatiques de δ-9-THC atteignent environ 100 ng/ml, au bout de 1 h ils descendent à 10 ng/ml, puis à 1 ng/ml 4 h après la prise et 0,1 ng/ml à 24 h [125,184]. La chute rapide de la concentration plasmatique est le résultat de la répartition dans les tissus et elle explique la durée relativement courte des effets subjectifs par comparaison à la demi-vie d'élimination, qui dure en moyenne 59 h chez les sujets naïfs et 28 h chez les fumeurs chroniques [185]. L'absorption de δ-9-THC par voie orale est lente et irrégulière, avec un pic plasmatique après 1 h [184]. L'ingestion de δ-9-THC a pour conséquence une forte concentration du métabolite actif 11-hydroxy-THC, supérieure à celle du produit dont il est issu ; lorsque le cannabis est fumé, ce même métabolite est à peine détectable. Chez les consommateurs naïfs ou occasionnels, les métabolites des cannabinoïdes sont détectables pendant plusieurs jours dans l'urine [4]. Les personnes qui consomment fréquemment du cannabis accumulent le δ-9-THC et continuent à éliminer des métabolites pendant plus de 1 semaine ; un détenu gros consommateur est resté positif aux tests pendant 2 ans [186].

## Huile de graines de chanvre

L'huile de graines de chanvre, commercialisée légalement dans les boutiques diététiques, contient rarement des cannabinoïdes psychoactifs, et ses métabolites ont peu de chances d'être confondus avec les métabolites du cannabis au cours d'une analyse d'urine [187]. Toutefois, certains produits contiennent du δ-9-THC, et des effets psychologiques ont été décrits après l'ingestion d'une salade assaisonnée avec de l'huile de graines de chanvre [188].

## Tolérance

Il existe une tolérance aux effets cardiovasculaires, moteurs et psychiques du cannabis, qui est plus pharmacodynamique que pharmacocinétique [157,189]. De très fortes doses sont consommées dans de nombreux pays, et les soldats américains en poste en Allemagne consommaient jusqu'à 2000 mg de haschisch par jour [190]. La possibilité d'une tolérance inverse (sensibilisation) aux effets stimulateurs ne fait pas l'unanimité. Par exemple, dans une étude chez des volontaires humains, les fumeurs de cannabis expérimentés obtenaient une euphorie plus rapidement que les novices [124], mais ceci pouvait également être expliqué par l'aptitude des fumeurs expé-

rimentés à inhaler la fumée de cannabis de manière efficace et par un effet placebo conditionné par l'attente des sujets naïfs [191]. Les utilisateurs chroniques qui présentent une altération fonctionnelle moindre par rapport aux novices mais qui font état d'une euphorie subjective appuient la thèse de la tolérance dissociative – révélation d'effets stimulants par le développement d'une tolérance aux effets dépresseurs [124].

## Génétique

Les études portant sur la susceptibilité génétique à l'utilisation de cannabis sont limitées, mais des preuves démontrent, y compris d'après des études réalisées chez des jumeaux, que les influences génétiques interagissent avec les facteurs environnementaux [192-196,196a]. L'influence génétique semble être médiée par les réponses subjectives à la drogue. L'association d'une consommation de cannabis et d'un trouble de conduite apparaît être en grande partie imputable à des influences environnementales communes [194].

Des rapports provocateurs issus d'études réalisées chez l'être humain affirment que des polymorphismes particuliers au niveau du récepteur $CB_1$ confèrent une susceptibilité non seulement envers la dépendance au cannabis mais également à la cocaïne et à l'amphétamine [195]. Un polymorphisme du gène codant pour l'hydrolase des amides d'acides gras (qui inactive les endocannabinoïdes ; voir ci-dessus) confère également un risque d'abus de drogues illicites ou d'éthanol [195a].

## Dépendance et sevrage

La question de la dépendance physique induite par le cannabis est source de polémique. Comme nous l'avons évoqué précédemment, les signes du sevrage peuvent être déclenchés chez l'animal : irritabilité, agression, bâillements, trémulations, photophobie, horripilation et érections péniennes [197]. De la même manière, chez l'être humain, le sevrage après une consommation de cannabis pendant plusieurs semaines à doses élevées a entraîné l'apparition de diverses associations de labilité émotionnelle, anxiété, agitation, insomnie, anorexie, nausées et vomissements, diarrhées, tremblements, hyperréflexie, sudations et salivation [197a-201a]. Toutefois, ces symptômes se manifestent de manière occasionnelle et la plupart des utilisateurs chroniques, qui n'ont pas nécessairement de symptômes, décrivent seulement une agitation légère, une anorexie, des céphalées, des troubles du sommeil et une légère gêne digestive [202]. Des cas de comportement agressif ont été observés [203]. Selon certains, ces symptômes témoignent d'un sevrage physique [204]. D'autres, notant qu'ils surviennent généralement dans les premières heures qui suivent l'abstinence puis qu'ils disparaissent en quelques jours, alors que la demi-vie biologique des cannabinoïdes est de 20 à 30 h chez les consommateurs chroniques, considèrent que les symptômes du sevrage du cannabis sont d'origine psychologique [205]. Tout le monde s'accorde cependant pour admettre que l'appétence addictive est courante.

## Le cannabis et les autres drogues

Des préparations « de rue » de cannabis peuvent être contaminées par de l'origan, des feuilles de stramoine, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), la méthamphétamine ou d'autres agents, et le cannabis est souvent sciemment pris avec d'autres drogues comme l'héroïne, la cocaïne ou la phencyclidine (*supergrass*) [206-208]. Les barbituriques ou l'éthanol et le cannabis ont des effets psychomoteurs ou subjectifs additifs ou synergiques [209,210]. Chez l'être humain, le cannabis ne potentialise pas les effets des opiacés [211] et la naltrexone n'atténue pas les effets subjectifs du δ-9-THC [212]. D'un autre côté, les signes comportementaux du sevrage induits par le rimonabant chez des rats soumis à une administration de δ-9-THC peuvent être reproduits par l'administration de naloxone, les signes du sevrage déclenchés par la naloxone chez des souris dépendantes à la morphine sont atténués par l'administra-

tion de δ-9-THC, les souris KO dépourvues du récepteur $CB_1$ s'autoadministrent beaucoup moins la morphine, et des souris KO privées du récepteur opiacé μ et qui reçoivent du δ-9-THC bénéficient d'une diminution des signes du sevrage par l'administration de rimonabant [22].

Pendant les années quatre-vingt-dix, la pratique consistant à imbiber le cannabis de liquide d'embaumement est devenue de plus en plus populaire (*happy sticks*, *wet*, *illie*, *dank*, *amp*, *therm*, *hydro*, *fry*, *boat*, *skerm*). Les préparations contiennent souvent également de la phencyclidine. Certains produits contiennent de la phencyclidine (alors qu'ils sont présentés comme n'en contenant pas) mais pas de liquide d'embaumement ; d'autres contiennent de la menthe, de la phencyclidine ou du liquide d'embaumement, mais pas de cannabis. Le liquide d'embaumement sert à homogénéiser la répartition de la phencyclidine dans la cigarette [213]. Les réactions psychotiques associées à cette forme de cannabis sont plus volontiers imputables à la phencyclidine qu'au liquide d'embaument [214].

Chez les rongeurs, un prétraitement par le δ-9-THC ou le cannabinoïde non psychoactif cannabidiol augmente la concentration des autres drogues dans le cerveau, y compris de la cocaïne et de la phencyclidine. Le mécanisme n'est pas encore connu, mais ce phénomène pourrait contribuer à la popularité de la consommation concomitante de cannabis et d'autres agents [215].

La mesure exacte dans laquelle le cannabis sert de « passerelle » vers des agents plus « durs » fait débat [216,217]. La plupart des héroïnomanes ou des cocaïnomanes ont consommé du cannabis, mais la plupart des consommateurs de cannabis ne consommeront jamais d'héroïne ni de cocaïne. L'enquête américaine National Household Survey on Drug Abuse a découvert que la consommation de cannabis a progressé chez les jeunes dans les années quatre-vingt-dix alors que le passage vers les « drogues dures » a chuté [216].

Une étude portant sur des jumeaux mono- et dizygotes a montré que la consommation de cannabis avant l'âge de 17 ans augmentait le risque d'utilisation et de dépendance ultérieure à l'éthanol et aux « drogues dures » ; les auteurs de cette étude concluent que l'association entre une consommation de cannabis chez un sujet jeune et l'utilisation ou la dépendance ultérieure à une drogue ne pouvaient pas être uniquement expliquées par la présence de facteurs génétiques communs prédisposants ou de facteurs environnementaux communs [218]. Ces résultats pourraient refléter des mécanismes pharmacologiques – par exemple, une sensibilisation croisée entre le δ-9-THC et d'autres drogues [80]. Ils pourraient également refléter le fait que le caractère illégal du cannabis met ses consommateurs en contact avec les revendeurs d'autres drogues illicites.

## Complications médicales et neurologiques

### Cognition

La question de savoir si la consommation de cannabis entraîne des anomalies mentales durables reste posée, et depuis les années soixante, plus de 50 études ont abordé ce sujet [219,220]. Des rapports publiés en Inde et au Maroc ont été les premiers à décrire une modification du comportement avec l'utilisation chronique du cannabis, un syndrome antimotivationnel qui se caractérise par une diminution de la motivation et de l'ambition, une apathie et un émoussement des réactions affectives, une diminution de l'attention et des troubles de la mémoire récente [190, 221,222]. Ces symptômes ont été observés chez des Américains qui consommaient des doses élevées de façon chronique, et une atrophie cérébrale a été détectée par pneumoencéphalographie [223]. D'autres études n'ont pas pu confirmer ces rapports. Dans certaines, réalisées au moyen de la tomodensitométrie (TDM), le volume des ventricules cérébraux des consommateurs était normal, et plusieurs études ont essayé de démontrer sans succès des différences neuropsychologiques entre des consommateurs de cannabis et des sujets contrôles [224,233].

En Jamaïque, où le cannabis est fumé, mâché, mélangé aux aliments et consommé comme herbe médicinale en infusion dès le

plus jeune âge, une étude du National Institute of Mental Health n'a découvert aucun élément permettant de démontrer l'existence d'un syndrome antimotivationnel ni aucune anomalie physique significative [167]. Toutefois, cette étude n'incluait que 30 sujets ayant une consommation quotidienne de cannabis, et plusieurs sujets contrôles buvaient occasionnellement des infusions de cannabis. En outre, les sujets étant des fermiers et des ouvriers, une altération intellectuelle aussi subtile pourrait très bien avoir été ignorée.

Au Costa Rica, où la consommation de cannabis est largement répandue, une étude réalisée chez 80 consommateurs et 80 sujets de contrôle non consommateurs n'a révélé aucune différence visible entre les deux groupes à l'examen physique, à l'évaluation neuropsychologique ou aux analyses de laboratoire [232]. Une étude ultérieure dans ce même pays a cependant découvert la présence de troubles de la mémoire de travail, de la mémoire à court terme et des aptitudes attentionnelles chez des consommateurs à long terme d'un certain âge par rapport à des consommateurs à court terme plus jeunes [233a]. En revanche, une étude conduite dans la ville américaine de Baltimore a trouvé un déclin progressif des scores obtenus à l'échelle Mini-Mental State parmi des sujets adultes âgés de la quarantaine sur une période de 12 ans, mais le degré du déclin n'était pas associé à la consommation de cannabis [233b]. En Grèce, une étude n'a montré aucune différence entre les fonctions cognitives de 47 consommateurs de haschisch par rapport à celles des 40 sujets non consommateurs auxquels ils étaient comparés [147].

Dans une étude incluant des sujets volontaires, de fortes doses (210 mg) de δ-9-THC ont été administrées tous les jours pendant 30 j. L'observation la plus frappante a été le développement rapide d'une tolérance et l'absence d'effets psychotomimétiques [234]. De façon similaire, des volontaires ayant fumé entre 35 et 198 mg de δ-9-THC tous les jours pendant 78 j n'ont ressenti aucun effet mental indésirable [235]. Une étude égyptienne a découvert des troubles de la performance psychomotrice et visuomotrice ainsi qu'une altération de la mémoire des figures géométriques chez des utilisateurs de cannabis par rapport à des contrôles [236]. D'autres études ont trouvé une diminution de la charge de travail accomplie chez les fumeurs de cannabis [237-239], et l'étude grecque a découvert que les consommateurs de haschisch étaient plus susceptibles que les non-consommateurs de souffrir de troubles de la personnalité [147]. Il semble n'exister aucun lien entre la consommation de cannabis et la criminalité autre que celle liée au caractère illégal du produit [240].

Les premières études neuropsychologiques comparant des gros consommateurs de cannabis à des sujets non consommateurs ont été contestées en raison de l'absence de mesures du fonctionnement intellectuel avant la consommation de drogue. Dans une étude qui avait obtenu ces informations, l'utilisation chronique de cannabis n'était associée à aucun effet indésirable. Une autre étude a découvert des troubles de l'expression verbale et des aptitudes mathématiques, mais uniquement chez les très gros consommateurs [241]. Une étude qui comparait des adolescents « dépendants au cannabis » à des consommateurs occasionnels et à des non-consommateurs a révélé l'existence d'anomalies de la mémoire visuelle et verbale chez les gros consommateurs, avec une « amélioration significative » après 6 semaines d'abstinence [242].

Au cours d'une autre étude, des étudiants ayant une forte consommation (ils fumaient du cannabis pratiquement tous les jours) ont été comparés à des étudiants ayant une utilisation légère (les consommations de cannabis étaient espacées de plusieurs jours) ; ils se sont tous abstenus de consommer du cannabis pendant au moins 19 h avant les tests. Les gros consommateurs présentaient des altérations significativement plus importantes lors des tests de l'attention et du fonctionnement exécutif, mais pas des tests de la mémoire de rappel. Les auteurs n'ont pas été en mesure de déterminer si l'altération était causée par des résidus de drogue dans le cerveau, par le sevrage de la drogue ou par un effet neurotoxique direct de celle-ci [243]. Dans un autre rapport, les mêmes investigateurs ont comparé des gros consommateurs (ayant fumé du

cannabis à au moins 5000 reprises dans leur vie et qui en fumaient quotidiennement au moment de l'étude), d'anciens gros consommateurs (qui avaient fumé du cannabis moins de 12 fois au cours du mois précédent) et des sujets de contrôle. Les tests ont été précédés d'une période de « *washout* » (« épuration ») de 28 j sous surveillance. Aux jours 0, 1 et 7, les gros consommateurs présentaient des altérations significativement plus importantes que les contrôles aux tests consistant à se rappeler une liste de mots ; néanmoins, au jour 28, les résultats des tests des trois groupes ne présentaient plus aucune différence [244].

Au cours d'une étude longitudinale sur des adolescents, les QI ont été déterminés entre 9 et 12 ans puis de nouveau entre 17 et 20 ans, et des corrélations ont été recherchées entre une baisse du QI et la consommation de cannabis. Un effet délétère a été identifié chez les consommateurs qui fumaient au moins cinq fois par semaine mais pas chez les anciens gros fumeurs [245].

Une étude réalisée chez des élèves de terminale aux États-Unis, dont le QI en classe de CM1 était connu, a trouvé des déficits au niveau des aptitudes mathématiques, de l'expression verbale et de la mémoire, chez les gros consommateurs par rapport aux élèves qui avaient une consommation légère ou aucune consommation. Cependant, les sujets se sont abstenus de toute consommation de cannabis seulement 24 h avant les tests [246]. Dans une autre étude, des consommateurs à long terme de cannabis (en moyenne pendant 24 ans) présentaient des altérations significatives aux tests de l'attention et de la mémoire par rapport à des utilisateurs à plus court terme (en moyenne pendant 10 ans) et à des non-consommateurs ; les tests ont été réalisés après une période d'abstinence minimale de 12 h, et les résultats n'ont pas été influencés par le fait que les sujets aient consommé leur dernière cigarette de cannabis récemment ou non [247]. Une critique faite à cette étude a mis en évidence des éléments de contestation potentiels, par exemple que les utilisateurs étaient en demande de traitement pour leur dépendance au cannabis alors que les contrôles avaient été recrutés par le biais d'annonces adressées à la population générale, que les sujets souffrant de dépression, d'anxiété ou d'autres troubles psychiatriques n'ont pas été exclus et que 47 % des consommateurs de cannabis à long terme avaient des antécédents liés à l'éthanol ou à d'autres drogues, sous forme d'une utilisation régulière, d'une dépendance ou d'un traitement [248]. Une étude de la même nature a trouvé des anomalies du balayage visuel par rapport aux contrôles chez des adultes qui avaient commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 15 ans mais pas après [249].

En réponse à ceux qui attribuent les effets psychologiques délétères du cannabis à une toxicité aiguë prolongée, plusieurs études ont découvert que l'administration aiguë de cannabis n'avait qu'une faible influence, voire aucune, sur la fonction cognitive chez les consommateurs expérimentés [250,251].

Une étude portant sur des adolescents et de jeunes adultes d'âge et de QI correspondants a montré que la forte consommation de cannabis avait des effets négatifs, liés à la dose, sur les tests de mémoire, de fonctionnement exécutif, de vitesse psychomotrice et de dextérité manuelle. Les tests ont été pratiqués après 28 j d'abstinence et les sujets ayant une dépendance à l'éthanol ou à d'autres drogues, ou présentant des troubles psychiatriques, ont été exclus. La durée de l'utilisation n'a pas modifié les performances [252]. En prenant en compte les éléments de contestation, cette étude a démontré de façon convaincante l'existence d'effets délétères sur la cognition de l'être humain induits par une consommation importante de cannabis [253].

D'autres études chez les consommateurs de cannabis ont mis en évidence des anomalies dans les potentiels cérébraux cognitifs [254], ainsi qu'une modification du débit sanguin et du métabolisme dans le cortex préfrontal et le cervelet [255-257,257a]. Chez les rongeurs, le δ-9-THC a entraîné des troubles de l'apprentissage et de la mémoire qui ont duré plusieurs mois après l'arrêt des administrations [219,258], et le δ-9-THC ainsi qu'un cannabinoïde de synthèse, le WIN55212-2, ont provoqué des changements morphologiques dans l'hippocampe [259]. Chez le rat, le δ-9-THC a entraîné des changements au

niveau de récepteurs $CB_1$ de l'hippocampe qui étaient corrélés à des déficits sélectifs de la mémoire de travail [260]. D'autres études ne sont cependant pas parvenues à démontrer l'existence d'altérations durables des récepteurs $CB_1$ suite à une administration chronique chez le rat ou le singe [261].

## Maladies psychiatriques

De nombreux articles abordent le sujet de l'association d'une consommation de cannabis avec des maladies psychiatriques, notamment la schizophrénie et la dépression [262,263]. Une relation de cause à effet a été rapportée dans les deux sens.

Dans plusieurs études de cohorte longitudinales, des sujets consommant du cannabis ne présentant pas de symptômes dépressifs à l'état de base étaient beaucoup plus susceptibles que des non-consommateurs de développer une dépression [264-266]. Dans un rapport, la consommation de cannabis chez des adolescents prédisait la survenue ultérieure d'une dépression, mais l'inverse n'était pas le cas [266]. Le gène codant pour le récepteur $CB_1$ et un locus de susceptibilité pour le trouble bipolaire sont tous deux situés sur le chromosome 6q, mais un polymorphisme dans la région promotrice du gène du récepteur $CB_1$ n'était pas corrélé à des troubles de l'humeur ou à une psychose [267].

La consommation de cannabis entraîne la réapparition de la schizophrénie et peut aggraver des symptômes existants [262, 262a,262b]. Un mécanisme plausible de ce phénomène pourrait être l'augmentation de la libération de dopamine [268]. Comme dans le cas de la dépression, les études longitudinales portant sur des sujets non psychotiques ont montré que la consommation de cannabis était un facteur de risque de développer une schizophrénie [269-272]. Toutefois, les patients schizophrènes se servent souvent du cannabis pour compenser les symptômes les plus pénibles de leur maladie [272] ; ce type d'utilisation semble être plus fréquent chez les adolescents que chez les adultes [273]. Un polymorphisme du gène codant pour le récepteur $CB_1$ a été associé à des sujets schizophrènes toxicomanes par rapport à des sujets schizophrènes non toxicomanes [274]. Au cours d'une étude autoradiographique utilisant un radioligand du récepteur $CB_1$, une augmentation de la densité de liaison du ligand aux récepteurs $CB_1$ dans le cortex préfrontal dorsolatéral a été observée chez des sujets schizophrènes indépendamment de leur consommation récente de cannabis [275].

Bien qu'une dépression ou une schizophrénie puissent survenir chez des consommateurs de cannabis ne présentant aucun signe de ces troubles au moment où ils consomment le produit pour la première fois, il est probable que le cannabis déclenche l'apparition de symptômes chez des individus vulnérables plus qu'il ne les *provoque* [276].

## Voies respiratoires

Le cannabis entraîne des lésions bronchiques et laryngées accompagnées d'enrouement, d'une toux et d'une altération de la fonction pulmonaire [277-279]. Un pneumomédiastin, un emphysème sous-cutané et même la présence d'air dans l'espace épidural (pneumatose péridurale ou *pneumorachis*) ont suivi une inhalation de cannabis avec une expiration contre résistance [280]. La détérioration de la fonction des macrophages alvéolaires prédispose à l'infection pulmonaire [278]. Les hydrocarbures du goudron contenu dans la fumée de cannabis sont plus cancérigènes que ceux de la fumée de tabac [281,282], et les consommateurs présentent un risque de cancer de la bouche, du larynx et des poumons [283-288]. Par rapport au tabac fumé, le cannabis est associé à des taux sanguins de carboxyhémoglobine près de cinq fois supérieurs [289]. Un hippocratisme digital a été observé chez des consommateurs de haschisch sans autre preuve de pneumopathie [290]. La contamination des plantes de cannabis par l'herbicide paraquat constitue un danger potentiel supplémentaire pour le système respiratoire [291], tout comme la présence du pathogène inhalable *Aspergillus* dans la plupart des échantillons de cannabis, un risque particulier chez les consommateurs infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [292,293]. Aux États-Unis, une flambée de *Salmonella enteritidis* survenue dans plusieurs États a été attribuée à la contamination d'échantillons de cannabis

[294]. Quatre policiers portoricains chargés d'arracher des plants de cannabis cultivés illégalement ont souffert d'une histoplasmose pulmonaire aiguë [295].

## Allergie, cirrhose, maladie vasculaire périphérique

Des réactions anaphylactiques au cannabis ont été signalées [296] ; une uvulite aiguë et une obstruction des voies aériennes supérieures chez un fumeur ont nécessité l'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes en urgence [297]. Le cannabis a également été associé, de façon moins convaincante, à la cirrhose et à la gastroentérite [299]. Une artérite oblitérante des bras et des jambes a été décrite [300]. Un rapport français décrit les cas de 10 jeunes hommes atteints d'ischémie distale subaiguë des membres ayant entraîné une nécrose avec gangrène, ressemblant à la maladie de Buerger. Tous les patients étaient des fumeurs « modérés » de tabac, mais des consommateurs « réguliers » de cannabis [301].

## Immunosuppression

Les anomalies rapportées de l'immunité cellulaire sont notamment une inhibition de la blastogenèse des lymphocytes stimulée par la phytohémaglutinine, une diminution du nombre de lymphocytes T, une détérioration de la fonction des macrophages, une diminution de la sécrétion de cytokines, une modification de l'activité des cellules tueuses, un rejet tardif de greffon de peau allogène et une augmentation de la sensibilité (chez la souris) aux infections à Gram négatif [199,302-304]. Certains chercheurs, tout en confirmant les effets du cannabis sur la fonction des cellules T, ont trouvé que ces anomalies étaient temporaires. D'autres, qui étudiaient l'immunité cellulaire au moyen de tests cutanés ou la réponse de cultures de lymphocytes à des mitogènes, n'ont détecté aucune anomalie imputable à l'inhalation de la fumée de cannabis [199]. À la différence des alcooliques, les gros consommateurs de cannabis ne semblent pas être particulièrement vulnérables aux infections ne dépendant pas d'une contamination directe ; en particulier, le cannabis n'a pas accéléré la survenue du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) chez des consommateurs infectés par le VIH [305-307]. La consommation fréquente de cannabis représente en revanche un facteur de risque pour les maladies sexuellement transmissibles [308]. En Australie, plusieurs percées d'infection par le virus de l'hépatite A ont été attribuées à des accessoires servant à fumer le cannabis et partagés par plusieurs individus [309].

## Effets endocriniens

Le cannabis inhibe la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et de testostérone. Chez les hommes, cela entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes, une gynécomastie et une impuissance, et chez la femme, une irrégularité des menstruations et des cycles menstruels anovulatoires [199,308,309]. Ces modifications sont réversibles ; aucun cas d'impuissance permanente ou de diminution de la fertilité n'a été signalé chez des utilisateurs chroniques de cannabis. Un adolescent de 16 ans qui fumait du cannabis depuis l'âge de 11 ans a présenté un arrêt de la puberté ; l'abstinence a permis la reprise de la croissance et les taux de testostérone ont retrouvé la normalité [310].

Chez l'être humain, le cannabis déprime la réponse de l'hormone de croissance et du cortisol à l'hypoglycémie insulinique [311]. Chez les animaux, il déprime la fonction thyroïdienne et diminue les taux de prolactine plasmatique, et il augmente les taux d'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ainsi que de stéroïdes adrénocorticaux plasmatiques [312]. Une tolérance pour ces changements hormonaux s'installe. Chez le rat, la suppression de la LH par le δ-9-THC a été imputée à un blocage de la libération de l'hormone de libération de la LH, tandis que la suppression de la libération de l'hormone de croissance était secondaire à la stimulation de la libération de somatostatine [313]. Un rapport, mettant en garde contre une extrapolation trop rapide des effets endocriniens de l'animal à l'être humain, décrit une absence de changement des taux de prolactine plasmatique chez des fumeurs de cannabis de sexe masculin. Dans une étude, une consommation modérée

à court terme de cannabis n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de prolactine, d'ACTH, de cortisol, de LH et de testostérone chez des sujets masculins [314]. Dans d'autres rapports encore, une consommation modérée à court terme de cannabis n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de prolactine, d'ACTH, de cortisol, de LH et de testostérone [315], et une consommation chronique n'a eu aucun effet sur les taux sanguins de testostérone, de LH, de FHS, de prolactine ou de cortisol [316].

## Effets cardiovasculaires

Chez les sujets souffrant d'un angor, le cannabis réduit les performances à l'effort physique en augmentant la demande métabolique et en diminuant l'apport en oxygène au myocarde [317]. Des rapports peu fiables décrivent des cas d'infarctus du myocarde chez des personnes jeunes pendant ou peu de temps après une consommation de cannabis [318,318a], et dans une étude cas-témoin, le risque d'infarctus du myocarde était près de cinq fois plus élevé pendant les 60 min qui suivent l'inhalation de la fumée de cannabis [319]. Un infarctus du myocarde est survenu suite à l'utilisation récréative de cannabis et de sildénafil (Viagra®) ; en inhibant le cytochrome P450, le cannabis a probablement potentialisé les effets du sildénafil, notamment la vasodilatation systémique [320]. Un rapport publié en Inde décrit le cas d'un jeune homme souffrant de rhumatisme cardiaque qui est décédé après avoir bu une grande quantité de *bhang* [321]. Une fibrillation auriculaire paroxystique est survenue en association avec l'utilisation de cannabis chez des enfants et des adultes jeunes en bonne santé [322,323]. Un gros consommateur de cannabis a été atteint d'un infarctus rénal [324].

## Accidents vasculaires cérébraux

De nombreux rapports décrivent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez de jeunes consommateurs de cannabis [325-338,338a,338b]. Certains sont plus convaincants que d'autres. Chez deux jeunes hommes, la seule anomalie constatée a été une déviation conjuguée des yeux plusieurs jours ou plusieurs semaines après la consommation de cannabis [325,328]. Un autre jeune homme qui avait fumé du cannabis s'est réveillé le lendemain matin avec une hémiparésie et une dysarthrie [328]. Ces patients n'ont pas été soumis à des examens d'imagerie. Les cas (cette fois mieux documentés) de deux autres jeunes hommes – tous deux fumeurs de cigarettes et hypertendus – décrivent la survenue d'une hémiparésie alors qu'ils fumaient du cannabis, et les images TDM réalisées démontrent la présence d'un infarctus cérébral [329]. Un mécanisme possible est une hypotension induite par la drogue. Un fumeur chronique de cannabis et de tabac âgé de 30 ans a été victime de trois crises évoquant une ischémie transitoire puis d'un infarctus striatocapsulaire avec une hémiparésie et une aphasie [331].

Un jeune homme de 22 ans qui fumait du cannabis a souffert d'accidents ischémiques transitoires consistant en une aphasie ou une hémiparésie gauche, suivis par l'installation d'une hémiplégie gauche permanente [332]. Un adolescent de 15 ans qui fumait du cannabis de façon continue depuis plusieurs jours a été atteint d'un infarctus cérébelleux pendant qu'il fumait [333]. Un jeune fumeur de cannabis qui avait une forte consommation a souffert d'un infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure pendant un épisode de céphalée liée au coït [334]. Un infarctus occipital est survenu chez un adolescent qui fumait quotidiennement du cannabis et qui était hétérozygote pour la mutation Leiden du facteur V [335]. Un jeune homme a été victime de plusieurs épisodes brefs d'engourdissement de la partie gauche du corps alors qu'il fumait du cannabis puis d'un infarctus du territoire de l'artère cérébrale moyenne lors d'une forte consommation d'alcool [336]. Un jeune homme a souffert d'un infarctus cérébral imputé aux effets additifs du cannabis et d'une chimiothérapie au cisplatine [337]. Trois jeunes hommes qui ne présentaient pas d'autres risques d'AVC ni d'autre consommation évidente de drogue ont souffert d'accès ischémiques transitoires associés chronologiquement à la consommation de cigarettes de cannabis ; les images IRM des trois patients montraient des signaux de la substance blanche cérébrale concordants avec

une leucoencéphalopathie des petits vaisseaux [338].

Après avoir fumé du cannabis très puissant (« *superskunk* »), un homme de 40 ans en parfaite santé a été victime d'une amnésie globale transitoire d'une gravité exceptionnelle – l'amnésie rétrograde est remontée jusqu'à 20 ans, et la crise a duré 4 j. Aucun mécanisme, vasculaire ou autre, n'a pu être établi [339].

Comme nous l'avons vu précédemment, le cannabis provoque une tachycardie, une augmentation de la pression artérielle systolique et une hypotension orthostatique [116,141]. Les effets sur le DSC sont variables [151,255,256,340]. Dans une étude, des fumeurs non expérimentés de cannabis ont présenté une augmentation de l'anxiété et une diminution du DSC après la consommation de cannabis, tandis que les utilisateurs habitués présentaient une diminution de l'anxiété et une augmentation du DSC [341]. La réduction du volume sanguin cérébral (accompagnée d'étourdissements) lors d'une hypotension orthostatique indique une possible altération de l'autorégulation cérébrale [342]. Des études assistées par écho-Doppler transcrânien chez des jeunes fumeurs de cannabis abstinents ont identifié une augmentation de la résistance cérébrovasculaire « semblable à celle de soixantenaires » [343]. Chez le rat, le δ-9-THC a des effets vasoconstricteurs [344].

### Traumas

La consommation de cannabis est fortement associée aux accidents de la route [291,345]. Des études sur des volontaires confirment l'altération de l'aptitude à conduire jusqu'à 150 minutes après avoir fumé suffisamment de cannabis pour ressentir une euphorie (« *high* ») [346].

### Crises convulsives

Les rapports de crises convulsives associées au cannabis sont rares [347], et on ignore encore si la consommation ou le sevrage du cannabis peuvent déclencher des crises convulsives chez des épileptiques [348]. Les patients souffrant d'absences de type petit mal pourraient y être sensibles [46] ; toutefois, chez la plupart des consommateurs, le cannabis pourrait être plutôt anticonvulsivant [349]. Comme nous l'avons vu précédemment, les différents composés cannabinoïdes sont proconvulsivants ou anticonvulsivants chez différents modèles animaux (pour plus d'informations sur le rôle anticonvulsivant potentiel des cannabinoïdes chez l'être humain, voir plus loin dans le présent chapitre).

### Coups de chaleur

Un homme qui fumait du cannabis en faisant son jogging a souffert d'un coup de chaleur et d'un délirium ; sa température est montée jusqu'à 41,7 °C.

### Nerfs crâniens et périphériques

Un dysfonctionnement du nerf trochléaire, avec parésie du grand oblique, a été observé chez 20 sujets ayant une consommation de cannabis « moyenne à forte » ; bien que la drogue soit vraisemblablement responsable, le mécanisme reste inconnu [351]. Les études électrophysiologiques des nerfs périphériques d'utilisateurs de cannabis n'ont révélé aucune anomalie [352].

### Consommation de cannabis par voie parentérale

Des injections intraveineuses d'infusions de plante de cannabis ont été rarement signalées : les complications semblent provenir des éléments crus de la plante et non des effets des cannabinoïdes ; elles comprennent gastroentérite, hypoalbuminémie, hépatite, hypovolémie, insuffisance rénale, thrombocytopénie et rhabdomyolyse [353-355].

## Aspects obstétriques et pédiatriques

Aux États-Unis, jusqu'à un tiers des femmes enceintes consomment du cannabis [356]. Les études sur les effets pour les bébés sont contradictoires, en partie parce que la consommation déclarée est bien inférieure à la consommation réelle [357-365]. Dans une étude qui comprenait des analyses d'urine – sans lesquelles 16 % des consommatrices de cannabis n'auraient pas été identifiées – la

consommation de cannabis fumé pendant la grossesse était associée à un poids et une taille de naissance inférieurs à la normale [366]. Les nouveau-nés présentaient une diminution de la masse maigre avec des réserves adipeuses normales, une caractéristique que l'on retrouve également chez les bébés de mère fumeuse de tabac et qui implique une hypoxie ou d'autres causes d'altération de la croissance d'origine non nutritionnelle. Les cannabinoïdes traversent facilement le placenta, en particulier dans les premiers stades de la grossesse, et les anomalies fœtales pourraient être le résultat d'une toxicité directe, d'une ventilation-perfusion maternelle anormale ou de l'inhalation de monoxyde de carbone [367].

On ignore si ces changements entraînent des anomalies neurocomportementales. Des rapports décrivent des tremblements, une diminution des réactions aux stimulus pendant le sommeil, des cris anormalement aigus, une modification des cycles du sommeil et une impulsivité chez des bébés dont la mère avait une consommation de cannabis modérée à forte [368-371a]. Dans d'autres études, cependant, aucune de ces anomalies n'a été observée. Le développement neurocomportemental était normal chez des enfants âgés de 1 et 2 ans exposés in utero au cannabis [371], mais à l'âge de 4 ans, les mêmes enfants ont obtenu de mauvais résultats aux tests verbaux et aux tests de mémoire [372]. Dans une étude longitudinale qui incluait plusieurs centaines d'enfants, l'exposition prénatale au cannabis était associée à l'âge de 10 ans à un déficit de l'apprentissage et de la mémoire et à une impulsivité, alors même que les autres facteurs de risque, y compris l'éthanol, étaient contrôlés [373]. Par rapport à des enfants-contrôles, des nourrissons de 1 mois exposés in utero au cannabis étaient moins éveillés, leur « autorégulation » était moindre, ils étaient hypertoniques et excitables [374]. Une analyse de la littérature a conclu que l'exposition du fœtus au cannabis n'était pas associée à une réduction du « QI global » mais plutôt à une altération des fonctions exécutives – par exemple l'attention soutenue et « l'analyse visuelle et les tests d'hypothèse » [375].

Un lien a été trouvé entre l'exposition au cannabis au cours du troisième trimestre et l'allongement anormal de la latence des potentiels évoqués visuels à 18 mois, en l'absence de troubles du comportement néonatal [376]. L'interaction des endocannabinoïdes avec les opioïdes et d'autres systèmes de neurotransmetteurs/neuromodulateurs pourrait signifier que l'exposition in utero au cannabis augmenterait le risque de dépendance ultérieure à d'autres drogues. Cependant, chez l'animal, l'exposition prénatale au δ-9-THC n'a pas augmenté les propriétés renforçantes de la morphine [377].

Le syndrome de mort subite du nourrisson a été associé à la consommation de cannabis par le *père* à l'époque de la conception, de la grossesse puis après la naissance [378].

Des nourrissons exposés au cannabis pendant l'allaitement présentaient un retard du développement moteur par rapport à des contrôles [379]. Comme pour d'autres drogues, les effets du cannabis sur le développement du fœtus et les autres stades du développement de l'enfant sont difficiles à distinguer des variables confondantes que sont notamment l'alimentation de la mère, l'abus d'autres substances et l'environnement où vit la mère.

Selon certains rapports, les cannabinoïdes ont empêché la ségrégation normale des chromosomes et ont induit une cassure chromosomique sur des lymphocytes humains [380, 381]. Cependant, ces effets n'ont pas été confirmés par l'ensemble des recherches réalisées [382]. Chez les rongeurs, les cannabinoïdes ont provoqué la formation d'ovules présentant des anomalies morphologiques ainsi que des avortements spontanés, et ont augmenté la mortinatalité, en particulier des nouveau-nés femelles [361,383-385]. Des anomalies hépatiques, rénales et vasculaires, une hydrocéphalie et un retard de la croissance post-natale ainsi que de la synthèse cérébrale de protéines ont également été observés [385-389]. Dans une étude chez le rat, l'exposition maternelle aux cannabinoïdes a eu des conséquences sur le développement des neurones dopaminergiques nigrostriés, mésolimbiques et tubéro-infundibulaires [390]. Les autres études sur ce sujet n'ont pas permis de confirmer les effets des cannabinoïdes sur la synthèse des protéines ou le développement [391].

Comme chez l'être humain, les anomalies neurocomportementales rencontrées au cours des études chez l'animal ont été difficilement détectables, tout particulièrement lors des études convenablement contrôlées [392,393]. Dans les cas où l'appariement des contrôles pour l'alimentation et des parents de substitution ont été utilisés, le cannabis n'a eu aucun effet à court ou à long terme sur l'attachement aux mamelles, la locomotion, le niveau d'activité, l'évitement, l'apprentissage d'un labyrinthe à eau ou le réflexe de sursaut auditif [394-396].

Une étude cas-témoin portant sur l'hématome rétroplacentaire chez l'être humain a révélé que la consommation hebdomadaire de cannabis pendant la grossesse comportait un rapport de risque de 2,8 [397].

## Utilisations thérapeutiques

### Contexte historique

Depuis plusieurs millénaires, le cannabis est utilisé pour traiter des problèmes médicaux [46,398-400]. Le *Pen Ts'ao*, un herbier chinois datant du troisième millénaire avant l'ère chrétienne, le recommandait pour la constipation, la goutte, le paludisme, les rhumatismes, les douleurs et les problèmes menstruels. En Inde, l'*Athera Veda* du second millénaire avant notre ère recommandait son utilisation pour la sédation et pour faire baisser la fièvre, et il est encore utilisé aujourd'hui par les praticiens ayurvédiques comme décongestionnant, astringent, stimulant de l'appétit, anesthésiant et aphrodisiaque. Au xix$^{e}$ siècle, William O'Shaughnessy, de l'English East India Company, menait des expériences sur l'efficacité du cannabis contre les crises convulsives, le tétanos, la rage et la douleur, et les Anglais utilisaient cette substance contre l'insomnie, l'asthme, pour le sevrage de l'opium et comme analgésique chez les enfants (la reine Victoria elle-même a bénéficié de ce dernier traitement). En France, on l'utilisait pour traiter la folie. Wier Mitchell, William Gowers et William Osler recommandaient tous trois le cannabis comme traitement symptomatique et préventif de la migraine. En 1941, 4 ans après que le cannabis soit devenu illégal aux États-Unis, il fut retiré de la pharmacopée américaine ; cependant, l'année suivante, Morris Fishbein, le rédacteur en chef du *Journal of the American Medical Association*, a continué à recommander l'utilisation de préparations orales de cannabis pour le traitement de la migraine cataméniale. Aujourd'hui, il existe des partisans de l'utilisation du cannabis pour traiter les douleurs, les nausées, l'anorexie, l'asthme, le glaucome, la spasticité et l'épilepsie. Une enquête réalisée en 1991 auprès de 1000 cancérologues américains a révélé que nombre d'entre eux seraient prêts à recommander le cannabis à leurs patients.

Le δ-9-THC, commercialisé sous l'appellation dronabinol (Marinol®), a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ainsi que pour l'amaigrissement dû au sida (les enquêtes réalisées indiquent que le dronabinol n'est pas utilisé de façon toxicomaniaque et qu'il n'est pas détourné vers le marché clandestin [400a]). Un cannabinoïde de synthèse, le nabilone (Cesamet®), est disponible en Europe. La question de savoir si le cannabis lui-même doit être mis à disposition pour traiter ce type de troubles a suscité un débat aussi vif que celui qui entoure l'ensemble d'éléments législatifs concernant cette substance. La raison en est que ces deux sujets sont difficiles à envisager séparément.

Le cannabis est une drogue inscrite à l'annexe I du Controlled Substance Act, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une drogue dépourvue d'intérêt médical et comportant un risque considérable de dépendance. En dépit de la décision d'une cour d'appel fédérale en 1991, qui déclarait illogique l'inflexibilité du bureau américain de lutte contre la drogue (Drug Enforcement Administration [DEA]), la FDA a refusé de réexaminer le sujet. En 1996, l'État de Californie a adopté le Compassionate Use Act (« Proposition 215 ») qui autorise toute personne gravement malade à se procurer du cannabis sur la recommandation d'un médecin. Il a été rejoint depuis par huit autres États – Alaska, Arizona, Colorado, Hawaï, Maine, Nevada, Oregon et Washington – qui ont passé des lois similaires ; en

2001, le Canada a légalisé l'achat, la culture et la consommation de cannabis pour les patients présentant certaines maladies bien spécifiques sur la recommandation d'un médecin [399]. En Californie, le cannabis, que l'on trouve dans les « *Cannabis buyers' clubs* » (des clubs d'acheteurs de cannabis), était principalement délivré aux patients atteints du sida, mais aussi à certains patients atteints d'un cancer, de douleurs chroniques ou de sclérose en plaques [401]. À cela, le directeur du bureau antidrogue de la Maison-Blanche (le général Barry McCaffrey) a répondu en menaçant de révoquer l'inscription au DEA de chaque praticien qui prescrirait ou même *recommanderait* l'usage de cannabis, de l'exclure des programmes Medicare et Medicaid et d'engager des poursuites pénales [402]. Le rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine* a qualifié cette politique menée par le gouvernement d'« aveugle, oppressive et inhumaine » et a demandé que le cannabis soit reclassé à l'annexe II du Controlled Substance Act [403] (le dronabinol est à l'annexe III). Un tribunal californien a émis une injonction à l'encontre du « muselage » fédéral, en rappelant que le premier amendement de la constitution américaine protège les communications entre un médecin et son patient. Les autorités fédérales ont répondu à cette ordonnance par la fermeture de plusieurs clubs d'acheteurs californiens [404,405].

Dans un rapport publié en 1999, l'Institut de médecine a recommandé d'inclure des essais cliniques sur la prise en charge des symptômes et l'évaluation des effets psychologiques et des risques sanitaires aux recherches sur les substances cannabinoïdes. Ce rapport approuvait ouvertement le recours aux cigarettes de cannabis lorsque toutes les autres interventions échouaient, mais sous la supervision d'un comité d'experts [406].

Dans un rapport comparable, l'American Medical Association a recommandé l'étude scientifique du cannabis fumé dans certaines conditions bien spécifiques (syndrome de maigreur associée au sida, vomissements sévères induits par une chimiothérapie, sclérose en plaques, lésions de la moelle épinière, dystonie et douleurs neuropathiques) et le maintien à l'annexe I du Controlled Substance Act en attendant les résultats des études [407]. Les opposants du cannabis médical évoquent l'absence d'études d'efficacité et de sécurité indispensables pour toute substance délivrée sur ordonnance et approuvée par la FDA, ainsi que l'impossibilité de contrôler le contenu des feuilles de cannabis destinées à être fumées (et font ainsi abstraction de l'ensemble des herbes médicinales et des compléments alimentaires disponibles dont le contenu, de la même façon, ne peut pas être contrôlé). Ils sont également convaincus que le mouvement de légalisation du cannabis à des fins médicales est en grande partie orchestré par ceux qui voudraient le légaliser à des fins récréatives [408].

En 2001, la Cour suprême des États-Unis a invalidé une décision de la cour d'appel déclarant que la nécessité médicale offrait une protection contre des poursuites fédérales pour utilisation de cannabis. Selon le juge de la Cour suprême Clarence Thomas, « le cannabis n'entraîne aucun bénéfice médical qui justifierait une exception » à la classification à l'annexe I du Controlled Substance Act [409]. Cette décision n'invalide cependant pas la Proposition 215, et en 2002, en Californie, une cour d'appel fédérale a déclaré que le gouvernement des États-Unis n'est pas autorisé à révoquer les licences des médecins qui recommandent le cannabis à leurs patients [410]. L'année suivante, la Cour suprême des États-Unis a maintenu cette décision, même s'il restait illégal pour les médecins de rédiger des ordonnances (ou équivalent) pour le cannabis [410a,410b].

Parmi toutes ces craintes et ces tentatives, quelles sont les preuves de l'efficacité médicale du δ-9-THC, des autres cannabinoïdes, ou du cannabis lui-même ?

## Contrôle de la douleur

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le δ-9-THC a de puissants effets analgésiques chez l'animal, et les systèmes cannabinoïdergiques et opiacés endogènes interagissent de manière complexe [56,411]. Les récepteurs $CB_1$ prédominent dans le système descendant de modulation de la douleur comprenant la substance périaqueducale mésen-

céphalique, le bulbe rostroventral et les cornes dorsales de la moelle épinière. De nombreux patients douloureux déclarent que l'inhalation de la fumée du cannabis est bénéfique, et des effets antinociceptifs ont été décrits dans des rapports d'expériences conduites chez l'être humain [412-414]. Toutefois, les essais cliniques contrôlés ont uniquement évalué les formulations orales du δ-9-THC ou les cannabinoïdes de synthèse ; selon une méta-analyse de neuf de ces études, qui s'intéressait aux douleurs du cancer, aux « douleurs non malignes » et aux douleurs postopératoires, l'effet analgésique n'était pas supérieur à celui de 50 à 120 mg de codéine [415]. Dans une étude portant sur les douleurs du cancer, 20 mg de δ-9-THC oral a produit une analgésie légère mais a entraîné des effets secondaires sous forme de somnolence, ataxie, vision brouillée, discours haché et désorientation [416]. Il est intéressant de noter que plusieurs cannabinoïdes non psychoactifs qui ne se lient pas aux récepteurs $CB_1$ se sont avérés avoir une efficacité analgésique lors d'essais cliniques préliminaires [411,417,417a]. Les agents qui perturbent le système des endocannabinoïdes, par exemple en bloquant l'hydrolase des amides d'acides gras, l'enzyme qui dégrade l'anandamide, sont encore au stade expérimental [418].

## Anorexie, nausées et vomissements

Une méta-analyse de 30 essais randomisés a conclu que les cannabinoïdes oraux (dronabinol ou nabilone) ou intramusculaires (lévonantradol) étaient supérieurs à la prochlorpérazine, au métoclorpomide ou au dompéridone, pour traiter les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie [419]. L'élévation de l'humeur était considérée comme un effet secondaire « positif », mais les patients ont souvent dû interrompre leur traitement cannabinoïde en raison d'une dysphorie, d'une dépression, d'une paranoïa ou d'hallucinations. Une vaste majorité des patients a déclaré préférer les cannabinoïdes pour leur future chimiothérapie. Aucune étude utilisant le cannabis fumé ou comparant les cannabinoïdes aux antagonistes du récepteur $5\text{-}HT_3$ (actuellement, le traitement de référence) n'a été réalisée. De nombreux patients atteints d'un cancer ou du sida et qui souffrent d'anorexie, de nausées, de vomissements et de perte pondérale préfèrent fumer du cannabis [420,421] ; 80 % des 10 000 patients approvisionnés par le Club des cultivateurs de San Francisco étaient atteints du sida [406]. Le cannabis fumé et les antagonistes du récepteur $5\text{-}HT_3$ n'ont pas encore été comparés.

## Asthme

Le δ-9-THC réduit la résistance des voies aériennes, mais il serait impossible de mettre en œuvre un traitement de l'asthme avec du cannabis à fumer. Un aérosol de δ-9-THC a été élaboré, mais ses applications sont limitées [46].

## Glaucome

Le δ-9-THC et les autres cannabinoïdes psychoactifs diminuent la pression intraoculaire en agissant au niveau des récepteurs $CB_1$ dans l'œil. Des études contrôlées révèlent que sa durée d'action est courte et qu'il entraîne des effets indésirables inacceptables ; le rapport demandé à l'Institut de médecine a conclu que la mise en œuvre d'un traitement chronique du glaucome par les cannabinoïdes est impossible [406]. Selon des études chez des patients, la consommation de cannabis fumé a été bénéfique pour certains d'entre eux après que toutes les autres options de traitement se sont avérées inefficaces [422,423].

## Sclérose en plaques

Dans une enquête réalisée aux États-Unis et au Royaume-Uni auprès de 112 patients atteints de sclérose en plaques et fumeurs de cannabis, plus de 90 % décrivaient une amélioration de la spasticité, des douleurs musculaires, des tremblements et de l'humeur, et la majorité d'entre eux déclaraient avoir bénéficié d'une amélioration de la dépression, de la faiblesse musculaire, des troubles de l'équilibre, des symptômes visuels, des troubles digestifs et de la vessie, des paresthésies, de la névralgie du trijumeau et de la fatigue [424]. Toutefois, les réactions au placebo sont fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques. Au cours d'une étude randomisée, réalisée en double insu et contrôlée contre

placebo, sur la réponse posturale et la spasticité dans la sclérose en plaques, les patients percevaient des bénéfices cliniques après avoir fumé du cannabis, bien que les examinateurs aient identifié au contraire une augmentation des erreurs sur les tracés de posturographie [425]. Trois études contrôlées contre placebo portant sur une formulation orale de δ-9-THC (ou de δ-9-THC et de cannabidiol) utilisée pour traiter la spasticité dans le cadre de la sclérose en plaques ont trouvé des bénéfices de très courte durée, voire absents, et des effets indésirables inacceptables [426-428]. Un essai randomisé et contrôlé contre placebo réalisé au Royaume-Uni, utilisant un extrait de cannabis contenant principalement du δ-9-THC et du cannabidiol, n'a identifié que de légers bénéfices au niveau des mesures objectives de la spasticité, et pourtant les bénéfices subjectifs du point de vue des patients étaient significatifs [428a]. Des rapports d'observation empiriques décrivent des améliorations objectives considérables suite à l'administration orale de δ-9-THC ou de nabilone chez des patients atteints de sclérose en plaques souffrant de tremblements ou de spasticité [429,430]. Un autre rapport décrit une réduction de la spasticité, survenue suite à un traumatisme de la moelle épinière, par l'administration de δ-9-THC [431]. Un patient atteint de sclérose en plaques a constaté la disparition de son nystagmus pendulaire après avoir fumé du cannabis [432].

Chez la souris atteinte d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) [un modèle animal de sclérose en plaques] récidivante chronique, les cannabinoïdes ont non seulement amélioré la spasticité, mais ils ont également modifié favorablement l'évolution de la maladie [433]. Les souris KO dépourvues de récepteurs $CB_1$ présentaient un nombre plus important de lésions du SNC lorsqu'elles étaient soumises à l'EAE, et les agonistes exogènes du récepteur $CB_1$ ont diminué les lésions dans un modèle expérimental d'uvéite allergique [433a]. Ces observations indiquent que les cannabinoïdes pourraient non seulement réduire fortement les symptômes ressentis par certains patients, mais aussi ralentir l'évolution de la maladie par le biais de mécanismes immunomodulateurs ou neuroprotecteurs.

En 2004, un extrait liquide de cannabis, conçu pour être vaporisé sous la langue, a été introduit au Royaume-Uni pour le traitement de la sclérose en plaques [433b].

## Épilepsie

Dans une étude cas-témoin menée au centre hospitalier de Harlem, il est apparu que le cannabis avait un effet protecteur contre les crises convulsives d'apparition récente chez les hommes ; l'incidence était significativement moindre chez les patients que chez les témoins (28,9 % contre 40,6 %), et cet effet persistait après contrôle pour l'héroïne, l'éthanol et d'autres facteurs confondants dans une analyse multivariée (tableau 7.2) [349]. Un effet similaire, quoique de moindre intensité (11,7 % contre 15,2 %), apparaissait chez les femmes mais n'était pas significatif. La fréquence et la durée de l'utilisation de cannabis étaient similaires chez les patients et les témoins. Environ un tiers des participants étaient des consommateurs quotidiens, et deux tiers avaient une consommation hebdomadaire ; 70 % consommaient du cannabis depuis au moins 2 ans et 50 % depuis au moins 5 ans. Il est particulièrement intéressant de noter que la consommation de cannabis fumé dans les 90 j offrait une protection maximale, que le risque de crises convulsives non provoquées (et non accompagnées d'un facteur déclenchant supplémentaire, tel qu'un trouble du métabolisme ou un traumatisme crânien) diminuait, même chez les sujets dont la dernière consommation était plus ancienne.

Ces résultats concordent avec les études chez l'animal, qui démontrent les propriétés anticonvulsivantes de certains cannabinoïdes. Les débuts de l'utilisation du cannabis pour le traitement de l'épilepsie remontent au xv$^{e}$ siècle [434], pourtant peu d'essais ont été réalisés chez l'être humain [435-443]. Cinq enfants épileptiques présentant un retard mental, dont la maladie n'était pas convenablement stabilisée et qui étaient traités par des anticonvulsivants classiques, ont été mis sous « isomères homologues du THC » ; trois ont réagi « au moins aussi bien qu'avec le traitement précédent », un a bénéficié d'une amé-

**Tableau 7.2.** Odds ratios ajustés entre l'utilisation de cannabis et les crises convulsives d'apparition récente

| | Hommes : odds ratio (intervalle de confiance 95 %) | Femmes : odds ratio (intervalle de confiance 95 %) |
|---|---|---|
| Crises convulsives non provoquées | | |
| Consommation de cannabis de longue date | 0,42 (0,22–0,82) | 1,09 (0,35–3,40) |
| Consommation de cannabis dans les 3 mois avant l'admission | 0,36 (0,18–0,74) | 1,87 (0,56–6,20) |
| Crises convulsives provoquées | | |
| Consommation de cannabis de longue date | 1,03 (0,36–2,89) | 0,79 (0,14–4,37) |
| Consommation de cannabis dans les 3 mois avant l'admission | 0,18 (0,04–0,84) | 1,08 (0,12–9,79) |

lioration importante et un autre a été totalement débarrassé des crises convulsives [438]. Dans un rapport portant sur un cas isolé, la consommation de cannabis fumé était nécessaire pour parvenir à stabiliser les crises convulsives [435]. Une enquête réalisée dans l'État du Nouveau-Mexique, aux États-Unis, parmi 42 sujets épileptiques âgés de moins de 30 ans a révélé que 29 % d'entre eux utilisaient du cannabis ; l'un des sujets déclarait que le cannabis diminuait l'apparition de crises convulsives et un autre qu'il les « provoquait » [440]. Dans un autre rapport, l'administration intraveineuse de cannabidiol n'a pas altéré (et pourrait même avoir augmenté) les anomalies électroencéphalographiques (sous forme de pointes-onde) d'un jeune homme souffrant de « crises convulsives toni-cocloniques » stabilisées [442]. Un jeune homme qui abusait de l'éthanol et fumait du cannabis tous les jours a été victime d'hallucinations olfactives épisodiques, de confusion, d'incontinence urinaire et de pointes EEG du lobe temporal après avoir arrêté de consommer du cannabis ; les symptômes ont disparu avec la reprise de sa consommation, et sont réapparus lorsqu'il a de nouveau arrêté de consommer du cannabis [444].

Une seule étude de traitement prospective a été menée ; il s'agissait d'un essai en double insu, contrôlé contre placebo, incluant des patients réfractaires aux autres médicaments antiépileptiques. Le cannabidiol, administré à 8 des 16 patients, a fortement amplifié les anomalies électroencéphalographiques mais pas les crises comportementales. Après 4 à 5 mois, toutefois, 7 de ces 8 patients étaient totalement débarrassés des crises, aussi bien sur le plan électroencéphalographique que comportemental, contre un seul patient parmi les huit sujets de contrôle. Le seul signe de toxicité était la somnolence [443]. Ces observations impliquent que certains composés cannabinoïdes sont des médicaments anticonvulsivants potentiellement intéressants.

## Dyskinésies

Des rapports empiriques suggèrent que les cannabinoïdes sont utiles pour traiter différentes types de dyskinésies. Sur 13 patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette, 11 ont rapporté une « amélioration significative » de leurs symptômes après avoir fumé du cannabis, et dans un essai longitudinal, randomisé et contrôlé contre placebo, l'administration de δ-9-THC par voie orale a entraîné une amélioration significative des tics et du comportement obsessionnel compulsif qui était corrélé à la concentration plasmatique des cannabinoïdes [445,446].

Des descriptions peu scientifiques de cas d'amélioration de la dystonie par le cannabis n'ont pas été confirmées lors d'un essai randomisé utilisant le nabilone [447]. Dans un essai en ouvert, le cannabis n'a eu aucun effet sur les tremblements induits par la maladie de Parkinson [448]. Dans un essai randomisé, en double insu et contrôlé contre placebo, le

nabilone a réduit significativement les dyskinésies induites par le lévodopa chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson [449].

Un patient atteint du sida et victime de hoquets réfractaires a été soulagé en fumant du cannabis [450].

### Migraine

L'arrêt brutal d'une consommation chronique de cannabis fumé peut déclencher des crises migraineuses [451]. Bien que le cannabis soit utilisé depuis des siècles pour traiter la migraine, les preuves de son efficacité sont strictement empiriques [398,452].

### Neuroprotection

Comme nous venons de le voir, les cannabinoïdes exercent un effet neuroprotecteur chez l'animal souffrant de lésions ischémiques ou excitotoxiques du SNC [26,62b,453]. Le cannabidiol et le HU211, des cannabinoïdes ayant une faible affinité pour les récepteurs $CB_1$, sont aussi efficaces que le δ-9-THC, indiquant l'existence d'un mécanisme ne faisant pas intervenir les récepteurs $CB_1$ [22,432,452]. Aucune étude chez l'être humain n'a pour le moment été réalisée.

### Immunosuppression/anti-inflammation

Chez une souris servant de modèle pour l'arthrite à médiation immunitaire, le cannabidiol a eu un puissant effet antiarthritique [454].

### Traitement de l'abus d'autres drogues

Le δ-9-THC et l'anandamide ont en commun une considérable tolérance croisée avec l'éthanol, et les effets pharmacologiques et comportementaux de l'éthanol pourraient être médiés via la transduction des signaux par les récepteurs $CB_1$ [455]. Chez les rongeurs présentant une préférence pour l'éthanol, le rimonabant, un antagoniste du récepteur $CB_1$, a diminué la consommation d'éthanol [456]. Il existe une sensibilisation croisée entre les agonistes du récepteur $CB_1$, les opiacés et les psychostimulants. Chez le rat, l'agoniste HU-210 a déclenché la réapparition du comportement de recherche de la cocaïne, tandis que le rimonabant a bloqué cette réapparition induite par la cocaïne elle-même ou par des indices associés à la cocaïne [457]. Aucun essai sur les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes chez les personnes dépendant des drogues n'a pour le moment été réalisé.

## Traitement à long terme

L'absurdité de la politique américaine concernant le cannabis n'efface pas les conséquences potentiellement dangereuses de la consommation de cette substance, y compris l'addiction, le déficit cognitif et les effets délétères sur le fœtus. Aux États-Unis, sur plus de 10 millions de consommateurs actuels, plus de 1 million présentent une dépendance physique – c'est-à-dire une addiction – et beaucoup cherchent à se soigner [103,458-460]. En 1999, aux États-Unis, 220 000 consommateurs de cannabis ont été intégrés dans des programmes de traitement de l'abus de drogues subventionnés par des sources publiques [218]. La grande majorité des sujets dépendant du cannabis consomment également d'autres drogues, en particulier de la cocaïne, de l'éthanol et du tabac. À la différence de l'héroïne, il n'existe aucune pharmacothérapie permettant de traiter la dépendance au cannabis. Un traitement par δ-9-THC oral a été testé sur des fumeurs de cannabis, sur le même mode que le traitement de maintenance par la méthadone chez les héroïnomanes ; l'essai n'a trouvé aucune diminution de la consommation de cannabis fumé ni modification des effets du cannabis fumé sur les tâches psychomotrices [461]. Sur 110 adultes ayant bénéficié d'une thérapie de groupe intensive pendant 12 semaines, seuls 30 % ont déclaré une abstinence totale de cannabis au cours du mois qui a suivi le traitement [458]. Un tel résultat illustre de façon pratique ce qu'est l'addiction.

## Références


1. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. Pharmacol Rev 1986; 38:151.
2. Pertwee RG. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. Pharmacol Ther 1988; 36:189.
3. Perez-Reyes M, Timmons MC, Lipton MA, et al. Intravenous injection in man of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol. Science 1972; 177:633.
4. Seth R, Sinha S. Chemistry and pharmacology of cannabis. Prog Drug Res 1991; 36:71.
5. Colasanti BK, Lindamood C, Craig CR. Effects of marijuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. Pharmacol Biochem Behav 1982; 16:573.
6. Karler R, Turkanis SA. Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. Br J Pharmacol 1980; 68:479.
7. Consroe P, Benedito MA, Leite JR, et al. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. Eur J Pharmacol 1982; 83:293.
8. Consroe P, Martin A, Singh V. Antiepileptic potential of cannabidiol. J Clin Pharmacol 1981; 21 (Suppl):428S.
9. Johnson DD, McNeill JR, Crawford RD, Wilcox WC. Epileptiform seizures in domestic fowl. V. The anticonvulsant activity of delta-9-tetrahydrocannabinol. Can J Physiol Pharmacol 1975; 53:1007.
10. Sofia RD, Solomon TA, Barry H. Anticonvulsant activity of delta-9-tetrahydrocannabinol compared with three other drugs. Eur J Pharmacol 1976; 35:7.
11. Wada JA, Wake A, Sato M, Corcoran ME. Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled rats. Epilepsia 1975; 16:503.
12. Wada JA, Osawa T, Corcoran ME. Effects of tetrahydrocannabinols on kindled amygdaloid seizures in Senegalese baboons, Papio papio. Epilepsia 1975; 16:439.
13. Ten-harn M, Laskota WJ, Lumak P. Acute and chronic effects of beta-9-tetrahydrocannabinol on seizures in the gerbil. Eur J Pharmacol 1975; 31:148.
14. Consroe P, Fish BS. Rabbit behavioral model of marijuana psychoactivity in humans. Med Hypotheses 1981; 7:1079.
15. Consroe P, Martin P, Eisenstein D. Anticonvulsant drug antagonism of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced seizures in rabbits. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1977; 16:1.
16. Turkanis SA, Karler R. Electrophysiologic properties of the cannabinoids. J Clin Pharmacol 1981; 21 (Suppl):449S.
17. Consroe P, Wolkin A. Cannabidiol-antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. J Pharmacol Exp Ther 1977; 20:26.
18. Karler R, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. J Clin Pharmacol 1981; 21:4375.
19. Martin BR. Structural requirements for cannabinoid-induced anti-nociceptive activity in mice. Life Sci 1985; 36:1523.
20. Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signaling. Phil Trans R Soc Lond 2001; 356:381.
21. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997; 74:129.
22. Iverson L. Cannabis and the brain. Brain 2003; 126:1252.
22a. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002; 54:161.
23. Gerard CM, Mollcreau C, Brownstein MJ, et al. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. Biochem J 1991; 279:129.
24. Onaivi ES, Leonard CM, Ishiguro H, et al. Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. Prog Neurobiol 2002; 66:307.
25. Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38:179.
26. Mechoulam R. Discovery of endocannabinoids and some random thoughts on their possible roles in neuroprotection and aggression. Prostagland Leukotriene Essential Fatty Acids 2002; 66:93.
27. Murillo-Rodriguez E, Giordano M, Cabeza R, et al. Oleamide modulates memory in rats. Neurosci Lett 2001; 313:61.
28. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. Science 2002; 296:678.
29. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system–an overview. Prostagland Leukotriene Essential Fatty Acids 2002; 66:221.
30. Chaperon F, Thiebot MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. Crit Rev Neurobiol 1999; 13:243.
31. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. Trends Pharmacol Sci 2001; 22:565.
32. McAllister SD, Glass M. CB1 and CB2 receptor-mediated signaling: a focus on endocannabinoids. Prostagland Leukotriene Essential Fatty Acids 2002; 66:161.
33. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol 1999; 58:315.
34. Deadwyler SA, Hampson RE, Mu J, et al. Cannabinoids modulate voltage-sensitive potassium in A-current in hippocampal-neurons via a cAMO-dependent process. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273:734.
35. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signaling at hippocampal synapses. Nature 2001; 410:588.
36. Christie MJ, Vaughan CW. Cannabinoids act backwards. Nature 2001; 410:527.
37. Ohno-Shosaku T, Maejima T, Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals

from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. Neuron 2001; 29:729.
38. Maejima T, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. Neurosci Res 2001; 40:205.
39. Bracey MH, Hanson MA, Masuda KR, et al. Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signaling. Science 2002; 298:1793.
40. Fernandez-Ruiz J, Bercendero F, Hernandez ML, et al. The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 2000; 23:14.
41. Guzmán M, Galve-Roperh I, Sánchez C. Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. Trends Pharmacol Sci 2001; 22:19.
42. Downer E, Boland B, Fogarty M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurons via activation of the CB1 receptor. Neuroreport 2001; 12:3973.
43. Guzman M, Sanchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. J Mol Med 2001; 78:613.
44. Chan GC, Hinds TR, Impey S, et al. Hippocampal neurotoxicity of delta-9-tetrahydrocannabinol. J Neurosci 1998; 18:5322.
45. Fride E, Ginzburg Y, Brever A, et al. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. Eur J Pharmacol 2001; 419:207.
46. Iversen LL. The Science of Marijuana. Oxford: Oxford University Press, 2000.
47. Lichtman AH, Varvel SA, Martin BR. Endocannabinoids in cognition and dependence. Prostagland Leukotriene Essential Fatty Acids 2002; 66:269.
48. Hampson RE, Deadwyler SA. Role of cannabinoid receptors in memory storage. Neurobiol Dis 1998; 5:474.
49. Reibaud M, Obinu MC, Ledent C, et al. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. Eur J Pharmacol 1999; 379:R1.
50. Bohme GA, Laville M, Ledent C, et al. Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. Neuroscience 2000; 95:5.
51. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. Nature 2002; 418:530.
52. Varvel SA, Lichtman AH. Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. J Pharmacol Exp Ther 2002; 301:915.
53. Rodriguez de Fonseca F, Del Acco I, Martin-Calderón, et al. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. Neurobiol Dis 1998; 5:483.
54. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, et al. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. Nature Neurosci 1999; 2:358.
55. Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. Neuron 2001; 29:717.
56. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, et al. An analge-sia circuit activated by cannabinoids. Nature 1998; 395:381.
57. Calignano A, LaRana G, Guiffrida A, et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. Nature 1998; 394:227.
58. Fields HL, Meng ID. Watching the pot boil. Nat Med 1998; 4:1008.
59. DiMarzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. Nature 2001; 410:822.
60. Van Sickel MD, Oland LD, Ho W, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB, receptors in the brainstem of the ferret. Gastroenterology 2001; 121:767.
61. Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294:27.
62. Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. Pharmacol Ther 2001; 90:45.
62a. van der Stelt M, Velduis WB, Bar PR, et al. Neuroprotection by delta-9-tetrahydrocannabinol, the main active compound in marijuana, against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. J Neurosci 2001; 21:6475.
62b. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. Science 2003; 302:84. J Neurosci 2003;302:84.
62c. Mechoulam R, Lichtman AH. Stout guards of the central nervous system. Science 2003; 302:65.
62d. Clement AB, Hawkins EG, Lichtman AH, et al. Increased seizure susceptibility and proconvulsant activity of anandamide in mice lacking fatty acid amide hydrolase. J Neuro Sci 2003; 23:3916
62e. Hansen HH, Azcoita I, Pons S, et al. Blockade of cannabinoid CB(1) receptor function protects against in vivo disseminating brain damage following NMDA-induced excitotoxicity. J Neurochem 2002; 82:154.
63. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. Neurobiol Dis 1998; 5:417.
64. Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernández M, et al. The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci 2000; 23:14.
65. Song Z-H, Zhong M. CB1 cannabinoid receptor-mediated cell migration. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294:204.
66. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. J Neurosci 2002; 22:3326.
67. Wiley JL, Martin BR. Effects of SR141716A on diazepam substitution for δ-9-tetrahydrocannabinol in rat drug discrimination. Pharmacol Biochem Behav 1999; 64:519.
68. Wiley JL. Cannabis: discrimination of "internal bliss." Pharmacol Biochem Behav 1999; 64:257.
69. Valjent E, Maldanado R. A behavioral model to reveal place preference to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. Psychopharmacology 2000; 147:436.

70. Ghozland S, Mathews H, Simonin F, et al. Motivational effects of cannabinoids are mediated by μ- and κ-opioid receptors. J Neurosci 2002; 22:1146.
71. Valjent E, Maldonado R. A behavioral model to reveal place preference to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. Psychopharmacology 2000; 147:436.
72. Gardner EL, Vorel ER. Cannabinoid transmission and reward-related events. Neurobiol Dis 1998; 5:502.
73. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. Nat Neurosci 2000; 3:1073.
74. Navarro M, Carrera MR, Fratta W, et al. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. J Neurosci 2001; 21:5344.
75. Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, et al. Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN55212-2 in rats. Psychopharmacology 2001; 156:410.
75a. Maldonado R: Study of cannabinoid dependence in animals. Pharmacol Ther 2002; 95:153.
75b. Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, et al: Self-administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naïve squirrel monkeys. Psychopharmacology 2003; 169:135.
76. Ledent C, Valverde O, Cossu G, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. Science 1999; 283:401.
77. Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, et al. Behavioral sensitization after repeated exposure to delta-(9)-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. Psychopharmacology 2001; 158:259.
78. Pontieri FE, Monnazzi P, Scontrini A, et al. Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pretreatment in the rat. Eur J Pharmacol 2001; 421:R1.
79. DeVries TJ, Shaham Y, Homberg JR, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine-seeking. Nat Med 2001; 7:1151.
80. Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. Chronic treatment with delta-(9)-tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. Neuropharmacology 2001; 41:118.
81. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, et al. Behavioral and biochemical evidence for interactions between delta-9-tetrahydrocannabinol and nicotine. Br J Pharmacol 2002; 135:564.
82. Castane A, Valjent E, Ledent C, et al. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioral responses, but not nicotine abstinence. Neuropharma-cology 2002; 43:857.
83. Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. Alcohol Alcoholism 2000; 35:126.
84. Bass CE, Martin BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. Drug Alcohol Depend 2000; 60:113.
85. Rubino T, Patrini G, Parenti G, et al. Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP55940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. Mol Brain Res 1997; 44:191.
86. Valverde O, Maldonado R, Valjent E, et al. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in preproenkephalin knock-out mice. J Neurosci 2000; 20:9284.
87. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, et al. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN55212-2. Eur J Pharmacol 2001; 416:75.
88. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, et al. Dependence on delta-9-tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 1996; 278:1290.
89. Navarro M, Chowen J, Carrera MRA, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. Neuroreport 1998; 9:3397.
90. Litchtman AH, Sheikh HH, Loh SM, et al. Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta-tetrahydrocannabinol and morphine-dependent mice. J Pharmacol Exp Ther 2001; 298:1007.
91. Yamaguchi T, Hagiwara Y, Tanaka H, et al. Endogenous cannabinoid, 2-arachonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice. Brain Res 2001; 909:121
92. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, et al. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. J Neurosci 2001; 21:9867.
93. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, et al. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. Science 1997; 276:2050.
94. Tzavara ET, Valjent E, Firmo C, et al. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. Eur J Neurosci 2000; 12:1038.
95. Abel EL. Marijuana, The First Twelve Thousand Years. New York: Plenum Press, 1980.
96. Herodotus. The Histories. Book Four. Harmondsworth, UK: Penguin Books, 1954.
97. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972.
98. Rabelais F. The Histories of Gargantua and Pantagruel, Book Three. Harmondsworth, UK: Penguin Books, 1955.
99. Gautier T. Hachich. Revue des Deux Mondes, February 1, 1846. Reprinted in: Ebin D, ed. The Drug Experience. New York: Orion Press, 1961; 1.
100. Osler W, MacCrae T. Principles and Practice of Medicine, 8th edition. New York: D. Appleton, 1916; 1089.
101. Federal regulation of the medicinal use of cannabis (edit.). JAMA 1937; 108:1543.
102. Ungerleider JT. Marijuana: still a "signal of misunderstanding." Proc Assoc Am Phys 1999; 111:173.
103. Gruber AJ, Pope HG. Marijuana use among adolescents. Pediatr Clin North Am 2002; 49:389.

104. Smith DE, Heilig S, Seymour RB. Marijuana at the millennium: medical and social implications. J Psychoactive Drugs 1998; 30:123.
105. O'Malley PM, Bachman JG, Johnson LD. Period, age, and cohort effects on substance use among young Americans: a decade of change, 1976-86. Am J Public Health 1988; 78:1315.
106. Alcohol and other drug use among high school students—United States, 1990. MMWR 1991; 40:776.
107. Bachman JG, Wallace, JM, O'Malley PM, et al. Racial/ethnic differences in smoking, drinking, and illicit drug use among American high school seniors, 1976-89. Am J Public Health 1991; 81:372.
108. Bachman JG, Johnson LD, O'Malley PM. Explaining recent increases in students' marijuana use: impacts of perceived risks and disapproval, 1976 through 1996. Am J Public Health 1998; 88:887.
109. U.S. Department of Health and Human Services Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies. National Household Survey on Drug Abuse. U.S. Government Printing Office, 1999.
110. Johnson RA, Gerstein DR. Initiation of use of alcohol, cigarettes, marijuana, cocaine, and other substances in U.S. birth cohorts since 1919. Am J Public Health 1998; 88:27.
111. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. Monitoring the future national results on adolescent drug use: overview of key findings, 2000. NIH Publication No. 01-4923. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2001.
112. Schlosser E. The U.S. bucks a trend on marijuana laws. NY Times June 1, 2003.
113. Flynn K. Violent crimes undercut marijuana's mellow image. NY Times, May 19, 2001.
114. Friedman AS, Glassman K, Terras BA. Violent behavior as related to use of marijuana and other drugs. J Addict Dis 2001; 20:49.
115. MacCoun R, Reuter P. Evaluating alternative cannabis regimes. Br J Psychiatry 2001; 178:123.
116. Marijuana and Health. Ninth Annual Report to the U.S. Congress from the Secretary of Health and Human Services. Rockville, MD: NIDA, DHHS Publication No. (ADM) 82-1216, 1982.
117. Kandel DB, Logan JA. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood. I. Periods of risk for initiation, continued use, and discontinuation. Am J Public Health 1984; 74:660.
118. Von Sydow K, Lieb R, Pfister H, et al. The natural course of cannabis use, abuse, and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. Drug Alcohol Depend 2001; 64:347.
119. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Study. Clin Exp Psychopharmacol 1994; 2:244.
120. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. Addiction 1999; 94:1311.
121. Swift W, Copeland J, Hall W. Choosing a diagnostic cutoff for cannabis dependence. Addiction 1998; 93:1681.
122. Swift W, Hall W, Copeland J. One-year follow-up of cannabis dependence among long-term users in Sydney, Australia. Drug Alcohol Depend 2000; 59:309.
123. Lieberman CM, Lieberman BW. Marihuana-a medical review. N Engl J Med 1971; 284:88.
124. Weil AT, Zineberg NE, Nelsen JM. Clinical and psychological effects of marijuana in man. Science 1968; 162:1234.
125. Otten EJ. Marijuana. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton Lange, 1998; 1121.
126. Borg J, Gershon S. Dose effects of smoked marihuana on human cognitive and motor functions. Psychophar-macologia 1975; 42:211.
127. Milstein SL, MacCannell KL, Karr G, Clark S. Marijuana-produced changes in cutaneous sensitivity and affect: users and non-users. Pharmacol Biochem Behav 1974; 2:367.
128. Moskowitz H, McGlothlin W. Effects of marijuana on auditory signal detection. Psychopharmacologia 1974; 40:137.
129. Adams AJ, Brown B, Flom MC, et al. Alcohol and marijuana effects on static visual acuity. Am J Optom Physiol Opt 1975; 52:729.
130. Brown B, Adams AJ, Hagerstrom-Portnoy G, et al. Effects of alcohol and marijuana on dynamic -visual acuity. I. Threshold measurements. Percept Psychophysiol 1975; 18:441.
131. Clopton PL, Janowsky DS, Clopton JM, et al. Marihuana and the perception of affect. Psychophar-macology 1979; 61:203.
132. Keeler MH, Moore E. Paranoid reactions while using marijuana. Dis Nerv Syst 1974; 35:535.
133. Sharma S, Moskowitz H. Effects of two levels of attention demand on vigilance performance under marijuana. Percept Motor Skills 1974; 38:967.
134. Roth WT, Rosenbloom M J, Darley CF, et al. Marijuana effects on TAT form and content. Psychopharmacologia 1975; 43:261.
134a.-Stracciari A, Guarino M, Crespi C, et al. Transient amnesia triggered by acute marijuana intoxication. Eur J Neurol 1999; 66:521.
135. Belmore SM, Miller LL. Levels of processing acute effects of marijuana on memory. Pharmacol Biochem Behav 1980; 13:199.
136. Melges FT, Tinklenberg JR, Hollister LE, Gillespie HK. Marijuana and the temporal span of awareness. Arch Gen Psychiatry 1971; 24:564.
137. Klonhoff H, Low M, Marcus A. Neuropsychological effects of marijuana. Can Med Assoc J 1973; 108:150.
138. Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective and performance measures. Pharmacol Biochem Behav 1990; 37:561.

139. Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, et al. Marijuana effects on simulated flying ability. Am J Psychiatry 1976; 133:384.
140. Kvalseth TO. Effects of marijuana on human reaction time and motor control. Percept Motor Skills 1977; 45:935.
141. Schaefer CF, Cunn CG, Dubowski KM. Marihuana dosage control through heart rate. N Engl J Med 1975; 293:101.
142. Bachman JA, Benowitz NL, Herning RI, Jones RT. Dissociation of autonomic and cognitive effects of THC in man. Psychopharmacology 1979; 61:171.
143. Hollister LE. Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. I. Alphamethylparatyrosine. Clin Pharmacol Ther 1974; 15:18.
144. Markianos M, Vakis A. Effects of acute cannabis use on urinary neurotransmitter metabolites and cyclic nucleotides in man. Drug Alcohol Depend 1984; 14:175.
145. Tashkin DP, Soares JR, Hepler RS, et al. Cannabis, 1977. Ann Intern Med 1978; 89:539.
146. Tassinari CA, Peraita-Adrados MR, Ambrosetto G, Gastaut H. Effects of marijuana and delta-9-THC at high doses in man. A polygraphic study. Electroen-cephalogr Clin Neurophysiol 1974; 36:94.
147. Fink M, Volavka J, Panagiotopoulos CP, Stafanis C. Quantitative EEG studies of marijuana, delta-9-THC and hashish in man. In: Braude MC, Szara S, eds. Pharmacology of Marijuana. New York: Raven Press, 1976:383.
148. Herning RI, Jones RT, Peltzman DJ. Changes in human event related potentials with prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) use. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979; 47:556.
149. Heath RG. Marijuana effects on deep and surface electroencephalographs of man. Arch Gen Psychiatry 1972; 26:577.
150. Heath RG. Marihuana and delta-9-THC: acute and chronic effects on brain function of monkeys. In: Braude M, Szara S, eds. Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press, 1976; 345.
151. O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. Neuropsychopharmacology 2002; 26:802.
152. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:30.
153. Bromberg W. Marijuana intoxication. Am J Psychiatry 1934; 91:303.
154. Levi L, Miller NR. Visual illusions associated with previous drug abuse. J Clin Neuroophthalmol 1990; 10:103.
155. Ludlow F. The Hasheesh Eater: Being Passages from the Life of a Pythagorean, 1857. Reprinted in: Ebin D, ed. The Drug Experience. New York: Orion Press, 1961.
156. West ME. Cannabis and night vision. Nature 1991; 351:703
157. Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:287.
158. Heyndrickx A, Scheiris C, Schepens P. Toxicological study of a fatal intoxication in man due to cannabis smoking. J Pharm Belg 1970; 24:37.
159. Gourves J, Viallard C, LeLuan D, et al. Case of coma due to Cannabis sativa. Presse Med 1971; 79:1389.
160. Bro P, Shou J, Topp G. Cannabis poisoning with analytical verification. N Engl J Med 1975; 293:1049.
161. Boros CA, Parsons DW, Zoanetti GD, et al. Cannabis cookies: a cause of coma. J Pediatr Child Health 1996; 32:194.
162. Lopez HH, Goldman SM, Liberman II, Barnes DT. Cannabis-accidental peroral intoxication. JAMA 1974; 227:1041.
163. Weil AT. Adverse reactions to marijuana: classifica-tion and suggested treatment. N Engl J Med 1970; 282:997.
164. Imade AG, Ebie JC. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. Acta Psychiatr Scand 1991; 83:134.
165. Wylie AS, Scott RTA, Burnett SJ. Psychosis due to "skunk." BMJ 1995; 311:125.
166. Thacore VR, Shukla SRP. Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1976; 33:383.
167. Rubin V, Comitas L. Ganja in Jamaica: A Medical Anthropological Study of Chronic Marijuana Use. The Hague: Mouton, 1975.
168. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? Br J Psychiatry 1990; 157:25.
169. Treffert DA. Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard. Am J Psychiatry 1978; 135:1213.
170. Ablon SL, Goodwin FK. High frequency of dysphoric reactions to tetrahydrocannabinol among depressed patients. Am J Psychiatry 1974; 131:448.
171. Knudson P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1984; 69:162.
172. Binitie A. Psychosis following ingestion of hemp in children. Psychopharmacologia 1975; 44:301.
173. Harding T, Knight F. Marijuana-modified mania. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:635.
174. Stoll AL, Cole JO, Lukas SF. A case of mania as a result of fluoxetine–marijuana interaction. J Clin Psychiatry 1991; 52:280.
175. Earlywine M. Cannabis-induced Koro in Americans. Addiction 2001; 96:1663.
176. Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, et al. Cannabis-associated behavior with hypomanic features. Lancet 1982; II:1364.
177. Palsson A, Thulin SO, Tunving KK. Cannabis psychosis in South Sweden. Acta Psychiatr Scand 1982; 66:311.
178. Keeler M, Reifler CB, Lipzin MB. Spontaneous recurrence of marijuana effect. Am J Psychiatry 1968; 125:384.
179. Stanton MD, Mintz J, Franklin RM. Drug flashbacks. II. Some additional findings. Int J Addict 1976; 11:53.
180. Niveau G. Cannabis-related flash-back, a medicolegal case. Encephale 2002; 28:77.

181. Andreasson S, Allebeck P, Eugstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 1987; II:1483.
182. Khantzian EJ, McKenna GJ. Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. Ann Intern Med 1979; 90:361.
183. Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, Suliman T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. Br J Addict 1991; 86:1075.
184. Agurell S, Halldin M, Lindgren J-E, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta-1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev 1986; 38:21.
185. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. Clin Pharmacokinet 1989; 16:1.
186. Morgan JP. Marijuana metabolism in the context of urine testing for cannabinoid metabolites. J Psychoactive Drugs 1988; 20:107.
187. Tormey WP. Consequences of using legal hemp products. Clin Toxicol 1999; 37:899.
188. Meier H, Vonesch HJ. Cannabis poisoning after eating salad. Schweiz Med Wochenschr 1997; 127:214.
189. Jones RT, Benowitz N. The 30-day trip-clinical studies of cannabis tolerance and dependence. In: Braude MC, Szara S, eds. Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press, 1976; 627.
190. Tennant FS, Groesback CJ. Psychiatric effects of hashish. Arch Gen Psychiatry 1972; 27:133.
191. Jones RT. Marijuana-induced "high": influence of expectation, setting, and previous drug experience. Pharmacol Rev 1971; 23:359.
192. Tsuang MT, Harley RM, et al. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. Harvard Rev Psychiatry 2001, 9:267.
193. Kendler KS, Neale MC, Thornton LM, et al. Cannabis use in the last year in a U.S. national sample of twin and sibling pairs. Psychol Med 2002; 32:551.
194. Miles DR, van den Bree MB, Pickens RW. Sex differences in shared genetic and environmental influences between conduct disorder symptoms and marijuana use in adolescents. Am J Med Genet 2002; 114:159.
195. Comings DE, Muhleman D, Gade R, et al. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. Mol Psychiatry 1997; 2:161.
195a.-Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, et al. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:8394.
196. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:967.
196a.-Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking. A report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:982.
197. Kaymakcalan S. Tolerance to and dependence on cannabis. Bull Narc 1973; 25:39.
197a.-Bensusan SD. Marijuana withdrawal symptoms. BMJ 1971; I:112.
198. Mendelson JH, Mello NK, Lex BW, Bavli S. Marijuana withdrawal syndrome in a woman. Am J Psychiatry 1984; 141:1289.
199. Hollister LE. Health aspects of cannabis. Pharmacol Rev 1986; 38:1.
200. Wiesbeck GA, Schukit MA, Kalmign JA, et al. An evaluation of the history of a marijuana withdrawal syndrome in a large population. Addiction 1996; 91:1469.
201. Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Adult marijuana users seeking treatment. J Consult Clin Psychol 1993; 61:1100.
201a.-Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, et al. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:917.
202. Haney M, Ward AS, Comer SD, et al. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. Psychopharmacology 1999; 141:385.
203. Kouri EM, Pope HG, Lukas SE. Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. Psychopharmacology 1999; 143:302.
204. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry 2001; 178:101.
205. Smith NT. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. Addiction 2002; 97:621.
206. Miller NS, Klahr AL, Gold MS, et al. The prevalence of marijuana (cannabis) use and dependencein cocaine dependence. N Y State J Med 1990;90:491.
207. Saxon AJ, Calsyn DA, Blaes PA, et al. Marijuana use by methadone maintenance patients. In: Harris L, ed. Problems of Drug Dependence 1990. NIDA Res Monogr 1991; 105:306.
208. Miller NS, Giannini AJ. Drug misuse in alcoholics. Int J Addict 1991; 26:851.
209. MacAvoy MG, Marks DF. Divided attention performance of cannabis users and non-users following cannabis and alcohol. Psychopharmacologia 1975; 44:147.
210. Dalton WS, Martz R, Lemberger L, et al. Effects of marijuana combined with secobarbital. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:298.
211. Johnstone RE, Lief PL, Kulp RA, Smith TC. Combination of delta-9-tetrahydrocannabinol with oxymorphone or pentobarbital: effects on ventilatory control and cardiovascular dynamics. Anesthesiology 1974; 42:674.
212. Wachtel SR, deWit H. Naltrexone does not block the subjective effects of oral delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. Drug Alcohol Depend 2000; 59:251.
213. Weiner AL. Emerging drugs of abuse in Connecticut. Conn Med 2000; 64:19.

214. Holland JA, Nelson L, Ravikumar PR, et al. Embalming fluid-soaked marijuana: new high ornew guise for PCP? J Psychoactive Drugs 1998; 30:215.
215. Reid MJ, Bornheim LM. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. Biochem Pharmacol 2001; 61:1357.
216. Golub A, Johnson BD. Variation in youthful risks of progression from alcohol and tobacco to marijuana and to hard drugs across generations. Am J Public Health 2001; 91:225.
217. Kandel DB. Does marijuana use cause the use of other drugs? JAMA 2003; 289:482.
218. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. JAMA 2003; 289:427.
219. Weinrieb RM, O'Brien CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. In: Brust JCM, ed. Neurological Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:66.
220. Pope HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. Drug Alcohol Depend 1995; 38:25.
221. Kolansky H, Moore WT. Marijuana: can it hurt you? JAMA 1975; 232:923.
222. Cohen S. Adverse effects of marijuana: selected issues. Ann N Y Acad Sci 1981; 362:119.
223. Campbell AMG, Evans M, Thomson JLG, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. Lancet 1971; II:1219.
224. Mendelson J, Meyere R. Behavioral and biological concomitants of chronic marijuana use by heavy and casual users. In: National Commission on Marijuana and Drug Abuse: Marijuana: A Signal of Misunder-standing, Appendix, Vol 1. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1972:68.
225. Beaubrun MH, Knight F. Psychiatric assessment of 30 chronic users of cannabis and 30 matched controls. Am J Psychiatry 1973; 130:309.
226. Culver CM, King FW. Neuropsychological assessment of undergraduate marijuana and LSD users. Arch Gen Psychiatry 1974; 31:707.
227. Connell PH, Dorn N, eds. Cannabis and Man. New York: Churchill Livingstone, 1975.
228. Bruhn P, Maage N. Intellectual and neuropsychological functions in young men with heavy and long-term patterns of drug abuse. Am J Psychiatry 1975; 132:397.
229. Satz R, Fletcher JM, Sutker L. Neuropsychological, intellectual, and personality correlates of marijuana use in native Costa Ricans. Ann N Y Acad Sci 1976; 282:266.
230. Co BT, Goodwin DW, Gado M, et al. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users by computerized transaxial tomography. JAMA 1977; 237:1299.
231. Kuchnle J, Mendelson JH, Davis KR, New PFJ. Computerized tomographic examination of heavy marijuana smokers. JAMA 1977; 237:1231.
232. Carter WE. Cannabis in Costa Rica. Philadelphia: ISHI Press, 1980.
233. Hannertz J, Hinmarsh T. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. Ann Neurol 1983; 13:207.
233a.-Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:1051.
233b.-Lyketsos CG, Garreett E, Liang K-Y, et al. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. Am J Epidemiol 1999; 149:794.
234. Kolansky H, Moore WT. Toxic effects of chronic marijuana use. JAMA 1972; 222:35.
235. Cohen S, Lessin PJ, Hahn PM, Tyrell ED. A 94-day cannabis study. In: Braude MC, Szara S, eds. Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press, 1976:621.
236. Soueif MI. Chronic cannabis users: further analysis of objective test results. Bull Narc 1975; 27:1.
237. Miles CG, Congreve GRS, Gibbins RJ, et al. An experimental study of the effects of daily cannabis smoking on behavior patterns. Acta Pharmacol Toxicol 1974; 34 (Suppl 1):l.
238. Sharma BP. Cannabis and its users in Nepal. Br J Psychiatry 1975; 127:550.
239. Mendelson JH, Koehnle JC, Greenberg I, Mello N. The effects of marijuana use on human operant behavior; individual data. In: Braude M, Szara S, eds. Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press, 1976:643.
240. Goode E. The criminogenics of marijuana. Addict Dis 1974; 1:279.
241. Block RI, Farnham S, Braverman K, et al. Long-term marijuana use and subsequent effects on learning and cognitive functions related to school achievement: preliminary study. NIDA Res Monogr 1990;101:96.
242. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. Am J Dis Child 1989; 143:1214.
243. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. JAMA 1996; 275:521.
244. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, et al. Neuropsycho-logical performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry 2001; 5:909.
245. Fried P, Watkinson B, James D, Gray R. Current and former marijuana use: preliminary findings in a longitudinal study of effects on IQ in young adults. Can Med Assoc J 2002; 166:887.
246. Block RI, Ghoneim MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. Psychopharmacology 1993; 110:219.
247. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. JAMA 2002; 287:1123.
248. Pope HG. Cannabis, cognition, and residual confounding. JAMA 2002; 287:1172.
249. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert JH, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early-start of cannabis use. Psychopharmacology 1999; 142:295.

250. Hart CL, Gorp W, Haney M, et al: Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. Neuropsychopharmacology 2001; 25:757.
251. Chait LD. Subjective and behavioral effects of marijuana the morning after smoking. Psychopharma-cology 1990; 100:328.
252. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. Neurology 2002; 59:1337.
253. Koppel BS. Heavy marijuana use: the price of getting high. Neurology 2002; 59:1295.
254. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. Pharmacol Biochem Behav 1991; 40:683.
255. Loeber RT, Yurgelun-Todd DA. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. Hum Psychopharmacol Clin Exp 1999; 14:291.
256. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. Neuroreport 2000; 11:749.
257. Wilson W, Mathew R, Turkington T, et al. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. J Addict Dis 2000; 19:1.
257a.-Block RI, O'Leary DS, Augustinack JC, et al. Effects of frequent marijuana use on attention related regional cerebral blood flow. Abstr Soc Neurosci 2000; 26:2080.
258. Presburger G, Robinson JK. Spatial signal detection in rats is differentially disrupted by delta-9-tetrahydrocannabinol, scopolamine, and MK-801. Behav Brain Res 1999; 99:27.
259. Lawston J, Borella A, Robinson JK, et al. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55, 212-2. Brain Res 2000; 877:407.
260. Varvel SA, Hamm RJ, Martin BR, et al. Differential effects of delta-9-THC on spatial reference and working memory in mice. Psychopharmacology 2001; 157:147.
261. Westlake TM, Howlett AC, Ali SF, et al. Chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol fails to irreversibly alter brain cannabinoid receptors. Brain Res 1991; 544:145.
262. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry 2001; 178:116.
262a.Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, et al. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. Psychol Med 2003; 33:23.
262b.Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. Psychol Med 2003; 33:15.
263. Roy JM, Tennant CC. Cannabis and mental health. More evidence establishes clear link between use of cannabis and psychiatric illness. BMJ 2002; 325:1183.
264. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry 2001; 158:2033.
265. Brook DW, Brook JS, Zhang C, et al. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:1039.
266. Patton GC, Caffey C, Carlin JB, et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. BMJ 2002; 325:1195.
267. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study between cannabinoid receptor gene (CNR-1) and pathogenesis and psychotic symptoms of mood disorders. Am J Med Genet 2001; 105:219.
268. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, et al. Cannabis-induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. Psychiatry Res 2001; 107:173.
269. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 2002; 325:1212.
270. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al. Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969; historical cohort study. BMJ 2002; 325:1199.
271. van Os J, Bak M, Hanssen M, et al: Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol 2002; 156:319.
272. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, et al. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002; 252:86.
273. McGee R, Williams S, Poulton R, et al. A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. Addiction 2000; 95:491.
274. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, et al. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using single-base polymorphism in coding exon 1. Am J Med Genet 2001; 105:749.
275. Dean B, Sundram S, Bradbury R, et al. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. Neuroscience 2001; 103:9.
276. Degenhardt L, Hall W. Cannabis and psychosis. Curr Psychiatry Rep 2002; 4:191.
277. Taylor DR, Ferguson DM, Milne BJ. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. Addiction 2002; 97:1055.
278. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. Curr Opin Pulm Med 2001; 7:43.
279. Sparacino CM, Hyldburg PA, Hughes TJ. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. NIDA Res Monogr 1990; 99:121.
280. Hazovard E, Koninck JC, Attucci S, et al. Pneumorachis and pneumomediastinum caused by repeated Muller's maneuvers: complications of marijuana smoking. Ann Emerg Med 2001; 38:694.
281. World Health Organization Programme on Substance Abuse. Cannabis: a health perspective and research agenda. Geneva: WHO, 1997.

282. Hall W. The respiratory risks of cannabis smoking. Addiction 1998; 93:1461.
283. Fergeson RP. Metastatic lung cancer in a young marijuana smoker. JAMA 1989; 261:41.
284. Donald PJ. Advanced malignancy in the young marijuana smoker. Adv Exp Med Biol 1991; 288:33.
285. Almadori G, Palutetti G, Cerullo M, et al. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. J Laryngol Otol 1990; 104:896.
286. Hall W, MacPhee D. Cannabis and cancer: Addiction 2002; 97:243-247.
287. Mao Li, Oh Y. Does marijuana or crack cocaine cause cancer? J Natl Cancer Inst 1998; 90:1182.
288. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1999; 8:1071.
289. Wu T-C, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. N Engl J Med 1988; 318:347.
290. Baris YI, Tan E, Kalyoncu F, et al. Digital clubbing in hashish addicts. Chest 1990; 98:1545.
291. Nicholi AM. The nontherapeutic use of psychoactive drugs. A modern epidemic. N Engl J Med 1983; 308:925.
292. Levitz SM, Diamond RD. Aspergillosis and marijuana. Ann Intern Med 1991; 115:578.
293. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991; 324:654.
294. Taylor DN, Wachsmuth IK, Shangkuan Y-H, et al. Salmonellosis associated with marijuana. N Engl J Med 1982; 306:1249.
295. Ramirez RJ. Acute pulmonary histoplasmosis: newly recognized hazard of marijuana plant hunters. Am J Med 1990; 88:60N.
296. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marijuana. Ann Intern Med 1971; 85:571.
297. Boyce SH, Quigley MA. Uvulitis and partial upper airway obstruction following cannabis inhalation. Emerg Med 2002; 14:106.
298. Kew MC, Bersohn L, Siew S. Possible hepatotoxicity of cannabis. Lancet 1969; I:578.
299. Tennant FS, Preble M, Prendergast TJ, Ventry P. Medical manifestations associated with hashish. JAMA 1971; 216:1965.
300. Sterne J, Ducasting C. Les arterites du cannabis indica. Arch Mal Coeur 1960; 53:143.
301. Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al. Cannabis arteritis revisited–ten new case reports. Angiology 2001; 52:505.
302. Watzl B, Scuderi P, Watson RR. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion in vitro. Adv Exp Med Biol 1991; 288:63.
303. Specter S, Lancz G. Effects of marijuana on human natural killer cell activity. Adv Exp Med Biol 1991; 288:47.
304. Klein TW, Friedman H, Specter S. Marijuana, immunity, and infection. J Neuroimmunol 1998; 83:102.
305. Coates RA, Farewell VT, Rabovd J, et al. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. Am J Epidemiol 1990; 132:717.
306. DiFranco MJ, Sheppard HW, Hunter DJ, et al. The lack of association of marijuana and other recreational drugs with progression to AIDS in the San Francisco Men's Health Study. Ann Epidemiol 1996; 6:283.
307. Hall W, Solowij N, Lemon J. The Health Consequences of Cannabis Use. National Drug Strategy Monograph Series No. 25. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994.
308. Bayer CB, Shafer MA, Teitle E, et al. Sexually transmitted diseases in a health maintenance organization teen clinic: associations of race, partner's age, and marijuana use. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:838.
309. Shaw DD, Whiteman DC, Merritt AD, et al. Hepatitis A outbreaks among illicit drug users and their contacts in Queensland, 1997. Med J Aust 1999; 170:584.
310. Copeland KC, Underwood LC, Van Wyk JJ. Marijuana smoking and pubertal arrest. J Pediatr 1980; 96:1079.
311. Benowitz NL, Jones RT, Lerner CB. Depression of growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia after prolonged oral delta-9-tetrahydrocannabinol administration in man. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42:938.
312. Harclerode J. Endocrine effects of marijuana in the male: preclinical studies. In: Braude MC, Ludford JP, eds. Marijuana Effects on the Endocrine and Reproduc-tive Systems. NIDA Res Monogr 1984; 44:46.
313. Rettori V, Aguila MC, Gimeno MF, et al. In vitro effect of delta-9-tetrahydrocannabinol to stimulate somatostatin release and block that of luteinizing hormone-releasing hormone by suppression of the release of prostaglandin E2. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:10063.
314. Mendelson JH, Ellingboe J, Mello NK. Acute effects of natural and synthetic cannabis compounds on prolactin levels in human males. Pharmacol Biochem Behav 1984; 20:103.
315. Dax EM, Pilotte NS, Adler WH, et al. Short-term delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) does not affect neuroendocrine or immune parameters. NIDA Res Monogr 1990: 105:567.
316. Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. Drug Alcohol Depend 1991; 28:121.
317. Aronow WS, Cassidy J. Effect of smoking marijuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris. Clin Pharmacol Ther 1975; 17:549.
318. MacInnes DC, Miller KM. Fatal coronary artery thrombosis associated with cannabis smoking. J R Coll Gen Pract 1984; 34:575.

318a.-Bachs L, Marland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. Forensic Sci Int 2001; 124:200.
319. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation 2001; 103:2805.
320. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. Clin Cardiol 2002; 25:133.
321. Gupta BD, Jani CB, Shah PH. Fatal "Bhang" poisoning. Med Sci Law 2001; 41:349.
322. Singh GK. Atrial fibrillation associated with marijuana use. Pediatr Cardiol 2000; 21:284.
323. Kosier DA, Filipiak KJ, Stolarz P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: two-case report of possible association. Int J Cardiol 2001; 78:183.
324. Lambrecht GL, Malbrain MC, Coremans P, et al. Acute renal infarction and heavy marijuana smoking. Nephron 1995; 70:494.
325. Mohan H, Sood GC. Conjugate deviation of the eyes after cannabis intoxication. Br J Ophthalmol 1964; 48:160.
326. Garrett CP, Braithwaite RA, Teale JD. Unusual case of tetrahydrocannabinol intoxication confirmed by radioimmunoassay. BMJ 1977; II:166.
327. Wilkins MR, Kendall MJ. Stroke affecting young men after alcoholic binges. BMJ 1985; 291:1392.
328. Cooles P. Stroke after heavy cannabis smoking. Postgrad Med J 1987; 63:511.
329. Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. Stroke 1991; 22:406.
330. Mesec A, Rot U, Grad A. Cerebrovascular disease associated with marijuana abuse: a case report. cerebrovasc Dis 2001; 11:284.
331. Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke following marijuana smoking. Stroke 1992; 23:1381.
332. Lawson TM, Rees A. Stroke and transient ischaemic attacks in association with substance abuse in a young man. Postgrad Med J 1996; 72:692.
333. White D, Martin D, Geller T, et al. Stroke associated with marijuana abuse. Pediatr Neurosurg 2000; 32:92.
334. Alvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. Headache 2002; 42:224.
335. Marinella MA. Stroke after marijuana smoking in a teenager with factor V Leiden mutation. South Med Assoc J 2001; 94:1217.
336. McCarron MO, Thomas AM. Cannabis and alcohol in stroke. Postgrad Med J 1997; 73:448.
337. Russmann S, Winkler A, Lövblad KO, et al. Lethal ischemic stroke after cisplatin-based chemotherapy for testicular carcinoma and cannabis inhalation. Eur Neurol 2002; 48:178.
338. Mousak A, Agathos P, Kerezoudi E, et al. Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers–how "safe" is it? Eur Neurol 2000; 44:42.
338a.Mesec A, Rot U, Grad A: Cerebrovascular disease associated with marijuana abuse: a case report: Cerebrovasc Dis 2001; 11:284.
338b.Moussouttas M: Cannabis use and cerebrovascular disease. Neurologist 2004; 10:47.
339. Straccieri A, Guarino M, Crespi C, et al. Transient amnesia triggered by acute marijuana intoxication. Eur J Neurol 1999; 6:521.
340. Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. Am J Psychiatry 1991; 148:292.
341. Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR. Acute changes in cerebral blood flow associated with marijuana smoking. Acta Psychiatr Scand 1989; 79:118.
342. Matthew 0RJ, Wilson WH, Humphreys D, et al. Middle cerebral artery velocity during upright posture after marijuana smoking. Acta Psychiatr Scand 1992; 86:173.
343. Hernig RI, Better WE, Tate K, et al. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. Ann N Y Acad Sci 2001; 939:413.
344. Adams MD, Earhardt JT, Dewey WL, Harris LS. Vasoconstrictor actions of delta-8 and delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1976; 196:649.
345. Cimbura G, Lucas DM, Bennett RC, Donelson AC. Incidence and toxicological aspects of cannabis detected in 1394 fatally injured drivers and pedestrians in Ontario (1982-1984). J Forensic Sci 1990; 35:1035.
346. Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, et al. Do plasma concentrates of delta-9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? J Clin Pharmacol 1981; 21:1715.
347. Zagnoni PG, Albano C. Psychostimulants and epilepsy. Epilepsia 2002; 43 (Suppl 2):28.
348. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. Epilepsia 2001; 42:1266.
349. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new onset seizures. Am J Epidemiol 1990; 132:47.
350. Walter FG, Bey TA, Ruschke DS, et al. Marijuana and hyperthermia. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34:217.
351. Coleman JH, Tacker HL, Evans WE, et al. Neurological manifestations of chronic marihuana intoxication. I. paresis of the fourth cranial nerve. Dis Nerv Syst 1976; 37:29.
352. DiBendetto M, McNammee HB, Kuchnle JC, Mendelson JH. Cannabis and the peripheral nervous system. Br J Psychiatry 1977; 131:361.
353. Lundberg GD, Adelson J, Prosnitz EH. Marijuana-induced hospitalization. JAMA 1971; 215:121.
354. Payne RJ, Brand SN. The toxicity of intravenously used marijuana. JAMA 1975; 233:351.
355. Farber SJ, Huertas VE. Intravenously injected marijuana syndrome. Arch Intern Med 1976; 136:337.
356. Zuckerman B, Bresnahan K. Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. Pediatr Clin North Am 1991; 38:1387.

357. Hingson R, Alpert JJ, Day N, et al. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. Pediatrics 1982; 70:539.
358. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. Am J Public Health 1983; 73:1161.
359. Gibson GT, Bayhurst PA, Colley DP. Maternal alcohol, tobacco, and cannabis consumption on the outcome of pregnancy. Aust N Z Obstet Gynaecol 1983; 25:15.
360. Fried PA, Watkinson B, Willan A. Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:23.
361. Tennes K, Avitable N, Blackard A, et al. Marijuana: prenatal and postnatal exposure in the human infant. In: Pinkert TM, ed. Current Research on the Consequences of Maternal Drug Use. NIDA Res Monogr 1985; 59:48.
362. Hatch EE, Bracken MB. Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. Am J Epidemiol 1986; 124:986.
363. Kline J, Stein Z, Hutzler M. Cigarettes, alcohol, and marijuana: varying associations with birthweight. Int J Epidemiol 1987; 16:44.
364. Fried PA. Marijuana use during pregnancy: consequences for the offspring. Semin Perinatol 1991; 15:280.
365. Hingson R, Zuckerman B, Amaro H, et al. Maternal marijuana use and neonatal outcome: uncertainty posed by self-reports. Am J Public Health 1986; 76:667.
366. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, et al. Effects of marijuana and cocaine use on fetal growth. N Engl J Med 1989; 320:762.
367. Frank DA, Bauchner H, Parker S, et al. Neonatal body proportionality and body composition after in utero exposure to cocaine and marijuana. J Pediatr 1990; 117:622.
368. Fried PA, Makin JE. Neonatal behavioral correlates of prenatal exposure to marijuana, cigarettes, and alcohol in a low risk population. Neurobehav Toxicol Teratol 1987; 9:1.
369. Lester BM, Dreher M. Effects of marijuana use during pregnancy on newborn cry. Child Dev 1989; 60:765.
370. Sher MS, Richardson GA, Coble PA, et al. The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleepcycling and arousal. Pediatr Res 1988; 24:101.
371. Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. Neurotoxicol Teratol 1988; 10:305.
371a.-Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, et al. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. Neurotoxicol Teratol 1999; 21:109.
372. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. J Dev Behav Pediatr 1990; 11:49.
373. Richardson GA, Ryan C, Willford J, et al. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. Neurotoxicol Teratol 2002; 24:309.
374. Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, et al. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month old infants. Pediatrics 2002; 110:1182.
375. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. Neurotoxicol Teratol 2001; 23:1.
376. Scher MS, Richardson GA, Robles N, et al. Effects of prenatal substance exposure: altered maturation of visual evoked potentials. Pediatr Neurol 1998; 18:236.
377. Ambrosio E, Martin S, Garcia-Lecumberri C, et al. The neurobiology of cannabinoid dependence: sex differences and potential interactions between cannabinoid and opioid systems. Life Sci 1999; 65:687.
378. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155:765.
379. Astley SJ, Little RF. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. Neurotoxicol Teratol 1990; 12:161.
380. Stenchever MA, Kunysz TJ, Allen MA. Chromosome breakage in users of marijuana. Am J Obstet Gynecol 1974; 118:106.
381. Zimmerman S, Zimmerman AM. Genetic effects of marijuana. Int J Addict 1990-91; 25:19.
382. Matsuyama SS, Jarvik LF, Fu TK, Yen FS. Chromosomal studies before and after supervised marijuana smoking. In: Braude MC, Szara S, eds. Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press, 1976:723.
383. Persaud TVN, Ellington AC. Cannabis in early pregnancy. Lancet 1967; II:1306.
384. Morishima A. Effects of cannabis and natural cannabinoids on chromosomes and ova. In: Braude MC, Ludford JP, eds. Marijuana Effects on the Endocrine and Reproductive Systems. NIDA Res Monogr 1984; 44:25.
385. Hutching DE, Morgan B, Brake SC, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol during pregnancy in the rat. I. Differential effects on maternal nutrition, embryotoxicity, and growth in the offspring. Neurotoxicol Teratol 1987; 9:39.
386. Wright PL, Smith SH, Keplinger ML, et al. Reproductive and teratological studies of delta-9-tetrahydrocannabinol and crude marijuana extract. Toxicol Appl Pharmacol 1976; 38:223.
387. Fried PA, Charlebois A. Effects upon rat offspring following cannabis inhalation before and/or after mating. Can J Psychol 1979; 33:125.
388. Hingson R, Alpert JJ, Day N, et al. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. Pediatrics 1982; 70:539.

389. Morgan B, Brake SC, Hutchings DE, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol during pregnancy in the rat: effects on development of RNA, DNA, and protein in offspring brain. Pharmacol Biochem Behav 1988; 31:365.
390. Rodriguez-de-Fonseca F, Cabeira M, Fernandez-Ruiz JJ, et al. Effects of pre- and perinatal exposure to hashish extracts on the ontogeny of brain dopaminergic neurons. Neuroscience 1991; 43:713.
391. Fleischman RW, Hayden DW, Rosenkrantz H, Braude M. Teratologic evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice, including a review of the literature. Teratology 1975; 12:47.
392. Hutchings DE, Brake SC, Morgan B. Animal studies of prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol: female embryolethality and effects on somatic and brain growth. Ann N Y Acad Sci 1989; 562:133.
393. Abel EL, Rockwood GA, Riley EP. The effects of early marijuana exposure. In: Riley E, Vorhees C, eds. Handbook of Behavioral Teratology. New York: Plenum Press, 1986:267.
394. Brake S, Hutchings DE, Morgan B, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol during pregnancy in the rat. II. Effects on ontogeny of locomotor activity and nipple attachment in the offspring. Neurotoxicol Teratol 1987; 9:45.
395. Hutchings DE, Miller N, Gamagaris Z, Fico TA. The effects of prenatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the rest-activity cycle of the preweanling rat. Neurotoxicol Teratol 1989; 11:353.
396. Hutchings DE, Brake SC, Banks AN, et al. Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat: effects on auditory startle in adulthood. Neurotoxicol Teratol 1991; 13:413.
397. Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, et al. Risk factors for abruptio placentae. Am J Epidemiol 1991; 134:965.
398. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. Pain 1998; 76:3-8.
399. Kane B. Medical marijuana: the continuing story. Ann Intern Med 2001; 134:1159.
400. Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. Ann Intern Med 1997; 126:791.
401. Feldman HW, Mandel J. Providing medical marijuana: the importance of cannabis clubs. J Psychoactive Drug 1998; 30:179.
400a.-Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. Abuse potential of dronabinol (Marinol). J Psychoactive Drugs 1998; 30:187.
402. Mead A. Proposition 215: a dilemma. J Psychoactive Drugs 1998; 30:149.
403. Kassirer JP. Federal foolishness and marijuana. N Engl J Med 1997; 336:366.
404. Holland J. Breaking the law to ease the pain. NY Times, April 20, 2001.
405. Kent H. A step ahead of the law. "Compassion Club" sells marijuana to patients referred by MDs. Can Med Assoc J 1999; 161:1024.
406. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, eds. Institute of Medicine. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
407. Smith DE. Review of the American Medical Association Council on Scientific Affairs Report on Medical Marijuana. J Psychoactive Drugs 1998; 30:127.
408. Dupont RL. Examining the debate on the use of medical marijuana. Proc Assoc Am Physician 1999; 111:166.
409. Greenhouse L. Justices set back use of marijuana to treat sickness. NY Times, May 15, 2001.
410. Liptak A. Medical marijuana wins a court victory. NY Times, October 30, 2002.
410a.-Greenhouse L. Justices say doctors may not be punished for recommending marijuana. NY Times, October 15, 2003.
410b.-Tuller D. Doctors tread thin line on marijuana. NY Times, October 28, 2003.
411. Holdcraft A, Patel P. Cannabinoids and pain relief. Expert Rev Neurother 2001; 1:92.
412. Randall RC, ed. Muscle Spasm, Pain, and Marijuana Therapy. Washington, DC: Galen Press, 1991.
413. Ware MA, Gamsa A, Persson J, et al. Cannabis for chronic pain: case series and implications for clinicians. Pain Res Management 2002; 7:95.
414. Greenwald MK, Stitzer ML. Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. Drug Alcohol Depend 2000; 59:261.
415. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ 2001; 323:13.
416. Noyes R, Brunk F, Avery DH, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. Clin Pharmacol Ther 1976; 18:84.
417. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, et al. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. Trends Pharmacol Sci 2000; 21:218.
417a.-Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:1757.
418. Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, et al. Supersen- sitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:9371.
419. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ 2001; 323:16.
420. Dansak DA. Medical use of recreational drugs by AIDS patients. J Addict Dis 1997; 16:25.
421. Hall W, MacPhee D. Cannabis use and cancer. Addiction 2002; 97:243.
422. Grinspoon L, Bakalar JB. Marihuana, the forbidden medicine. New Haven, CT: Yale University Press, 1997.

423. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. Eur J Neurosci 2001; 13:409.
424. Consroe P, Musty R, Rein J, et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 1997; 38:48.
425. Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, et al. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis. Lancet 1995; 345:579.
426. Petro DJ, Ellenberger C. Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol. J Clin Pharmacol 1981; 21 (Suppl 8–9): 413S.
427. Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, et al. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. Adv Alcohol Subst Abuse 1987; 7:39.
428. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. Neurology 2002; 58:1404.
428a.-Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517.
429. Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. Ann Neurol 1983; 13:669.
430. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. Lancet 1995; 345:579.
431. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. Neurobiol Dis 1998; 5:534.
432. Dell'Osso LF. Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. Neurology 2000; 54:2190.
433. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. Nature 2000; 404:84.
433a.-Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJR, et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. Brain 2003; 126:2191.
433b.-Tuller D: Britain poised to approve medicine derived from marijuana. NY Times, January 27, 2004.
434. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. Naturwissensschaften 1978; 65:174.
435. Consroe PF, Wood GC, Buchsbam H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. JAMA 1975; 234:306.
436. O'Shaughnessy WB. On the preparation of Indian hemp or ganja. Trans Med Phys Soc Bombay 1842; 8:421.
437. Reynolds JR. Therapeutic uses and toxic effects of Cannabis indica. Lancet 1980; I:637.
438. Davis JP, Ramsey HH. Antiepileptic actions of marijuana-active substances. Fed Proc 1949; 8:284.
439. Karler R, Turkanis SA. Cannabis and epilepsy. Adv Biosci 1978; 22-23:619.
440. Feeney DM. Marijuana use among epileptics. JAMA 1976; 235:1105.
441. Feeney DM. Marijuana and epilepsy: paradoxical anticonvulsant and convulsant effects. Adv Biosci 1978; 22-23:643.
442. Perez-Reyes M, Wingfield M. Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. JAMA 1974; 230:1635.
443. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology 1980; 21:175.
444. Ellison JM, Gelwan E, Ogletree J. Complex partial seizure symptoms affected by marijuana abuse. J Clin Psychiatry 1990; 51:439.
445. Muller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R. Gilles de la Tourette syndrome. Effect of nicotine, alcohol and marijuana on clinical symptoms. Nervenarzt 1997; 68:985.
446. Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol: a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 2002; 35:57.
447. Fox SH, Kellett M, Moore AP, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. Mov Disord 2002: 17:145.
448. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, et al. Marijuana for Parkinsonian tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:436.
449. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. Neurology 2001; 57:2108.
450. Gilson I, Busalacchi M. Marijuana for intractable hiccups. Lancet 1998; 351:267.
451. El-Mallakh RF. Marijuana and migraine. Headache 1987; 27:442.
452. Porter AC, Felder CC. The endocannabinoids nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. Pharmacol Ther 2001; 90:45.
453. Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. Nature 2001; 413:527.
454. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:9363.
455. Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabis receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. Alcohol Alcohol 2000; 35:126.
456. Colombo G, Agabio R, Fa M, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. Alcohol Alcohol 1998; 33:126.
457. Piomelli D. Cannabinoid activity curtails cocaine craving. Nat Med 2001; 10:1099.
458. Roffman RA, Stephens RS, Simpson EE, Whitaker DL. Treatment of marijuana dependence: preliminary results. J Psychoactive Drugs 1988; 20:129.

459. Zweben JE, O'Connell K. Strategies for breaking marijuana dependence. J Psychoactive Drugs 1988; 20:121.
460. Hser YI, Grella CE, Hubbard RL, et al. An evaluation of drug treatments for adolescents in 4 US cities. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:689.
461. Hart CL, Haney M, Ward AS, et al. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. Drug Alcohol Depend 2002; 67:301.

Chapitre 8

# Les hallucinogènes

*... heureusement la visite du plus grand magasin de médicament au monde était derrière nous [...]. J'avais retrouvé cet état d'esprit rassurant mais profondément frustrant qu'on appelle « lucidité ».*
Aldous Huxley

*Imagine-toi dans une barque sur une rivière*
*Avec des mandariniers et des ciels couleur marmelade.*
*Quelqu'un t'appelle, tu réponds lentement*
*Une fille aux yeux kaléidoscopiques.*
John Lennon

*Branche-toi, allume-toi et flippe.*
Timothy Leary

Les hallucinogènes sont des substances chimiques qui entraînent à faibles doses une modification de la perception, de la pensée ou de l'humeur, tout en maintenant la vigilance, l'attention, la mémoire et l'orientation. Ils produisent des distorsions et des hallucinations auditives, visuelles et tactiles – c'est-à-dire une expérience semblable au rêve – chez les sujets éveillés [1]. Également connus sous le nom de « drogues psychédéliques » (« qui révèlent l'esprit »), la plupart de ces agents sont des dérivés de l'ergot de seigle comportant un noyau indole (comme le diéthylamide de l'acide lysergique [LSD]), des indolealkylamines (comme la psilocybine) ou des phénylalkylamines (comme la mescaline) [tableau 8.1]. Le cannabis, les anticholinergiques, les bromures, la phencyclidine, la cocaïne et l'amphétamine produisent des états confusionnels, un délire ou une psychose à des doses hallucinogènes, mais ne sont pas classés comme étant des agents hallucinogènes.

## Pharmacologie et études chez l'animal

L'étude des hallucinogènes pose des problèmes particuliers. La classification du LSD dans l'annexe I du Controlled Substance Act limite la recherche clinique [2], et les études chez l'animal, qui requièrent de toute évidence d'autres critères que la modification de la perception, ne sont pas facilement extrapolées au ressenti humain. Le LSD, la mescaline ou la psilocybine ont provoqué une hyperactivité chez le rat, des états catatoniques chez le pigeon et les salamandres, une agitation chez le poisson, des comportements agressifs chez la fourmi, une organisation désordonnée de la toile de l'araignée, des déplacements sans but chez le ver de terre, la perte d'adhérence chez l'escargot et même un état de mal épileptique chez un éléphant [3-8].

Comme nous l'avons vu, les hallucinogènes « classiques » peuvent avoir l'une ou


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 8.1.** Composés hallucinogènes

| |
|---|
| Dérivés d'ergot |
| Diéthylamide de l'acide d-lysergique (LSD) |
| Indolealkylamines |
| Psilocybine<br>Psilocine<br>*N*,*N*-diméthyltryptamine (DMT)<br>*N*,*N*-diéthyltryptamine (DET) |
| Phénylalkylamines |
| Mescaline<br>2,4-diméthoxy-4-méthylamphétamine (DOM)<br>4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine (DOB)<br>2,5-diméthoxy-4-éthylamphétamine (DOET)<br>3-méthoxy-4,5-méthylènedioxyamphétamine (MMDA)<br>3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA, voir le chapitre 4)<br>3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, voir le chapitre 4)<br>3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA, voir le chapitre 4) |

l'autre des structures suivantes : structure de type phénylalkylamine semblable à celle des amphétamines, ou structure contenant un cycle indolique comme la sérotonine. Les phénylalkylamines sont divisées en deux catégories, les phényléthylamines (exemple : mescaline) et les phénylisopropylamines (exemple : 2,4-diméthoxy-4-méthylamphétamine [DOM]). Les indolealkylamines sont divisées en quatre catégories, les tryptamines avec substitution sur N (exemple : psilocybine), les α-alkyltryptamines (exemple : 5-méthoxy-α-méthyltryptamine), les ergolines (exemple : LSD) et les β-carbolines (exemple : harmaline) [9]. Ces agents ont en commun deux propriétés fondamentales. Tout d'abord, les animaux entraînés à distinguer n'importe lequel d'entre eux par rapport à du sérum physiologique seront capables de généraliser à tous les autres (toutefois, il n'est pas toujours possible de substituer totalement un agent pour un autre, et dans le cas des β-carbolines, cela semble suffisamment peu pertinent pour que certains chercheurs doutent du bien-fondé de leur classification parmi les hallucinogènes classiques [10]). Ensuite, ces agents se lient tous aux récepteurs sérotoninergiques $5HT_2$. Les hallucinogènes du type phénylalkylamine ont uniquement une forte affinité pour les récepteurs $5HT_2$. Les indolealkylamines, en revanche, se lient à de multiples populations de récepteurs 5HT, et le LSD se lie aux récepteurs dopaminergiques $D_1$ et $D_2$ ainsi qu'aux récepteurs α2-adrénergiques [11-13]. Les hallucinogènes phénylalkylamines et indolealkylamines se lient aux trois sous-populations de récepteur $5HT_2$ ($5HT_{2A,}$ $5HT_{2B,}$ $5HT_{2C}$). Des études portant sur des antagonistes de récepteurs spécifiques indiquent que la distinction des stimulus et les autres effets des hallucinogènes sont médiés par les récepteurs $5HT_2$ [14,15]. Ces études suggèrent en outre que l'activité agoniste $5HT_{2A}$ est nécessaire mais pas suffisante pour faire apparaître les hallucinations chez l'être humain, car les composés tels que le lisuride sont de puissants agonistes $5HT_{2A}$ et reproduisent les effets du LSD chez l'animal mais n'induisent pas d'hallucinations chez l'être humain [16].

Des études structure-activité ont identifié un continuum comportemental parmi les hallucinogènes du type des phénylalkylamines et d'autres composés qui possèdent le même squelette chimique que l'amphétamine. D'un côté se trouvent les psychostimulants, comme l'amphétamine, qui exercent principalement leur action via des mécanismes dopaminergiques. De l'autre se trouvent les hallucinogènes, comme la mescaline ou la DOM, qui agissent par des voies sérotoninergiques. Les animaux entraînés à faire la distinction entre l'amphétamine et du sérum physiologique ne généralisent pas à la DOM, et inversement. Au milieu du continuum se trouvent des drogues à la fois stimulantes et hallucinogènes, comme la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA). Les animaux entraînés pour faire la distinction entre la MDA et du sérum physiologique généralisent à l'amphétamine et à la DOM (voir le chapitre 4) [17,18].

Les récepteurs $5HT_2$ sont couplés à la protéine G et augmentent la signalisation intracellulaire par le phosphatidylinositol [19]. Les effets comportementaux du LSD, comme ceux de l'amphétamine et de la cocaïne, dépendent de la DARPP-32 (phosphoprotéine 32 régulée par la dopamine et l'adéno-

sine 3',5'-monophosphate cyclique [AMPc] ; voir le chapitre 2), bien que le LSD et les psychostimulants touchent différents sites de phosphorylation sur la DARPP-32 (*dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein-32*) [19a]. Les récepteurs $5HT_2$ altèrent la neurotransmission GABAergique (acide γ-aminobutyrique) et glutamatergique. Des études ont montré l'existence d'une augmentation des potentiels excitateurs postsynaptiques glutamatergiques dans les dendrites apicales des cellules pyramidales de la couche corticale V médiée par le récepteur $5HT_{2A}$ [20], et les agonistes du récepteur $5HT_{2A}$ préviennent la neurotoxicité induite par les antagonistes du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) comme la phencyclidine (PCP) [21]. D'un autre côté, la psilocybine et la psilocine (de même que la sérotonine) ont supprimé la transmission glutamatergique dans les neurones pyramidaux $CA_1$ hippocampiques du rat [22]. Encore chez le rat, les interneurones GABAergiques de la couche III du cortex piriforme sont excités via les récepteurs $5HT_{2A}$ par la sérotonine, le LSD et le 1-(2,5-diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane (DOI) un hallucinogène du type phényléthylamine ; de fortes doses de LSD et de DOI ont bloqué l'excitation de ces interneurones par les récepteurs 5HT, indiquant un agonisme partiel [23]. Une hypothèse a été avancée : le LSD, la DOM et le DOI bloqueraient les effets neurotoxiques et comportementaux des antagonistes du NMDA en activant les récepteurs inhibiteurs $5HT_{2A}$ sur les interneurones GABAergiques qui inhibent habituellement les projections glutamatergiques dans le cortex cingulaire [24]. Chez le rat, l'administration de LSD entraîne une augmentation assez importante de l'immunoréactivité *fos-like* (un gène précoce, indiquant une activation neuronale) dans le cortex frontal médian, le cortex cingulaire antérieur et le noyau central de l'amygdale [25]. Il est apparu de façon tout à fait inattendue que l'expression du gène *c-fos* dans le noyau accumbens était beaucoup plus importante après l'administration de LSD que de cocaïne ou de morphine, drogues dont le potentiel addictif est considérablement plus grand [26]. Chez le lapin, le LSD augmente le conditionnement classique, un effet bloqué par un antagoniste sélectif du récepteur $5HT_{2A}/5HT_{2C}$ [27].

L'action sur la rétine et le cortex visuel pourrait contribuer aux hallucinations induites par le LSD et la mescaline. Chez le rat, l'administration systémique de LSD ou de mescaline supprime le composant principal du potentiel évoqué cortical par flash (*flash-evoked potential* [FEP]), ce qui concorde avec la diminution de la conduction par le système rétino-géniculo-cortical, et cette suppression est bloquée par les antagonistes du récepteur de la sérotonine, la cyproheptadine et le méthysergide. Le LSD ou la mescaline intraoculaires atténuent également le FEP, et l'atropine locale ou intraoculaire antagonise les effets de la mescaline systémique sur le FEP [28]. Selon un autre point de vue, les drogues hallucinogènes « perturbent l'ouverture du système thalamocortical pour propager les informations externes et internes vers le cortex », entraînant « une inondation d'informations entraînant une fragmentation perceptive et une psychose » [29].

Les animaux ne s'autoadministrent pas le LSD, la mescaline ou la psilocybine [30,31]. Le LSD produit une préférence de place conditionnée, mais uniquement à très fortes doses [32]. Les animaux développent rapidement une tolérance envers ces substances et les autres hallucinogènes, avec l'établissement d'une tolérance croisée entre le LSD, les phénylalkylamines et les indolealkylamines, mais aucun signe de sevrage n'est observé [33].

## Contexte historique et épidémiologie

Sur plus de 700 000 espèces de plantes que compte notre planète, près de 100 ont été identifiées comme hallucinogènes (tableau 8.2), et l'ingestion intentionnelle ou accidentelle par l'être humain remonte aux tous débuts de l'histoire connue [1]. L'ergot de seigle (espèce *Claviceps*), un champignon parasite des céréales, et en particulier du seigle, contient une grande quantité d'alcaloïdes ergot pharmacologiquement actifs, notam-

**Tableau 8.2.** Diverses plantes hallucinogènes

| | |
|---|---|
| Cactus peyote (*Lophophora williamsii*) | Mescaline |
| Champignon *Psilocybe* | Psilocybine, psilocine |
| Champignon *Panaeolus* | Psilocybine, psilocine |
| Champignon *Gymnopilus* | Psilocybine, psilocine |
| Champignon *Amanita muscaria* | Acide iboténique |
| Gloire du matin (espèce *Ipomea*) | Amide de l'acide d-lysergique |
| Ololiuqui (*Rivea corymbosa*) | Amide de l'acide d-lysergique |
| Noix de muscade (*Myristica fragans*) | Myristicine, élémicine |
| Pervenche (*Catharanthus roseus*) | Alcaloïdes indolés |
| Herbe à chat (*Nepeta cataria*) | Népétalactone |
| Yohimbe (*Corynanthe yohimbe*) | Yohimbine (voir au chapitre 4) |
| Genévrier (*Juniperus macropoda*) | Inconnu |
| Kava (*Piper methysticum*) | Inconnu |
| Passiflore (*Passiflora caerulea*) | Alcaloïdes de type harmine |
| Virola (*Virola calophylla*) | Indolealkylamines |
| Iboga (*Tabernanthe iboga*) | Ibogaïne |

ment l'isoergine (amide de l'acide lysergique), un hallucinogène environ dix fois moins puissant que le LSD. Les alcaloïdes hallucinogènes de l'ergot pourraient être à l'origine des « mystères d'Éleusis » de la Grèce antique, au cours desquels les initiés cherchaient à apercevoir l'au-delà [34] (Eschyle, Sophocle, Platon et Aristote ont été initiés à ce culte). D'autres ergots similaires de plantes – l'*ololiuqui* des convolvulacées (*Rivea corymbosa*, proche de l'ipomée « gloire du matin ») – étaient utilisés à des fins religieuses par les Aztèques, de même que le *teonanacatl* (espèce *Psilocybe*), un champignon contenant de l'indoleamine [35,36]. Certains pensent que c'est l'exposition à l'extase induite par des champignons qui a conduit l'humanité à créer les religions au néolithique [37].

Dans l'Europe médiévale (et en 1951 en France), l'ingestion accidentelle du parasite du seigle *Claviceps purpurea* a entraîné des épidémies d'ergotisme gangréneux et convulsif accompagné d'hallucinations (« feu de saint Antoine ») [38]. Des empoisonnements similaires pourraient expliquer les épisodes de « sorcellerie » tout au long du Moyen Âge et en 1692, à Salem, dans l'État américain du Massachusetts. Le drame de Salem, au cours duquel au moins 20 innocents furent torturés ou pendus, voit son origine dans l'apparition soudaine au sein de la communauté d'un comportement étrange, caractérisé notamment par des hallucinations terrifiantes [39].

Pendant des millénaires, les Indiens du Mexique et du sud-ouest des États-Unis ont utilisé les cactus peyote (*Lophophora williamsii*) et San Pedro (*Trichocercus pacanoi*) pour provoquer des visions lors des cérémonies religieuses [39a]. Le composant psychoactif est la mescaline (3,4,5-trihydroxyphényléthylamine), qui tire son nom des Apaches Mescalaro et qui est présente en quantité nettement supérieure dans le peyote, alors que le cactus San Pedro est beaucoup plus facile à trouver [40,41]. Pour bénéficier des effets de la mescaline, le peyote se mange cru, ou l'on sèche les « boutons » du cactus, qui sont ensuite réduits en poudre puis consommés par voie orale (ou par des lavements). S. Weir Mitchell et Havelock Ellis étaient deux consommateurs célèbres de mescaline au xix$^{e}$ siècle. Ils ont tous deux décrit leur expérience de façon très enthousiaste.

Mitchell : « Un pieu blanc fait de pierre grise s'éleva à une hauteur considérable pour devenir une grande tour gothique aux riches

finitions, dont la conception était très élaborée et précise. [...] Chacun des angles, corniches, et même la surface des pierres [...] étaient couverts ou retenaient des amas de ce qui semblait être d'énormes pierres précieuses. [...] Celles-ci étaient vertes, pourpres, rouges et oranges. [...] Elles semblaient toutes posséder une lumière intérieure » [42,43].

Ellis : « Je voyais des champs de joyaux épais et glorieux, solitaires ou formant des amas, parfois brillants et étincelants, parfois avec une lueur pâle et riche. Ils prenaient alors des formes de fleurs, puis semblaient se transformer en papillons magnifiques ou en champs infinis d'ailes iridescentes d'insectes merveilleux aux reflets dorés » [44].

Ces descriptions ont conduit à la publication d'un éditorial dans le *British Medical Journal* déclarant « ... qu'un tel éloge à l'égard d'une drogue quelle qu'elle soit est un danger pour le public » [45]. Le peyote est toujours utilisé aujourd'hui aux États-Unis par les membres de la Native American Church comme sacrement [46], et des utilisateurs moins orthodoxes l'ont recommandé pour atteindre la transcendance de soi et obtenir des révélations cosmiques [47] (une description moins extravagante de la consommation de mescaline, rédigée par un professeur de religions et d'éthiques orientales, évoque une « transcendance dans un monde d'absurde insignifiance » [48]).

Les indiens du Mexique ont consommé des champignons hallucinogènes au cours de rites religieux, principalement le *Psilocybe mexicana* et d'autres espèces de *Psilocybe*, qui contiennent les indoles psilocybine (4-phosphoryl-*N*,*N*-diméthyltryptamine) et psilocine (4-hydroxy-*N*,*N*-diméthyltryptamine) [46]. Des indigènes de la Sibérie et du Nord-Ouest du Canada ont utilisé le champignon *Amanita muscaria* (amanite tue-mouches) dans leurs pratiques chamaniques ; les composants actifs du champignon sont l'acide iboténique – un agoniste des récepteurs au glutamate – et son métabolite, le muscimol – un agoniste GABAergique [36]. Il existe des éléments qui prouvent qu'*Amanita muscaria* est à l'origine des cultes de la divinité Rigveda Soma et du dieu grec Dionysos (jusqu'à ce que la séparation d'avec la source de production du champignon au nord du pays le remplace par le raisin fermenté, produit au sud) [49].

Des Indiens des bassins des fleuves Orinoco et Amazone inhalent plusieurs types de plantes pour provoquer l'apparition d'hallucinations, notamment les graines d'*Anadenanthera*, qui contiennent du *N*,*N*-diméthyltryptamine (DMT), et l'écorce de *Virola*, qui contient du 5-méthoxy-*N*,*N*-diméthyltryptamine [1,50]. Les graines de *Peganum harmala*, qui contiennent de l'harmine et de l'harmaline, des β-carbolines, sont mâchées en Inde pour leurs effets toxiques ; ces deux composés hallucinogènes se trouvent également dans la liane *Banisteriopsis caapi*, utilisée dans des boissons psychotropes et inhalée par les Indiens d'Amazonie [46,51]. Une boisson connue sous le nom de *ayahuasca* au Brésil, *yaje* en Colombie et *natem* en Équateur est préparée à partir du pédoncule de *Banisteriopsis* et des feuilles de *Psychotria viridis* ou *Diplopterys cabrerana*, qui contiennent du DMT. Celui-ci n'exerce aucune action psychologique lorsqu'il est ingéré en raison de son métabolisme par la monoamine oxydase (MAO), mais l'harmine et l'harmaline inhibent la MAO, permettant au DMT d'accéder au système nerveux central [52]. Les indigènes d'Afrique de l'Ouest mâchent la racine du *Tabernanthe iboga*, un arbuste contenant de l'ibogaïne, une substance hallucinogène, et l'écorce de *Corynanthe yohimbe*, qui contient de la yohimbine (voir le chapitre 4) [46]. Il existe d'autres agents hallucinogènes naturels : le népélactone qui se trouve dans *Nepeta cataria* (« herbe à chat »), l'amide de l'acide d-lysergique dans plusieurs espèces de « gloire du matin » (*Ipomoea violacea*) ou de convolvulacées (*Rivea corymbosa*), et la myristicine dans les graines de *Myristica fragans* (noix de muscade) [46,53].

L'acide lysergique, le noyau des alcaloïdes psychoactifs de l'ergot, n'est pas hallucinogène, mais en 1943 fut découvert un dérivé semisynthétique, le diéthylamide de l'acide d-lysergique (LSD), produisant des symptômes mentaux étonnants (figure 8.1). Albert Hofmann, un pharmacien des laboratoires Sandoz de Bâle, travaillait sur le LSD lorsqu'il a fait l'expérience d'hallucinations « kaléidoscopiques ». Il a alors délibérément ingéré

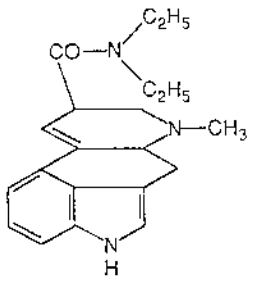



**Figure 8.1.** Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).

250 µg de LSD et a eu des illusions et des hallucinations grotesques pendant plusieurs heures, accompagnées d'une impression de dépersonnalisation et d'un sentiment de possession démoniaque. Après dissipation de ces symptômes, il s'est senti parfaitement bien et se souvenait de la totalité de son expérience [54].

Dans les années qui ont suivi, le LSD a été étudié pour servir de modèle potentiel de schizophrénie [55] et d'agent psychothérapeutique [56]. Aucune de ces deux applications n'a été menée à terme, mais la publicité qu'elles ont suscitée a rapidement conduit à l'apparition d'une consommation à des fins récréatives. Appelé « acide », *purple haze*, *purple hearts*, *window pane* et *sunshine*, il était particulièrement populaire parmi les étudiants américains et, associé à des personnages cultes comme Timothy Leary, il est devenu le symbole de la contre-culture des années soixante. Une loi fédérale a rapidement interdit le LSD et les autres drogues hallucinogènes (en 1978, une loi appelée American Indian Religious Freedom Act a été adoptée aux États-Unis pour permettre l'utilisation du peyote en tant que sacrement, une protection garantie par le premier amendement de la constitution et pourtant retirée en 1990, par une décision de la Cour suprême des États-Unis accordant à chaque État la possibilité d'interdire l'utilisation du peyote à des fins religieuses [57,58]).

En 1979, 25 % des Américains âgés de 18 à 25 ans avaient consommé des drogues hallucinogènes, ainsi que 13 % des élèves en classe de terminale et 7 % des enfants âgés de 12 à 17 ans [59]. Leur popularité a ensuite décliné, pour remonter de nouveau dans les années quatre-vingt-dix, en Amérique du Nord et en Europe [53,60-63]. Une enquête réalisée en 1993 auprès de 50 000 adolescents américains a révélé que le LSD avait été consommé par 3,5 % des élèves de quatrième, 6 % des élèves de seconde et 10 % des élèves de terminale. Parmi ces derniers, 20 % en avait consommé au cours des 30 derniers jours [62]. Chez les étudiants américains, la consommation de LSD au cours des 30 derniers jours est passé de 1,03 % en 1993 à 1,15 % en 1997 pour redescendre à 0,95 % en 1999 [64]. Le consommateur type est un homme de type caucasien appartenant à la classe moyenne ; il semble que les Noirs américains évitent le LSD. Comme pour le cannabis, les psychostimulants et les opiacés, les schizophrènes sont proportionnellement plus nombreux parmi les consommateurs de LSD que dans le reste de la population [65]. Le LSD, avec la méthamphétamine et la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA ou « ecstasy »), est un composant populaire des soirées *rave* en Amérique du Nord et en Europe [53,66] (l'association de LSD et de MDMA est appelée *candy-flipping* [67]).

Le LSD, l'une des drogues illégales les moins chères, était vendu dans les années quatre-vingt-dix entre 2 et 3 dollars américains la dose de 20 à 100 µg, une dose suffisante pour produire des effets durant 8 à 12 h [68] (les doses étaient en général plus grandes dans les années soixante). Lorsque l'on dilue 1 g de LSD dans 750 ml d'éthanol, on obtient 10 000 doses [53]. Il est pratiquement toujours consommé par voie orale, sur du papier buvard, un morceau de sucre, un biscuit, du chewing-gum, un timbre-poste ou un petit bloc de gélatine (*windowpane*), mais il arrive également qu'un morceau de papier imprégné de LSD soit placé sur la peau ou dans le cul-de-sac conjonctival pour que la drogue puisse être absorbée [69]. Le LSD sous forme d'un liquide ou de comprimés, bien que populaire par le passé, est très rare aujourd'hui [53]. Il est très peu sniffé ou injecté [70]. Aux États-Unis, les noms de rue actuels du LSD sont entre autres : *the hawk*, *yellow dots*,

« 25 », *the beast*, *the ghost*, « acide », *blue caps*, *blue dots*, *microdots* et *deeda* [69].

Dans les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, l'abus de champignons hallucinogènes s'est répandu aux États-Unis et en Europe [71-75]. Dans une enquête réalisée auprès de 1500 étudiants américains en 1985, 15 % d'entre eux avaient abusé des champignons par rapport aux seuls 5 % ayant consommé du LSD [76]. Dans une autre enquête, réalisée en 1986 auprès de lycéens américains, 3,4 % des élèves de cinquième, 5,8 % des élèves de troisième et 8,8 % des élèves de première déclaraient avoir consommé des champignons contenant de la psilocybine [77]. Parmi les adolescents des classes moyennes et supérieures ayant participé en 1988 à un programme de lutte contre l'abus de substances dans l'état de Virginie, 26 % avaient abusé de champignons contenant de la psilocybine [77].

En 1997, une enquête menée auprès de collégiens et de lycéens canadiens a révélé que les seules drogues dont la prévalence avait augmenté au cours des deux années précédentes étaient la mescaline et la psilocybine [78]. En Grande-Bretagne et en Irlande, les champignons consommés de façon toxicomaniaque sont le *Psilocybe semilanceata* (*liberty cap*, qui contient de la psilocybine), l'*Amanita muscaria* (amanite tue-mouches, qui contient du muscimol) et le *teonanacatl* (un champignon mexicain contenant de la mescaline) [79].

## Effets aigus

### Effets recherchés

Les drogues hallucinogènes produisent trois types d'effets majeurs :

1. perceptifs (distorsions ou hallucinations) ;
2. psychologiques (dépersonnalisation ou modification de l'humeur) ;
3. somatiques (étourdissements, paresthésies ou tremblements).

Quelques minutes après l'ingestion, 0,5 à 3 µg/kg de LSD produisent un étourdissement, une somnolence, une faiblesse, des troubles de la vision, des paresthésies, des frissons, une céphalée, des nausées et de l'euphorie ou de l'anxiété. Deux à trois heures après la prise, les illusions visuelles apparaissent, entre autres une micropsie ou macropsie et une modification de l'image corporelle. L'audition semble plus aiguisée, les images consécutives (palinopsie) persistent plus longtemps, une synesthésie peut également survenir (la stimulation de l'un des cinq sens est perçue par un autre ; par exemple les couleurs sont « entendues »). Parfois, des hallucinations surviennent par la suite, habituellement visuelles. Il s'agit d'abord de formes géométriques très colorées suivies par des images plus précises – des visages, des animaux, des bâtiments ou des paysages, comportant souvent des détails élaborés magnifiques ou grotesques. Le temps subjectif s'allonge. L'environnement familier semble étrange (déréalisation), et le sujet manifeste des modifications curieuses de la conscience de soi (dépersonnalisation), une hypervigilance ou un retrait autistique. Il est concentré sur ses sentiments intérieurs ou sur l'apparente profondeur de la signification d'objets ordinaires, et semble cataleptique. Des souvenirs qui semblent réels surgissent, et donnent l'impression d'une séquence d'événements survenant à l'envers. L'élation mystique peut alterner avec de l'anxiété ou de la paranoïa. L'intuition est généralement préservée, mais pas systématiquement [80,81].

Le nombre et la diversité des symptômes sont plus importants lorsque le sujet est seul, surtout dans le noir. Les effets subjectifs durent généralement de 6 à 12 h mais des fragments du syndrome peuvent resurgir pendant plusieurs heures supplémentaires, par « vagues » dont la durée et l'intensité diminuent progressivement [82].

Les symptômes subjectifs sont accompagnés ou précédés d'hyperréflexie, fièvre, ataxie, tremblements, dilatation pupillaire (avec préservation du réflexe photomoteur), élévation de la pression artérielle, tachycardie et horripilation [83,84]. Les modifications électroencéphalographiques consistent en une légère élévation de la fréquence α et une faible diminution de la « quantité » du rythme α [85]. L'insomnie initiale est suivie par le sommeil, caractérisé par une augmentation de la phase de mouvements oculaires (sommeil paradoxal) disproportionnée par rapport à la privation de sommeil [86].

Les symptômes et les signes sont liés à la dose entre 1 et 16 µg/kg ; un prétraitement par réserpine augmente et prolonge la réponse au LSD [70,80]. La tolérance aux effets sur la pupille et aux effets psychiques s'installe rapidement, et il existe une tolérance croisée avec la mescaline et la psilocybine, mais pas avec l'amphétamine ni le δ-9-tétrahydrocannabinol [70,87-90]. L'utilisation chronique, qui même chez les gros consommateurs est rarement de plus d'une prise par semaine, n'entraîne aucun symptôme de sevrage [85,91].

Le LSD et son principal métabolite, le 2-oxy-LSD, sont excrétés dans l'urine 12 à 36 h après la consommation, mais la plupart des hôpitaux ne pratiquent pas le dépistage du LSD (ou d'autres hallucinogènes classiques) de routine [53].

## Effets indésirables

Les réactions indésirables (*bad trips*) sont une dépression intense, une réaction paranoïaque caractérisée ou la panique. Elles peuvent survenir avec des doses de LSD aussi faibles que 25 µg et chez des consommateurs n'ayant jusqu'alors eu que de bonnes expériences, des *good trips*, et peuvent conduire à l'homicide ou au suicide [53,91-94]. Il y a un risque de lésions oculaires par arrachage de son propre œil ou de brûlures de la rétine après avoir fixé le soleil [95,96]. De tels symptômes disparaissent en général en moins de 24 h et peuvent être pris en charge par un accompagnement par la parole le temps que le patient « redescende » ; si le patient est ingérable, les benzodiazépines sont préférables aux phénothiazines, qui peuvent entraîner des réactions paradoxales [80,97-100]. Une dépression, une paranoïa ou une psychose prolongées sont parfois observées, mais on ignore si le LSD en est l'origine ou s'il a aggravé un trouble mental préexistant [100-104]. Un rapport d'observation décrit une catatonie survenue 2 j après l'ingestion de LSD et qui s'est améliorée de façon « surprenante » plusieurs jours plus tard consécutivement à une séance unique d'électrochocs [104a]. Toutefois, des réactions indésirables longues ont été observées chez des individus apparemment normaux, et bien que des rapports révèlent que le LSD a causé chez des patients schizophrènes des hallucinoses touchant plusieurs sens [105], la plupart des schizophrènes ne sont pas plus sensibles que le reste de la population aux effets psychotomimétiques du LSD [70,106].

Les *flash-back*, de nature différente, consistent en la récurrence spontanée de symptômes induits par le LSD en l'absence d'une consommation de LSD [80,107]. Selon les rapports qui mentionnent ce phénomène, sa fréquence est comprise entre 15 % et 77 % et augmente au fur et à mesure que les expositions au LSD se répètent, mais des flash-back peuvent survenir après une seule exposition [91,100,108,109]. Les facteurs déclencheurs incluent la pénombre, le cannabis, la fatigue, l'anxiété, l'éthanol, l'amphétamine et la volonté délibérée de le déclencher [110]. Les symptômes peuvent durer seulement quelques secondes et être de nature perceptive ou émotionnelle. Les phénomènes visuels sont une augmentation de l'imagination, une polyopie, une palinopsie, des distorsions de la perception, des illusions de mouvement, des « traînées lumineuses » (similaires aux sources de lumière en mouvement dans un environnement sombre, qui laissent de longues traînées lumineuses sur une photographie à pose longue), des « mouvements disjoints » (comme avec une lumière stroboscopique) et des hallucinations représentant des formes géométriques ou des objets [110-112]. Les *flash-back* répondent généralement aux sédatifs et leur durée, leur intensité et leur fréquence diminuent au fur et à mesure des mois ou des années [100]. Ils peuvent être exacerbés par la chlorpromazine [97,110].

À très fortes doses, le LSD provoque une hypertension, une dépression respiratoire, un coma et des convulsions [69,113,114]. L'hyperactivité qui survient suite à la consommation de hautes doses de LSD peut entraîner une hyperthermie sévère [115,116]. Un patient violent maintenu par une camisole a été victime d'une augmentation de la température jusqu'à 41,6 °C, d'une hypotension, d'une rhabdomyolyse et d'une insuffisance rénale fatale [117]. Chez les animaux, le LSD provoque une hyperthermie liée à la dose et indépendante des autres réponses comportemen-

tales [118]. Néanmoins, les cas de décès chez les consommateurs de LSD sont souvent le résultat d'un accident ou du suicide [80].

## Complications médicales et neurologiques

### Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes

Les *flash-back*, décrits plus haut, peuvent faire partie d'un syndrome plus vaste, le trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes. Certains consommateurs de LSD présentent des perturbations de la vision qui sont continues plutôt que paroxystiques et qui durent plusieurs années. En plus des distorsions des perceptions et de l'imagination spontanée, les sujets souffrent d'anomalies de l'acuité visuelle, des seuils de fusion et de l'adaptation à l'obscurité [119]. Les modifications électroencéphalographiques indiquent une possible désinhibition du cortex occipital dans le traitement des informations visuelles [120]. Les symptômes visuels peuvent s'accompagner d'une altération psychique ; un patient décrit une euphorie continue interrompue par des attaques de panique [121]. D'autres patients décrivent des états d'anxiété ou de dépression, une dépersonnalisation ou une déréalisation. Un rapport fait état d'une palinopsie isolée sans autres symptômes visuels ou psychiques ayant persisté jusqu'à 3 ans chez trois sujets [122]. Les benzodiazépines réduisent souvent les symptômes. Les neuroleptiques, rispéridone incluse, ont tendance à les aggraver. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été associés, dans quelques rapports empiriques, soit à une efficacité soit à une exacerbation des symptômes [123,124]. Des rapports d'observation décrivent également l'obtention d'un bénéfice par l'administration de clonidine ou de naltrexone [125,126]. Il est intéressant de noter que l'administration chronique d'antidépresseurs tricycliques ou de lithium à des volontaires a augmenté les réponses physiques, hallucinatoires et psychologiques au LSD, tandis que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la MAO diminuent ces effets [127].

### Accident vasculaire cérébral

De nombreux agents dérivés de l'ergot de seigle sont vasoconstricteurs, et des lames de vaisseaux cérébraux immergées dans une solution contenant du LSD présentent un spasme, qui peut être bloqué par le méthysergide [128]. Suite à l'ingestion de LSD, un adolescent de 14 ans a souffert de crises convulsives et, 4 j plus tard, d'une hémiplégie gauche ; l'angiographie carotidienne a révélé un rétrécissement progressif de la carotide interne de l'origine vers le siphon, avec une occlusion au niveau de la bifurcation [129]. Une jeune femme a été victime d'une hémiplégie gauche soudaine 1 j après avoir consommé du LSD ; l'angiographie a montré la présence d'une vasoconstriction marquée du siphon de la carotide interne, qui a fini par s'occlure 9 j plus tard [130]. Un jeune homme de 19 ans souffrant d'une aphasie aiguë et dont les clichés angiographiques concordaient avec une artérite avait utilisé du LSD et de l'héroïne, mais le lien chronologique entre la consommation des drogues et l'accident vasculaire cérébral (AVC) n'était pas certain [131]. Un autre patient présentant les signes probants d'une « vascularite » avait consommé du LSD et des « pilules de régime » [132].

### Changements cognitifs ou comportementaux

Les avis divergent quant à savoir si l'utilisation répétée de LSD provoque un changement mental définitif, comme une paranoïa, une dépression, une psychose ou des troubles mnésiques permanents. La passivité, la pensée tangentielle et une tendance à attribuer une signification particulière à des événements de la vie quotidienne sont souvent décrites, et sur 136 consommateurs ayant reçu un traitement pour une réaction indésirable aiguë au LSD, 18 avaient encore des « résidus psychotiques » 1 an plus tard [119]. Comme pour les autres drogues, il est difficile d'établir un lien de causalité, et les preuves accumulées vont à l'encontre de la thèse de lésions cognitives ou comportementales à long terme [91,100,133-137].

### Hépatite

Des consommations intraveineuses de LSD ont été suivies d'une hépatite [138].

### Effets sur les chromosomes

Des cassures chromosomiques ont été observées dans des leucocytes humains mis à incuber avec du LSD et dans des leucocytes de consommateurs de LSD [139,140].

Des cas d'avortement spontané et de difformités chez des nourrissons ont été imputés à la consommation de LSD par la mère, et une tératogénicité a été décrite chez l'animal [141-145]. Cependant, de nombreux investigateurs ne sont pas parvenus à retrouver une telle association [146-148]. Dans une étude, les aberrations chromosomiques ont disparu en quelques mois après l'interruption de l'utilisation de LSD ; d'autres études n'ont trouvé aucune de ces aberrations [149-151]. De la même façon, les lymphocytes d'Indiens Huichol du Mexique, qui consomment la mescaline depuis plusieurs générations, ne présentaient aucune anomalie chromosomique [152]. L'absence d'anomalies chromosomiques structurales ne prouve cependant pas que le LSD (ou toute autre drogue) n'est pas mutagène, et le LSD est génotoxique pour *Escherichia coli* et pour l'orge [152a]. Les preuves accumulées vont à l'encontre de la thèse d'une mutagénicité chez l'être humain aux doses habituellement consommées.

### Lymphome

Une étude de population de type cas-témoin réalisée au Royaume-Uni a montré que l'utilisation de LSD augmentait le risque de développer un lymphome non hodgkinien [153].

### Fibrose rétropéritonéale

Des utilisateurs chroniques de LSD ont été atteints d'une fibrose rétropéritonéale semblable à ce que l'on observe lors d'un abus de méthysergide [154].

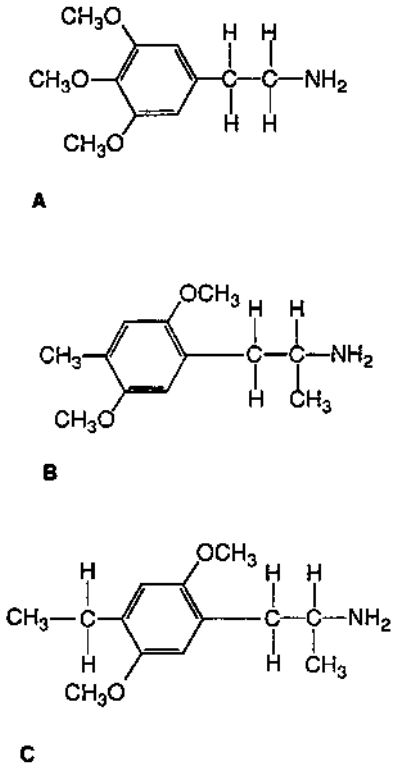



**Figure 8.2.** Mescaline (a), 2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine (DOM) [b], 2,5-diméthoxy-4-éthylamphétamine (DOET) [c].

## Autres agents hallucinogènes

### Mescaline

La mescaline (figure 8.2), rarement utilisée de façon toxicomaniaque, est consommée par voie orale par l'ingestion de bourgeons de peyote (*tops*, *moon*, « cactus », *mesc*, *the bad seed*, « peyote », « p ») ou sous la forme de poudre de mescaline contenue dans des gélules ou dissoute dans l'eau [41] (la plupart du temps, ce qui est présenté comme étant de la mescaline est en réalité du LSD ou de la phencyclidine). Une dose de 5 mg/kg de mescaline est hallucinogène, et une dose de 20 à 60 mg/kg entraîne une bradycardie, une hypotension et une dépression respiratoire [36]. Un bourgeon de peyote contient environ 45 mg de mescaline ; les doses de mescaline de

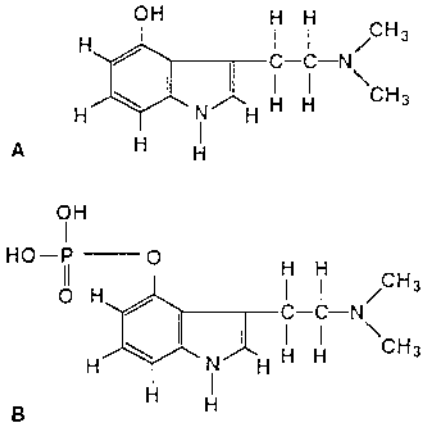



**Figure 8.3.** Psilocine (a) et psilocybine (b).

synthèse sont généralement comprises entre 200 et 500 mg. Les effets secondaires sont les mêmes qu'avec le LSD : nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhée. Des bouffées congestives, une sudation et une horripilation peuvent également survenir [155]. Les effets psychiques comprennent des hallucinations olfactives, tactiles, auditives, visuelles ou gustatives ; des distorsions spatiotemporelles ; et une paranoïa, une panique ou une idéation suicidaire. Les symptômes durent de 6 à 12 h [36].

Trois cas de botulisme ont été observés chez des membres de l'American Native Church qui avaient ingéré du peyote provenant d'une urne commune lors d'une cérémonie [156]. Un homme alcoolique ayant souffert de vomissements après l'ingestion de peyote a été victime de lésions gastro-œsophagiennes fatales secondaires au syndrome de Mallory-Weiss et de l'inhalation de sang [157]. Un delirium induit par la mescaline a entraîné un traumatisme fatal [158].

## Psilocybine, psilocine

La psilocybine et la psilocine (figure 8.3) se trouvent dans les champignons de l'espèce *Psilocybe* d'Amérique Centrale (« champignons magiques », *blue legs*, *liberty caps*) et de l'espèce *Panaeolus* originaire des États-Unis [159-161]. D'autres champignons contiennent également de la psilocybine : *Conocybe cyanopus*, *Gymnopylus* (*Philiota*) *spectabilis* et *Psathyrella foenisecii* [162,163]. Les champignons sont généralement séchés ou congelés ; la cuisson ne détruit pas non plus leurs composés hallucinogènes. Il est possible de se procurer des spores par correspondance pour cultiver les champignons chez soi [162]. Il faut manger de deux à six champignons pour obtenir des symptômes, et il est arrivé qu'un sujet en consomme 100 en une seule prise. Les réponses provoquées sont très variables : une agitation et des hallucinations ont suivi l'ingestion de 10 champignons, et 20 champignons ont entraîné une gastrite mais aucun effet psychique [164]. Les autres effets observés sont des symptômes anticholinergiques et des crises convulsives [165-169]. Les hallucinations durent généralement quelques heures mais il est arrivé qu'elles persistent plusieurs jours. Les études assistées par la tomographie par émission de positons (TEP) et réalisées chez des volontaires consommant des doses psychotomimétiques aiguës de psilocybine ont révélé des modifications du métabolisme glucidique dans le lobe frontal semblables à celles retrouvées chez les sujets schizophrènes lors des manifestations psychotiques aiguës [170].

Un jeune homme de 18 ans a été victime du syndrome de Wolff-Parkinson-White, d'une arythmie et d'un infarctus du myocarde, pendant une intoxication aux champignons à psilocybine [171].

Selon des rapports empiriques, l'utilisation de psilocybine pourrait être bénéfique pour les troubles obsessionnels compulsifs et le syndrome dysmorphique du corps [172,172].

L'injection intraveineuse d'extraits de champignon entraîne des vomissements, une cyanose, de la fièvre, des arthralgies, un dysfonctionnement hépatique et une méthémoglobinémie [165,174].

## Comparaison du LSD, de la mescaline et de la psilocybine

Le LSD, la mescaline et la psilocybine ont une puissance, un temps pour atteindre $cm_{ax}$ et une durée d'effet différents. Un microgramme de LSD correspond à 5–6 mg de mescaline et à 150–200 µg de psilocybine. Les effets hallucinogènes du LSD commencent 1 à 1,5 h

après l'administration, ceux de la mescaline après 2 à 2,5 h et ceux de la psilocybine après 30 min. Il est impossible de différencier les effets psychiques et physiologiques des trois drogues, même pour un consommateur habitué [80,84,175].

## Amanita muscaria

L'*Amanita muscaria*, rarement objet de consommation abusive aux États-Unis, produit une euphorie, une manie, un délire, une ataxie et l'illusion d'être de très petite ou de très grande taille. Les véritables hallucinations visuelles sont plus rares. L'ingestion peut être suivie de crises convulsives, d'un coma, voire du décès du consommateur [176]. Le champignon contient de l'acide iboténique, qui est glutamatergique, et son métabolite est le muscimol, qui est un GABAergique [162].

## Hallucinogènes de synthèse

Le DMT et le *N,N*-diéthyltryptamine (DET) sont simples à synthétiser et se trouvent facilement sur le marché clandestin. Le DMT est inactif lorsqu'il est pris par voie orale, c'est pourquoi il est injecté, fumé ou inhalé. Ses effets sont semblables à ceux du LSD, y compris les effets secondaires [177,178]. Le DMT est unique parmi les hallucinogènes classiques car il est incapable d'induire une tolérance envers ses effets psychologiques, une caractéristique qui pourrait être liée au fait qu'il s'agit d'un agoniste du récepteur $5HT_{1A}$ et du récepteur $5HT_2$ [179].

Il existe d'autres drogues hallucinogènes illicites utilisées de façon toxicomaniaque : la DOM (surnommée « STP » aux États-Unis d'après un spot publicitaire sur un additif pour huile de moteur censé augmenter la puissance des moteurs automobiles) [voir la figure 8.2], la 4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine (DOB), la 2,5-diméthoxy-4-éthylamphétamine (DOET) [voir la figure 8.2], la 3,4,5-triméthoxyamphétamine (TMA) et la 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxyamphétamine (MMDA) [80,93,179-181]. L'abus de DOM a été suivi d'un état de panique, de comportements violents, de crises convulsives et d'un décès [182], ainsi que de spasmes vasculaires diffus et d'ischémies des membres ayant nécessité des amputations bilatérales au-dessus du genou [183]. Comme nous l'avons vu au chapitre 4, la MDA et la MDMA (« ecstasy ») peuvent également induire des hallucinations [184].

Un chimiste amateur qui avait inhalé et s'était injecté de l'isosafrole (4-propényl-1,2-méthylènedioxybenzène) à cause de sa ressemblance avec la MDA a été victime d'une psychose ayant persisté 3 semaines ; il n'avait jamais manifesté de telles réactions lors de ses consommations d'amphétamine, de cannabis ou de LSD [185].

## Gloire du matin

Les graines de *morning glory* (espèce *Ipomoea*) ou de la plante mexicaine apparentée *ololiuqui* (*Rivea corymbosa*) sont des hallucinogènes connus aux États-Unis. Un sujet a été atteint de labilité émotionnelle, d'une dilatation fixe des pupilles et d'une augmentation de la perception des couleurs après avoir ingéré 250 graines [186]. Dans un autre cas, l'ingestion de 300 graines a provoqué des hallucinations visuelles et tactiles très réalistes, des fantasmes et une dépersonnalisation, et 3 semaines plus tard, le sujet s'est suicidé pendant une psychose hallucinatoire survenue lors d'un « *flash-back* » [187]. Les autres effets aigus sont notamment les nausées, les vomissements, la diarrhée, la raideur musculaire et les paresthésies des membres [36]. L'*ololiuqui* est toujours utilisé à des fins religieuses au Mexique et les magasins diététiques américains commercialisent des thés à base de graines de gloire du matin (exemple : Panacea Tea®) [188]. Ces dernières contiennent de nombreux alcaloïdes de l'ergot, dont le plus psychoactif semble être l'amide de l'acide d-lysergique (ergine) [189].

## Noix de muscade

Aux États-Unis, l'abus de muscade est fréquent parmi les détenus [46,190] (il est décrit dans l'autobiographie de Malcolm X [191]). Les effets sont provoqués par plusieurs phénylalkylamines – la myristicine, l'élémicine, l'eugénol, le safrole et le bornéal – et leurs métabolites actifs, la MMDA et la TMA [36,190,192]. La prise d'une à trois noix de muscade (5 à 30 g de noix en poudre, ou

l'équivalent d'une à quatre cuillères à soupe) provoque des effets psychiques ressemblant à ceux du cannabis. Quelques heures après la prise, le sujet éprouve des sensations ébrieuses, une anxiété et une excitation ; une euphorie ; une dépersonnalisation ; et des distorsions spatiotemporelles. Des doses plus importantes entraînent des illusions et des hallucinations visuelles. Une peur de la mort ou une panique peuvent ensuite se manifester, suivies par une léthargie durant plus de 24 h. Les signes anticholinergiques comprennent des bouffées congestives, la tachycardie et la rétention urinaire, mais le myosis est plus fréquent que la mydriase. Les nausées, vomissements, douleurs abdominales et l'hypotension limitent la popularité de la muscade en dehors des prisons [193-198].

## Kava

Le *kava* (ou *kava-kava*) est une boisson préparée sur les îles du Pacifique à partir des racines de l'arbuste *Piper methysticum*. Utilisé à des fins sociales ou au cours de cérémonies religieuses, il induit une sédation et une euphorie sans, semble-t-il, créer d'interférences avec les « processus cognitifs normaux » [198a]. À fortes doses, il est hallucinogène, et la peau des utilisateurs chroniques prend une teinte jaunâtre ; ces derniers sont également atteints d'ataxie, de lésions hépatiques et souffrent de malnutrition (le résultat d'une dysphagie secondaire à un engourdissement de la bouche et du pharynx causé par le contact avec la boisson). La base pharmacologique des effets du *kava* n'a pas encore été identifiée. Plusieurs composés du *kava* sont appelés les « lactones » ou les « pyrones » du *kava* et ont des actions variables au niveau des récepteurs du NMDA, de la sérotonine, de la noradrénaline, de la dopamine et du GABA [199]. Des infusions contenant du *kava* sont commercialisées aux États-Unis dans des boutiques de produits diététiques, et une toxicité a été signalée [200-204]. Les manifestations neurologiques de cette toxicité sont notamment dystonie, choréoathétose, blépharospasme, tremblements et ataxie [204a]. Des crises convulsives ont été observées [205]. Une dysmétrie ou un ralentissement des saccades et un déficit de l'attention visuelle sans autre déficit cognitif suggèrent un dysfonctionnement cérébelleux. Le sujet présente une élévation aiguë des enzymes hépatiques [204a].

## Ibogaïne

Dans les années quatre-vingt-dix, l'ibogaïne, issue de la plante d'Afrique de l'Ouest *Tabernanthe iboga*, a suscité une attention considérable de la part des médias en raison d'une allégation d'efficacité pour traiter l'addiction à la cocaïne ou aux opiacés. Contenant un cycle indole, l'ibogaïne induit des hallucinations, mais elle produit des effets subjectifs totalement différents de ceux associés au LSD et aux hallucinogènes classiques [206]. À des doses moyennes, elle provoque un état « onirophrénique », caractérisé par un mode de pensée primaire sans symptômes psychotiques – « un état onirique sans perte de conscience ». Des doses plus élevées produisent des hallucinations véritables, généralement visuelles et souvent accompagnées d'une anxiété grave, de dysesthésies des membres, de trémulations, de transpiration, d'une mydriase, d'une sécheresse buccale, de tachycardie et d'ataxie légère. L'ibogaïne ne se lie à aucun sous-type connu de récepteur de la sérotonine ; au contraire, la substance elle-même et l'un de ses métabolites ont une forte affinité pour les récepteurs κ opiacés [50,206]. Elle peut également agir au niveau des récepteurs ζ et bloquer la transmission glutamatergique au niveau des récepteurs du NMDA.

## Salvinorine A

*Salvia divinorum*, qui fait partie de la même famille que la menthe, est utilisée depuis des siècles au Mexique par les peuples mazatèques d'Oaxaca au cours de rites. Son principe actif, la salvinorine A, est un hallucinogène particulièrement puissant, qui comme l'ibogaïne est un agoniste du récepteur opiacé κ et qui ne se lie pas aux récepteurs de la sérotonine. On peut manger, mâcher ou fumer cette plante, et elle est devenue très populaire aux États-Unis dans les années quatre-vingt-dix, principalement par le biais d'Internet. Comme pour les autres agonistes des récepteurs opiacés κ, les effets indésirables sont

entre autres une impression d'irréalité, une dépersonnalisation, un déficit de la mémoire et, à des doses plus fortes, la perte de conscience [207,208].

### Infusions

D'autres infusions vendues dans les boutiques diététiques aux États-Unis contiennent souvent plus d'une dizaine de types différents de feuilles, de graines et de baies. Certaines, par exemple les infusions d'hortensia ou de lobélie, sont consommées pour leurs effets psychostimulants et euphoriques mais n'entraînent aucune hallucination, à l'exception des cas de toxicité évidente. D'autres, comme les infusions d'écorce de yohimbe ou de pervenche, produisent plus facilement des hallucinations. D'autres encore, telles que les infusions contenant des graines de gloire du matin, de genévrier ou de l'herbe à chat, sont très ouvertement vendues pour leurs propriétés hallucinogènes (voir le tableau 8.2) [188,202].

### Autres plantes hallucinogènes

On ignore la prévalence de l'abus de nombreuses autres plantes hallucinogènes indigènes ou importées, ces dernières pouvant, en cette époque où les voyages sont facilités, entraîner des syndromes confusionnels chez des patients conduits dans des services d'urgence ignorant tout de la substance consommée (voir le tableau 8.2).

### Crapauds

En dépit des usages souvent extravagants de l'abus de substances, la pratique consistant à « lécher un crapaud » ou « fumer de la peau de crapaud » reste un phénomène des plus étranges. Les glandes cutanées du crapaud buffle australien (*Bufo alvarius*, appelé « crapaud du Colorado » en Amérique du Nord) sécrètent un venin hallucinogène. Ce batracien est ainsi devenu un animal de compagnie très apprécié aux États-Unis [209] (le dessin animé américain « Beavis et Butt-Head », très populaire dans les années quatre-vingt-dix, décrivait en 1995 le « léchage de crapaud » dans l'un de ses épisodes [210]). On pensait que l'agent hallucinogène de *Bufo alvarius* était le composé ressemblant à la sérotonine, la butofénine, inscrit à l'annexe I du Controlled Substance Act depuis l'année 1967. Toutefois, des études réalisées chez l'être humain ont suggéré que le métabolite de la butofénine, le 5-méthoxydiméthyltryptamine (5-Meo-DMT) – et non la butofénine elle-même – serait l'hallucinogène responsable [209,211]. Ces études ont également permis de montrer que ni la butofénine, ni le 5-Meo-DMT ne sont actifs lorsqu'ils sont pris par voie orale, ce qui implique que le fait de lécher les crapauds n'est qu'un phénomène passager fondé sur un malentendu [212]. Des travaux ultérieurs ont démontré que la butofénine en elle-même est bloquée par la barrière hématoencéphalique ; en présence d'autres composants bioactifs contenus dans le venin du *Bufo*, la butofénine (et, on le suppose, le 5-Meo-DMT) parvient à pénétrer dans le cerveau. On ignore si la butofénine est hallucinogène en l'absence de 5-Meo-DMT. Elle est cependant un hypertenseur puissant [213].

Les effets secondaires signalés après avoir léché ce crapaud sont notamment une sudation, une salivation, des palpitations, des vomissements et une incontinence fécale [214]. Un enfant de 5 ans a été atteint d'une importante salivation et d'un état de mal épileptique [215].

## Références


1. Siegel RK. The natural history of hallucinogens. In: Jacobs BL, ed. Hallucinogens: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives. New York: Raven Press, 1984; 1.
2. Strassman EJ. Human hallucinogenic drug research in the United States: a present-day history and review of the process. J Psychoactive Drugs 1991; 23:29.
3. Abramson HA, Evans LT. Lysergic acid diethylamide (LSD-25). II. Psychobiological effects on the Siamese fighting fish. Science 1954; 120:990.
4. Abramson HA, Jarvik ME. Lysergic acid diethylamide (LSD-25). IX. Effect on snails. J Psychol 1955; 40:337.
5. Witt PN. D-Lysergsäure-Diathylamid (LSD-25) im Spinnentest. Experientia 1951; 7:310.
6. West L, Pierce C, Thomas W. Lysergic acid diethylamide: its effect on a male Asiatic elephant. Science 1962; 138:1100.

7. Christiansen A, Baum R, Witt PN. Changes in spider webs brought about by mescaline, psilocybin, and an increase in body weight. J Pharmacol Exp Ther 1962; 136:31.
8. Siegel RK. Intoxication. Life in Pursuit of Artificial Paradise. New York: EP Dutton, 1989:57.
9. Glennon RA. Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies. Pharmacol Biochem Behav 1999; 64:251.
10. Helsley S, Fiorella D, Rabin RA, et al. A comparison of N,N-dimethyltryptamine, harmaline, and selected congeners in rats trained with LSD as a discriminative stimulus. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1998; 22:649.
11. Watts VJ, Lawler CP, Fox DR, et al. LSD and structural analogs: pharmacological evaluation of D1 dopamine receptors. Psychopharmacologia 1995; 118:401.
12. Marona-Lewicka D, Nichols DE. Complex stimulus properties of LSD: a drug discrimination study with alpha 2-adrenoceptor agonists and antagonists. Psychopharmacologia 1995; 120:384.
13. Giacomelli S, Palmery M, Romanelli L, et al. Lysergic acid diethylamide (LSD) is a partial agonist of $D_2$ dopaminergic receptors and it potentiates dopamine prolactin secretion in lactotrophs in vitro. Life Sci 1998; 63:215.
14. Nelson DL, Lucaites VL, Wainscott DB. Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT2A, 5-HT2B, and _5-HT2C receptors. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1999; 359:1.
15. Ouagazzal A, Grottick AJ, Moreau J, et al. Effect of LSD on prepulse inhibition and spontaneous behavior in the rat. A pharmacological analysis and comparison between two rat strains. Neuropsychopharmacology 2001; 25:565.
16. Fiorella D, Rabin RA, Winter JC. Role of 5-$HT2_A$ and 5-$HT2_C$ receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs. II. Reassessment of LSD false positives. Psychopharmacologia 1995; 121:357.
17. Glennon RA. Phenylalkylamine stimulants, hallucinogens, and designer drugs. NIDA Res Monogr 1991; 105:154.
18. McKenna DJ, Guan XM, Shulgin AT. 3,4-Methylene-dioxyamphetamine (MDA) analogues exhibit differential effects on synaptosomal release of 3H-dopamine and 3H-5-hydroxytryptamine. Pharmacol Biochem Behav 1991; 38:505.
19. Barkstrom JR, Chang MS, Chu H, et al. Agonist-directed signaling of serotonin 5-HT2C receptors: _differences between serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD). Neuropsychopharmacology 1999; 21 (Suppl 2):77S.

19a. Svenningsson P, Tzavara ET, Carruthers R, et al. Diverse psychotomimetics act through a common signaling pathway. Science 2003; 302:1412.

20. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. Neuropsychopharmacology 1999; 21 (Suppl 2):16S.
21. Farber NB, Hanslick J, Kirby C, et al. Serotonergic agents that activate 5HT2A receptors prevent NMDA antagonist neurotoxicity. Neuropsychopharmacology 1998; 18:57.
22. Moldavan MG, Grodzinskaya AA, Solomko EF. The effect of Psilocybe cubensis extract on hippocampal neurons in vitro. Fiziolog Zhornal 2001; 47:15.
23. Marek GJ, Aghajanian GK. LSD and the phenylethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists _at 5-HT2A receptors on interneurons in rat pyriform cortex. J Pharmacol Exp Ther 1996; 278:1373.
24. West WB, Lou A, Pechersky K, et al. Antagonism of a PCP drug discrimination by hallucinogens and related drugs. Neuropsychopharmacology 2000; 22:618.
25. Gresch PJ, Strickland LV, Sanders-Bush E. Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors. Neuroscience 2002; 114:707.
26. Erdtmann-Vourliotis M, Mayer P, Riechert U, _et al. Acute ingestion of drugs with low addictive potential (delta(9)-tetrahydrocannabinol, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diamide) causes a much higher c-fos expression in limbic brain areas than highly addicting drugs (cocaine and morphine). Brain Res Mol Brain Res 1999; 71:313.
27. Welsh SE, Kachelries WJ, Romano AG, et al. Effects of LSD, ritanserin, 8-OH-DPAT, and lisuride on classical conditioning in the rabbit. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:469.
28. Eells JT, Wilkison DM. Effects of intraocular mescaline and LSD on visual-evoked responses in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1989; 32:191.
29. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. Brain Res Bull 2001; 56:495.
30. Brady JV, Griffith RR, Heinz RD, et al. Assessing drugs for abuse liability and dependence potential in laboratory primates. In: Bozarth MA, ed. Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs. New York: Springer-Verlag, 1987:47.
31. Yokel RA. Intravenous self-administration: response rates, the effects of pharmacological challenges, and drug preference. In: Bozarth MA, ed. Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs. New York: Springer-Verlag, 1987; 1.
32. Parker LA. LSD produces place preference and flavor avoidance but does not produce flavor aversion in rats. Behav Neurosci 1996; 110:503.
33. Schlemmer RF, David JM. A primate model for the study of hallucinogens. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:381.
34. Wasson RG, Ruck CAP, Hofmann A. The Road _to Eleusis. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1978.
35. Elferink JGR. Some little-known hallucinogenic plants of the Aztecs. J Psychoactive Drugs 1988; 20:427.

36. Spoerke DG, Hall AH. Plants and mushrooms of abuse. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:579.
37. Wasson RG. Soma: Divine Mushroom of Immortality. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1968.
38. Fuller JG. The Day of St. Anthony's Fire. New York: Macmillan, 1968.
39. Caporael LR. Ergotism: the satan loosed in Salem? Science 1976; 192:21.
39a. Bruhn JG, DeSmet PAGM, El-Seedi HR, et al. Mescaline use for 5700 years. Lancet 2002; 359:1866.
40. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972.
41. Schwartz RH. Mescaline: a survey. Am Fam Physician 1988; 37:122.
42. Mitchell SW. Remarks on the effects of Anhalonium lewinii (the mescal button). BMJ 1896; II:1625.
43. Metzer WS. The experimentation of S. Weir Mitchell with mescal. Neurology 1989; 39:303.
44. Ellis H. Mescal: a new artificial paradise. Reprinted in: Ebin D, ed. The Drug Experience. New York: Orion Press, 1961:223.
45. Anon. Paradise or inferno (edit.). BMJ 1898; I:390.
46. Farnsworth NR. Hallucinogenic plants. Science 1968; 162:1086.
47. Huxley A. The Doors of Perception. New York: Harper & Row, 1954.
48. Zaehner RC. Mysticism, sacred and profane. Reprinted in: Ebin D, ed. The Drug Experience. New York: Orion Press, 1961; 275.
49. Wohlberg J. Haoma-Soma in the world of ancient Greece. J Psychoactive Drugs 1990; 22:333.
50. McKenna DJ. Plant hallucinogens: springboards for psychotherapeutic drug discovery. Behav Brain Res 1996; 73:109.
51. Sanchez-Ramos JR. Banisterine and Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1991; 14:391.
52. Riba J, Rodriguez-Fornells A, Urbano G, et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. Psychopharmacology 2001; 154:85.
53. Schwartz RH. LSD. Its rise, fall, and renewed popularity among high school students. Pediatr Clin North Am 1995; 42:403.
54. Hoffmann A. How LSD originated. J Psychedelic Drugs 1979; 11:53.
55. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. Ann N Y Acad Sci 1957; 66:418.
56. Abramson HA. The use of LSD as an adjunct to psychotherapy. Fact and fiction. In: Sankar DVS, ed. LSD: A Total Study. New York: PJD Publications, 1975.
57. Greenhouse L. Court is urged to rehear case on ritual drugs. NY Times, May 11, 1990.
58. Bullis RK. Swallowing the scroll: legal implications of the recent Supreme Court peyote cases. J Psychoactive Drugs 1990; 22:325.
59. Fishburne PM, Abelson HI, Cisin I. National Survey on Drug Abuse: Main Findings: 1979. Washington, DC: DHHS, Publ (ADM) 80-976, 1980.
60. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. National Survey Results on Drug Use from Monitoring the Future Study, 1975–1993. Vol II. College Students and Young Adults. Rockville, MD: NIDA, 1994.
61. Golub A, Johnson BD, Sifaneck SJ, et al. Is the U.S. experiencing an incipient epidemic of hallucinogen use? Subst Use Misuse 2001; 36:1699.
62. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. National Survey Results on Drug Use from Monitoring the Future Study, 1975–1993, Vol 1. Secondary Students. Rockville, MD: NIDA, 1994.
63. Schuster P, Lieb R, Lamertz C, et al. Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study. Eur Addict Res 1998; 4:75.
64. Gledhill-Hoyt J. Increased levels of drug use among college students. Addiction 2000; 95:1655.
65. Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, et al. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. Br J Psychiatry 2001; 179:509.
66. Gross SR, Barrett SP, Shestowsky JS, et al. Ecstasy and drug consumption patterns: a Canadian rave population study. Can J Psychiatry 2002; 47:546.
67. Schechter MD. "Candyflipping": synergistic discriminative effect of LSD and MDMA. Eur J Pharmacol 1998; 34:131.
68. Gold MS, Schuchard K. LSD use among U.S. high school students. JAMA 1994; 271:426.
69. Blaho K, Merigian K, Winbery S, et al. Clinical pharmacology of lysergic acid diethylamide: case reports and review of the treatment of intoxication. Am J Therapeut 1997; 4:211.
70. Freedman DX. LSD: the bridge from human to animal. In: Jacobs BL, ed. Hallucinogens: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives. New York: Raven Press, 1984; 203.
71. Hyde C, Glancy G, Omerod P, et al. Abuse of indigenous psilocybin mushrooms: a new fashion and some psychiatric complications. Br J Psychiatry 1978; 132:602.
72. Young RE, Milroy R, Hutchinson S, et al. The rising price of mushrooms. Lancet 1982; I:213.
73. Siegel RK. New trends in drug use among young in California. Bull Narc 1985; 37:7.
74. Pierrot M, Josse P, Raspiller MF, et al. Intoxications by hallucinogenic mushrooms. Ann Med Interne (Paris) 2000; 151 (Suppl B):B16.
75. Musshoff F, Madea B, Beike J. Hallucinogenic mushrooms on the German market–simple instructions for examination and identification. Forensic Sci Int 2000; 113:389.
76. Thompson JP, Anglin MD, Emboden W, et al. Mushroom use by college students. J Drug Educ 1985; 15:111.
77. Schwartz RH, Smith DE. Hallucinogenic mushrooms. Clin Pediatr 1988; 27:70.

78. Adlaf EM, Ivis FJ. Recent findings from the Ontario Student Drug Use Survey. Can Med Assoc J 1998; 159:451.
79. O'Shea B, Fagan J. Lysergic acid diethylamide. Irish Med J 2001; 94:217.
80. Hollister LE. Effects of hallucinogens in humans. In: Jacobs BL, ed. Hallucinogens: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives. New York: Raven Press, 1984; 19.
81. Moser P. LSD. In: Ebin D, ed. The Drug Experience. New York: Orion Press, 1961; 353.
82. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York, McGraw-Hill, 2001; 621.
83. Isbell H, Belleville RE, Fraser HF, et al. Studies in lysergic acid diethylamide (LSD-25). I. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic administration. Arch Neurol Psychiatry 1956; 76:468.
84. Isbell H. Comparison of the reactions produced by psilocybin and LSD-25 in man. Psychopharmacologia 1959; 1:29.
85. Gastaut H, Ferrer S, Castells C. Action de la diethylamide de l'acide d-lysergique (LSD-25) sur les fonctions psychiques et l'electroencephalogramme. Confin Neurol 1953; 13:102.
86. Musio JN, Roffwarg HP, Kaufmann E. Alterations in the nocturnal sleep cycle resulting from LSD. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1966; 21:313.
87. Isbell H, Wolbach AB, Wikler A, Miner EJ. Cross tolerance between LSD and psilocybin. Psychophar-macologia 1961; 2:147.
88. Wolbach AB, Isbell H, Miner EJ. Cross tolerance between mescaline and LSD-25, with a comparison of the mescaline and LSD reactions. Psychopharmacolo-gia 1962; 3:1.
89. Rosenberg DE, Wolbach AB, Miner EJ, Isbell H. Observations on direct and cross tolerance with LSD and d-amphetamine in man. Psychopharmacologia 1963; 5:1.
90. Isbell H, Jasinski DR. A comparison of LSD-25 with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and attempted -cross-tolerance between LSD and THC. Psychophar-macologia 1969; 14:115.
91. McGlothlin WH, Arnold DO. LSD revisited: a ten-year followup of medical LSD use. Arch Gen Psychiatry 1971; 24:35.
92. Cohen S. A classification of LSD complications. Psychosomatics 1966; 7:182.
93. Ungerleider JT, Fisher DD, Goldsmith SR, et al. A statistical survey of adverse reactions to LSD in _Los Angeles County. Am J Psychiatry 1968; 125:352.
94. Klepfisz A, Racy J. Homicide and LSD. JAMA 1973; 223:429.
95. Thomas R, Fuller D. Self-inflicted ocular injury associated with drug use. J SC Med Assoc 1972; 68:202.
96. Fuller D. Severe solar maculopathy associated with use of lysergic acid diethylamide. Am J Ophthalmol 1976; 81:413.
97. Schwarz C. Paradoxical responses to chlorpromazine after LSD. Psychosomatics 1967; 8:210.
98. Ungerleider J, Fisher D, Fuller M, Caldwell A. The "bad trip": the etiology of the adverse LSD reaction. Am J Psychiatry 1968; 124:41.
99. Barnett BEW. Diazepam treatment for LSD intoxication. Lancet 1977; II:270.
100. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. J Nerv Ment Dis 1984; 172:577.
101. Frosh W, Robbins E, Stern M. Untoward reactions to lysergic acid diethylamide (LSD) resulting in hospitalization. N Engl J Med 1965; 273:1235.
102. Bewley T. Adverse reaction from the illicit use of lysergide. BMJ 1967; III:28.
103. Baker A. Hospital admissions due to lysergic acid diethylamide. Lancet 1970; I:714.
104. Decker W, Brandes W. LSD misadventures in middle age. J Forensic Sci 1978; 23:3.
104a.-Perera KM, Ferraro A, Pinto MR. Catatonia LSD induced? Aust N Z J Psychiatry 1995; 29:324.
105. Scher M, Neppe V. Carbamazepine adjunct for nonresponsive psychosis with prior hallucinogenic abuse. J Nerv Ment Dis 1989; 177:755.
106. Hatrick J, Dewhurst K. Delayed psychoses due to LSD. Lancet 1970; II:742.
107. Jacobs D. Psychiatric symptoms and hallucinogenic compounds. BMJ 1979; II:49.
108. Nagitch M, Fenwick S. LSD flashbacks and ego functioning. J Abnorm Psychol 1977; 86:352.
109. Stanton M, Bardoni A. Drug flashbacks: reported frequency in a military population. Am J Psychiatry 1972; 129:751.
110. Abraham HD. Visual phenomenology of the LSD flashback. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:884.
111. Levi L, Miller NR. Visual illusions associated with previous drug abuse. J Clin Neuroophthalmol 1990; 10:103.
112. ffytche DH, Howard RJ. The perceptual consequences of visual loss: "positive" pathologies of vision. Brain 1999; 122:1247.
113. Fisher D, Ungerleider J. Grand mal seizures following ingestion of LSD. Calif Med 1976; 106:210.
114. Stimmel B. Cardiovascular Effects of Mood-Altering Drugs. New York: Raven Press, 1979.
115. Friedman SA, Hirsch SE. Extreme hyperthermia after LSD ingestion. JAMA 1979; 217:1549.
116. Klock JC, Boerner V, Becker CE. Coma, hyperthermia, and bleeding associated with massive LSD overdose. A report of eight cases. West J Med 1973; 119:183.
117. Mercieca J, Brown EA. Acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with use of a straightjacket in lysergide intoxication. BMJ 1984; 288:1949.
118. Horita A, Hamilton AE. Lysergic acid diethylamide: dissociation of its behavioral and hyperthermic actions by dl-alpha-methyl-paratyrosine. Science 1969; 164:78.

119. Abraham HD, Aldridge AM. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. Addiction 1993; 88:1327.
120. Abraham HD, Duffy H. EEG coherence in post-LSD visual hallucinations. Psychiatry Res 2001; 107:151.
121. Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. J Clin Psychophar-macol 1996; 16:238.
122. Kawasaki A, Purvin V. Persistent palinopsia following ingestion of lysergic acid diethylamide (LSD). Arch Ophthalmol 1996; 114:47.
123. Aldura G, Crayton JW. Improvement of hallucinogen-induced persistent perception disorder by treatment with a combination of fluoxetine and olanzapine: case report. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:343.
124. Markel H, Lee A, Holmes RD, et al. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. J Pediatr 1994; 125:817.
125. Lerner AG, Finkel B, Oyffe I, et al. Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. Am J Psychiatry 1998; 155:1460.
126. Lerner AG, Oyffe I, Isaac G, et al. Naltrexone treatment of hallucinogen persisting perception disorder. Am J Psychiatry 1997; 154:437.
127. Bonson KR, Murphy DL. Alterations in responses to LSD in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium. Behav Brain Res 1996; 73:229.
128. Altura B, Altura BM. Phencyclidine, lysergic acid diethylamide, and mescaline: cerebral artery spasms and hallucinogenic activity. Science 1981; 212:1051.
129. Sobel J, Espinas OE, Friedman SA. Carotid artery obstruction following LSD capsule ingestion. Arch Intern Med 1971; 127:290.
130. Lieberman AN, Bloom W, Kishore PS, Lin JP. Carotid artery occlusion following ingestion of LSD. Stroke 1974; 5:213.
131. Lignelli GJ, Buchheit WA. Angiitis in drug abusers. N Engl J Med 1971; 284:112.
132. Rumbaugh CL, Bergeron RT, Fang HCH, McCormick R. Cerebral angiographic changes in the drug abuse patient. Radiology 1971; 101:335.
133. McWilliams SA, Tuttle R. Long-term psychological effects of LSD. Psychol Bull 1973; 79:341.
134. Blacker KH, Jones RT, Stone GC, Pfefferbaum D. Chronic users of LSD: the "acidheads." Am J Psychiatry 1968; 125:97.
135. Wright M, Hogan T. Repeated LSD ingestion and performance on neuropsychological tests. J Nerv Ment Dis 1972; 154:432.
136. Tucker GJ, Quinlan D, Harrow M. Chronic hallucinogenic drug use and thought disturbance. Arch Gen Psychiatry 1972; 27:443.
137. Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multi-method inquiry. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:877.
138. Materson BJ, Barrett-Conner E. LSD "mainlining": a new hazard to health. JAMA 1967; 200:202.
139. Cohen MM, Marinello MJ, Back N. Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. Science 1967; 155:1417.
140. Irwin S, Egozcue J. Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD-users. Science 1967; 157:313.
141. Auerback R, Rugowski JA. Lysergic acid diethylamide: effects on embryos. Science 1967; 157:1325.
142. Skakkebaek NE, Philip J, Rafelsen OJ. LSD in mice: abnormalities in meiotic chromosomes. Science 1968; 160:1246.
143. Alexander GJ, Miles B, Gold GM, Alexander RB. LSD: ingestion early in pregnancy produces abnormalities in offspring in rats. Science 1967; 157:459.
144. Eller JL, Morton JM. Bizarre deformities in offspring of user of lysergic acid diethylamide. N Engl J Med 1970; 283:395.
145. Chan CC, Fishman M, Egbert PR. Multiple ocular anomalies associated with maternal LSD ingestion. Arch Ophthalmol 1978; 96:282.
146. Loughman WD, Sargent TW, Isrealstein DM. Leukocytes of humans exposed to lysergic acid diethylamide: lack of chromosomal damage. Science 1967; 508:1967.
147. Sparkes RS, Melnyk J, Bozzetti LP. Chromosomal effect in vivo of exposure to lysergic acid diethylamide. Science 1968; 160:1343.
148. Warkany J, Takacs E. Lysergic acid diethyltryptamide (LSD): no teratogenicity in rats. Science 1968; 159:731.
149. Bender L, Siva-Sanker DV. Chromosome damage not found in children when treated with LSD. Science 1968; 159:749.
150. Hungerford DA, Tagler KM, Shagass C, et al. Cytogenic effects of LSD-25 therapy in man. JAMA 1968; 206:2287.
151. Corey MJ, Andrews JC, McLeod MJ, et al. Chromosome studies on patients (in vivo) and cells (in vitro) treated with lysergic acid diethylamide. N Engl J Med 1970; 282:939.
152. Cohen MM, Shiloh Y. Genetic toxicology of lysergic acid diethylamide (LSD-25). Mutat Res 1977-1978; 47:183.
152a. Li J-H, Lin L-F. Genetic toxicology of abused drugs: a brief review. Mutagenesis 1998; 13:557.
153. Nelson RA, Levine AM, Marks G, et al. Alcohol, tobacco, and recreational drug use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 1997; 76:1532.
154. Berk SI, LeBlond RF, Hodges KB, et al. A mesenteric mass in a chronic LSD user. Am J Med 1999; 1007:188.
155. Teitelbaum DT, Wingeleth DC. Diagnosis and management of recreational mescaline self-poisoning. J Anal Toxicol 1977; 1:36.
156. Hashimoto H, Clyde VJ, Parko KL. Botulism from peyote. N Engl J Med 1998; 339:203.
157. Nolte KB, Zumwalt RE. Fatal peyote ingestion associated with Mallory–Weiss lacerations. West J Med 1999; 170:328.
158. Reynolds PC, Jindrich EJ. A mescaline associated fatality. J Anal Toxicol 1985; 9:183.

159. Jacobs KW. Hallucinogenic mushrooms in Mississippi. J Miss State Med Assoc 1975; 16:35.
160. Pollock SH. A novel experience with Panaeolus: a case study from Hawaii. J Psychedelic Drugs 1974; 6:85.
161. Pollock SH. Psilocybian mycetismus with special reference to Panaeolus. J Psychedelic Drugs 1976; 8:43.
162. Goldfrank LR. Mushrooms: toxic and hallucinogenic. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1207.
163. Buck RW. Psychedelic effect of Philiota spectabilis. N Engl J Med 1967; 276:391.
164. Francis J, Murray VSG. Review of inquiries made to the NPIS concerning Psilocybe mushroom ingestion, 1973-1981. Hum Toxicol 1983; 2:349.
165. Curry SC, Rose MC. Intravenous mushroom poisoning. Ann Emerg Med 1985; 14:900.
166. McCormick DJ, Aubel A J, Gibbons MC. Nonlethal mushroom poisoning. Ann Intern Med 1979; 90:332.
167. McCawley EL, Brummett RE, Dana GW. Convulsions from Psilocybe mushroom poisoning. Proc West Pharmacol Soc 1962; 5:27.
168. Harries AD, Evans V. Sequelae of a "magic mushroom banquet." Postgrad Med J 1981; 57:571.
169. Peden NR, Pringle SD, Crooks J. The problem of Psilocybin mushroom abuse. Hum Toxicol 1982; 1:417.
170. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. Neuropsychopharmacology 1997; 16:357.
171. Borowiak KS, Ciechanowski K, Waloszyzyk P. Psilocybin mushroom (Psilocybe semilanceata) intoxication with myocardial infarction. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36:47.
172. Hanes KR. Serotonin, psilocybin, and body dysmorphic disorder: a case report. J Clin Psychopharmacol 1996; 16:188.
173. Moreno FA, Delgado PL. Hallucinogen relief of obsessions and compulsions. Am J Psychiatry 1997; 154:1037.
174. Sivyer C, Dorrington L. Intravenous injection of mushrooms. Med J Aust 1984; 140:182.
175. Wolbach AB, Miner EJ, Isbell H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline, and LSD-25. Psychopharmacologia 1962; 3:219.
176. Spoerke DG, Spoerke SE, Jumack BH. Rocky Mountain high. Ann Emerg Med 1985; 14:162.
177. Szara S, Rochland LH, Rosenthal D, Handlon JH. Psychological effects and metabolism of N,N-dimethyltryptamine in man. Arch Gen Psychiatry 1966; 15:320.
178. Rubin D. Dimethyltryptamine, a do-it-yourself hallucinogenic drug. JAMA 1967; 201:157.
179. Strassman RJ. Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine. Behav Brain Res 1996; 73:121.
180. Snyder SH, Faillace LA, Weingartner H. DOM (STP), a new hallucinogenic drug, and DOET: effects in normal subjects. Am J Psychiatry 1968; 125:357.
181. Snyder SH, Weingartner H, Faillace LA. DOET (2,5-dimethoxy-4-ethylamphetamine), a new psychotropic drug. Arch Gen Psychiatry 1971; 24:50.
182. Winek CL, Collum WD, Bricker JD. A death due to 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine. Clin Toxicol 1981; 18:267.
183. Bowen JS, Davis GB, Kearney TE, Bardin J. Diffuse vascular spasm associated with 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine ingestion. JAMA 1983; 249:1477.
184. Seiden LS, Kleven MS. Methamphetamine and related drugs: toxicity and resulting behavioral changes in response to pharmacological probes. NIDA Res Monogr 1989; 94:146.
185. Keitner GI, Sabaawi M, Haier RJ. Isosafrole and schizophrenia-like psychosis. Am J Psychiatry 1984; 141:997.
186. Ingram AL. Morning glory seed reaction. JAMA 1964; 190:1133.
187. Cohen S. Suicide following morning glory seed ingestion. Am J Psychiatry 1964; 120:1024.
188. Lewin NA, Holland MA, Goldfrank LR, _Flomenbaum NE. Herbal preparations. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Toxicologic Emergencies, 4th edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1990; 587.
189. Rice WB, Genest K. Acute toxicity of extracts of morning glory seeds in mice. Nature 1965; 207:302.
190. Weil AT. Nutmeg as a psychoactive drug. In: Efron DH, Holmstedt V, Kline NS, eds. Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs. New York: Raven Press, 1967:188.
191. Malcolm X, Haley A. The Autobiography of Malcolm X. New York: Grove Press, 1964.
192. Truitt EB, Callaway E, Braude MC, et al. The pharmacology of myristicin: a contribution to the psychopharmacology of nutmeg. J Neuropsychol 1961; 2:205.
193. Venables GS, Evered D, Hall R. Nutmeg poisoning. BMJ 1976; I:96.
194. Payne RB. Nutmeg intoxication. N Engl J Med 1963; 269:36.
195. Shafran I. Nutmeg toxicology. N Engl J Med 1976; 294:849.
196. Painter JC, Shanor SP, Winek CL. Nutmeg poisoning-a case report. Clin Toxicol 1971; 4:1.
197. Lavy G. Nutmeg intoxication in pregnancy. A case report. J Reprod Med 1987; 32:63.
198. Green RC. Nutmeg poisoning. JAMA 1959; 171:1342.
198a. Cairney S, Maruff P, Clough AR. The neurobehavioral effects of kava. Aust N Z J Psychiatry 2002; 36:657.
199. Baum SS, Hill R, Rammelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotrans-mitter levels in the nucleus accumbens of rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1998; 22:1105.

200. Anon. Kava. Lancet 1988; II:258.
201. Cawte J. Psychoactive substances of the South Seas: betel, kava, and pituri. Aust N Z J Psychiatry 1985; 19:83.
202. Siegel RK. Herbal intoxication: psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. JAMA 1976; 236:473.
203. Brody JE. Americans gamble on herbs as medicine. NY Times, February 9, 1999.
204. Burros M. New questions about kava's safety. NY Times, January 16, 2002.
204a. Cairney S, Maruff P, Clough AR, et al. Saccade and cognitive impairment associated with kava intoxication. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18:525.
205. Spillane PK, Fisher DA, Currie BJ. Neurological manifestations of kava intoxication. Med J Aust 1997; 167:172.
206. Popik P, Layer RT, Skolnick P. 100 years of ibogaine: neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. Pharmacol Rev 1995; 47:235.
207. Jones RL. New cautions over a plant with a buzz. NY Times, July 9, 2001.
208. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, et al. Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:11934.
209. Lyttle T, Goldstein D, Gartz J. Bufo toads and bufotenine: fact and fiction surrounding an alleged psychedelic. J Psychoactive Drugs 1996; 28:267.
210. Wishnia: Dances with toads. High Times, January 21, 1995.
211. Fabing HD, Hawkins JR. Intravenous bufotenine injection in the human being. Science 1956; 123:886.
212. Horgan J. Bufo abuse-a toxic toad get licked, boiled, tee'd up and tanned. Sci Am 1990; 263:26.
213. McBride MC. Bufotenine: toward an understanding of possible psychoactive mechanisms. J Psychoactive Drugs 2000; 32:321.
214. Howard R, Foerstl H. Toad-licker's psychosis–a warning. Br J Psychiatry 1990; 157:779.
215. Hitt M, Ettinger DD. Toad toxicity. N Engl J Med 1986; 314:1517.

Chapitre 9

# Substances volatiles

*Oh, Tom ! C'est un gaz tellement étonnant que Davy a découvert ! [...] Il m'a fait rire et vibrer... Cela te rend fort et tellement heureux !*
Robert Southey

*Tu es dans l'espace. Tu es Superman. Tu flottes dans les airs, tu vois double, t'es à côté de Dieu. C'est le pied.*
Un adolescent anonyme, sniffeur de colle

*Une forte odeur de térébenthine occupe tout l'espace.*
Oliver Wendel Holmes, décrivant sa vision du paradis alors qu'il sniffe de l'éther

Avant d'être identifiés comme anesthésiques généraux, le protoxyde d'azote et l'éther diéthylique étaient utilisés à des fins récréatives. Aujourd'hui, l'abus de substances volatiles est un problème à l'échelle mondiale [1,2]. Les différents produits utilisés contiennent souvent plusieurs composés ayant une action psychique, mais les états euphoriques (*highs*) et les sensations ébrieuses qu'ils provoquent sont remarquablement similaires.

## Pharmacologie et études chez l'animal

Parmi les classes chimiques auxquelles appartiennent les différents composés volatiles utilisés à des fins toxicomaniaques (tableau 9.1), l'hydrocarbure aromatique toluène et l'hydrocarbure halogéné trichloroéthane sont sans conteste les plus étudiés. Les effets aigus chez l'animal sont liés à la dose et sont similaires à ceux des sédatifs et de l'éthanol : une hyperactivité qui évolue vers l'ataxie, la sédation, le coma, la dépression respiratoire et le décès [3]. Chez la souris, le toluène et le xylène préviennent les crises convulsives induites par le pentylènetétrazol. Chez le rat, le toluène augmente le conditionnement opérant supprimé par les électrochocs [4]. Chez les rongeurs et les pigeons, de faibles doses de toluène et de xylène augmentent les taux de réponses opérantes, mais à fortes doses ils les diminuent [5,6]. En revanche, les hydrocarbures halogénés, comme le trichloroéthane, et les cétones, comme la méthyl-*n*-amylcétone, diminuent les taux de réponses à faibles et fortes doses [3].

Chez l'animal, les signes de l'installation d'une tolérance à ces agents sont équivoques. Dans le cas du toluène, une tolérance a été identifiée chez le rat, mais pas chez la souris ni chez le singe [7-9]. Concernant le trichloroéthane, aucun signe n'a pu être trouvé chez la souris [10]. L'existence d'une tolérance croisée entre l'éthanol et plusieurs anesthésiques volatils a été démontrée chez la souris, mais des effets similaires n'ont pas été retrouvés avec les solvants [3]. De la même manière, bien que des crises convulsives de sevrage


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 9.1** Classification chimique des composés volatils entraînant un abus

| |
|---|
| **Hydrocarbures aliphatiques** |
| – *n*-butane |
| – Isobutane |
| – *n*-hexane |
| – Propane |
| – Pentane |
| **Hydrocarbures aromatiques** |
| – Toluène |
| – Xylène |
| – Benzène |
| – Naphtalène |
| – Paradichlorobenzène |
| **Esters** |
| – Acétate d'éthyle |
| **Cétones** |
| – Acétone |
| – Butanone |
| – Méthyléthylcétone |
| – Méthyl-*n*-butylcétone |
| – Méthylisobutylcétone |
| **Hydrocarbures halogénés** |
| – Chloroforme |
| – Halothane |
| – Enflurane |
| – Isoflurane |
| – Trichloroéthane |
| – Dichloroéthylène |
| – Trichloroéthylène |
| – Tétrachloroéthylène |
| – Dichlorométhane |
| – Tétrachlorure de carbone |
| – Dichlorodifluorométhane |
| – Chlorodifluorométhane |
| – Bromochlorodifluorométhane |
| – Trichlorofluorométhane |
| **Éthers** |
| – Éther diéthylique |
| **Gaz anesthésiants** |
| – Protoxyde d'azote |
| **Nitrites** |
| – Nitrite de butyle |
| – Nitrite d'isobutyle |
| – Nitrite d'amyle |

apparaissent chez la souris suite à l'exposition à l'éthylène, à l'éther diéthylique ou au cyclopropane, et bien que le chloroforme puisse supprimer les signes du sevrage aux barbituriques, l'existence d'une dépendance physique au toluène, au trichloroéthane ou à d'autres solvants hydrocarbures n'a pas été démontrée chez l'animal [3].

Le singe s'autoadministre le chloroforme, l'éther diéthylique, le protoxyde d'azote et le toluène [3,11,12]. Dans les études de discrimination des drogues, les souris entraînées à reconnaître les barbituriques généralisent à l'halothane, au trichloroéthane et au toluène [13,14]. Chez la souris, l'éthanol amplifie les effets comportementaux et létaux du trichloroéthane, et le toluène et le trichloroéthane amplifient les effets de l'éthanol et des sédatifs [3,15]. Au cours d'un test visant à prédire l'action antianxiété des substances psychoactives (test du labyrinthe surélevé), le toluène a produit des effets dépendants de la concentration similaires à ceux produits par le diazépam, à la différence du trichloroéthane, qui n'a produit ces effets qu'à des doses qui contribuaient également à augmenter l'activité locomotrice [16].

Comme les autres drogues autoadministrées, le toluène stimule l'activité locomotrice et augmente la neurotransmission dopaminergique mésolimbique chez les rongeurs. L'effet dopaminergique semble être indirect et pourrait impliquer une inhibition de la neurotransmission au *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) et une facilitation de la neurotransmission à l'acide γ-aminobutyrique (GABA) [17,18]. Cependant, la base neuronale de l'abus de substances volatiles est pour le moment moins bien connue que celle des autres drogues récréatives. Si l'on admet que les effets de l'éthanol ne sont pas simplement le résultat d'une « perturbation non spécifique de la membrane » mais qu'ils impliquent plutôt des interactions spécifiques avec plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, en particulier le glutamate et le GABA (voir le chapitre 12), on admet alors également que les anesthésiques généraux, les solvants volatils et d'autres vapeurs à risque de consommation abusive pourraient avoir le même type de spécificités envers ces récepteurs [19].

## Contexte historique et épidémiologie

La pratique consistant à inhaler des vapeurs dans le but d'atteindre une extase religieuse est bien antérieure aux débuts de l'histoire connue ; les substances concernées sont notamment le cannabis et les hallucinogènes de l'ergot (voir les chapitres 7 et 8). Certains éléments tendent à prouver que les transes prophétiques des oracles de Delphes dans la Grèce antique étaient induites par des hydrocarbures gazeux (surtout le méthane, l'éthane et l'éthylène) qui s'infiltraient par des fissures dans la pierre à chaux constituant le sol des temples [19a]. La découverte de l'éther diéthylique au XIII^e^ siècle a permis à cette pratique de perdurer. Au XVIII^e^ siècle, l'éther diéthylique était commercialisé sous la forme d'un tonique médicinal appelé « anodyne », qui devint rapidement une drogue récréative populaire en Grande-Bretagne, que le produit fût bu ou sniffé – il était meilleur marché que les boissons alcoolisées fortement taxées et produisait des effets de courte durée n'entraînant aucune « gueule de bois » [20]. En Irlande, au XIX^e^ siècle, l'éther diéthylique était proposé comme alternative à l'éthanol (créant les *ether frolics*, des rassemblements dans le but de consommer l'éther à des fins récréatives) et était largement utilisé par les étudiants américains bien avant que William Morton ne fasse la démonstration de ses propriétés anesthésiques utilisables en chirurgie, en 1846. Il a servi de substitut à l'alcool pendant la prohibition américaine (1920-1933) et pendant la Seconde Guerre mondiale, en Allemagne.

Le protoxyde d'azote a été découvert en 1776 par sir Joseph Priestley et fut synthétisé plus tard par sir Humphrey Davy, qui décrivit personnellement ses effets toxiques et son potentiel addictif. Les amis de Davy, et notamment les poètes Samuel Taylor Coleridge et Robert Southey ainsi que le lexicographe Peter Roget, inhalaient à des fins récréatives le protoxyde d'azote, surnommé « gaz hilarant » [21,22]. Au début du XIX^e^ siècle, l'inhalation du protoxyde d'azote était largement pratiquée aux États-Unis ; ce n'est qu'en 1845 que le dentiste Horace Wells, dans l'État du Connecticut, a commencé à l'utiliser comme anesthésique général [22].

Le chloroforme, comme l'éther diéthylique, est un liquide qui s'évapore facilement. Sa découverte en 1831 fut rapidement suivie d'une utilisation récréative. Bien qu'une tendance à provoquer la mort subite en ait limité la diffusion, les personnes dépendantes au chloroforme n'étaient pas rares au XIX^e^ siècle ; moins odorant que l'éther diéthylique ou le protoxyde d'azote, sa présence était très facilement cachée et les consommateurs pouvaient l'inhaler librement à n'importe quel moment de la journée. Horace Wells est resté dépendant du chloroforme jusqu'à la fin de sa vie [20].

Ces quelques dernières décennies, l'abus de substances volatiles a concerné de nombreux produits ménagers, en particulier les colles, les solvants et les carburants (tableau 9.2) [23,24]. Il semblerait qu'un article publié en 1959 et consacré à des enfants de plusieurs villes de l'Ouest américain contienne la première description d'une inhalation de colle [25]. Cet article a immédiatement suscité de vives réactions alarmistes et, alors que des mises en garde exagérées ont conduit à la promulgation de lois et à de nombreuses arrestations, l'épidémie d'inhalation de colle s'est propagée sur l'ensemble du territoire des États-Unis [26]. Une diversification vers d'autres substances s'ensuivit rapidement, et aujourd'hui, l'abus de substances volatiles touche les enfants du monde entier.

En 1979, ces produits étaient utilisés par environ 17 % des américains âgés de 18 à 25 ans et 10 % des enfants âgés de 12 à 17 ans [27,28]. Ces chiffres n'ont pas bougé depuis cette époque. En arrivant en classe de CM1, 6 % des enfants américains ont déjà essayé les substances volatiles, et il n'est pas rare que des enfants encore plus jeunes sniffent ces substances. Des rapports décrivent un enfant âgé de 3 ans dépendant de l'essence [29-31]. Selon l'ensemble des rapports sur le sujet, la consommation à long terme est maximale pendant l'année de quatrième avec 21 % des élèves concernés, dont 6 % déclarent une consommation au cours des 30 derniers jours. En terminale, la consommation à long terme déclarée concerne environ 12 % des élèves, et

**Tableau 9.2** Produits entraînant un abus et leur contenu

| Produits | Contenu |
|---|---|
| Aérosols (réfrigérants, nettoyants ménagers, antitussifs, laque de coiffage, bronchodilatateurs, shampooings, déodorants, antiseptiques, antalgiques) | Hydrocarbures fluorés, propane, isobutane |
| Produits de nettoyage à sec, détachants, produits de polissage des meubles, dégraissants | Hydrocarbures chlorés, naphta (hydrocarbures de l'essence) |
| Colles, ciments, rustines en caoutchouc | Toluène, acétone, benzène, acétates aliphatiques, *n*-hexane, cyclohexane, trichloroéthylène, xylène, alcool butylique, dichloroéthylène, méthyléthylcétone, méthyléthylisobutylcétone, chloroforme, éthanol, triorthocrésyl phosphate |
| Combustible pour briquets | Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques |
| Agents utilisés dans les extincteurs | Bromochlorodifluorométhane |
| Dissolvant pour vernis à ongles | Acétone, acétates aliphatiques, benzène |
| Gaz en bonbonne | Butane, propane |
| Blanc correcteur | Trichloroéthane, trichloroéthylène |
| Gaz naturel | Méthane, éthane, propane, butane |
| Stylos marqueurs | Toluène, xylène |
| Boules antimites | Naphtalène, paradichlorobenzène |
| Désodorisants pour toilettes | Paradichlorobenzène |
| Peintures, émail, vernis, diluants pour vernis et peinture | Toluène, chlorure de méthylène, acétates aliphatiques, benzène, éthanol |
| Pétrole (essence, naphta gazeux, benzine) | De nombreux hydrocarbures aliphatiques, aromatiques et autres (exemple : oléfines, naphtènes), y compris butane, hexane, pentane, benzène, toluène et xylène ; plomb tétraéthyle |
| Anesthésiques (pour la chirurgie, pour les siphons de crème fouettée) | Protoxyde d'azote, éther diéthylique, halothane, chloroforme, enflurane, isoflurane, trichloroéthylène |
| « Parfums d'intérieur » | Nitrite d'amyle, de butyle et d'isobutyle |

la consommation au cours des 30 derniers jours 2,5 % des élèves (la baisse paradoxale de la consommation à long terme chez les élèves plus âgés pourrait être expliquée par la tendance qu'ont les enfants dépendants des substances volatiles à quitter l'école). Aujourd'hui, il est plus probable que la première drogue illicite consommée par les enfants est une substance volatile plutôt que le cannabis [32,33].

En 1989, l'abus de substances volatiles en Grande-Bretagne a été à l'origine de 113 décès, dont la moitié étaient des enfants âgés de 16 ans au plus [34]. Les produits les plus utilisés étaient les combustibles gazeux, en particulier le butane utilisé dans les briquets (33 %), les antitranspirants ou déodorants en aérosols (21 %) [de nombreux consommateurs avaient délaissé la colle en raison de son odeur caractéristique, de sa tendance à faire des taches et de la difficulté croissante à s'en procurer dans le commerce]. Les mêmes constatations ont été faites dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest, en Hon-

grie, au Canada, au Mexique, en Amérique du Sud, au Japon, en Afrique du Sud, en Israël, en Australie, à Singapour, en Malaisie et au Niger [35-48].

Aux États-Unis, le rapport entre la consommation des garçons et celle des filles est de 10 : 1. Les Noirs sont très peu concernés [32]. Dans un rapport publié par un centre correctionnel pour mineurs en Virginie, 36 % des jeunes Blancs déclaraient une consommation de substances volatiles contre seulement 1,4 % des jeunes Noirs. Les substances les plus fréquemment utilisées étaient l'essence, le Fréon®, le butane liquide des briquets, la colle et le protoxyde d'azote [49]. Les individus qui abusent des substances volatiles ne font habituellement pas partie d'une sous-culture toxicomaniaque, bien que beaucoup d'entre eux consomment également d'autres drogues [50]. Les utilisateurs réguliers sont généralement des enfants issus d'un milieu socioéconomique défavorisé, souvent livrés à eux-mêmes, maltraités ou vivant au sein d'une cellule familiale instable [30,51,51a]. Comme les alcooliques, un grand nombre de ces consommateurs présentent un diagnostic de personnalité antisociale [52]. L'inhalation d'essence est particulièrement fréquente chez les Amérindiens des États-Unis et du Canada ; l'étude d'une communauté a révélé que 50 % des enfants âgés de 4 à 18 ans étaient des consommateurs abusifs [23,53-55]. L'inhalation d'essence est également endémique dans les communautés aborigènes d'Australie [38,56,57]. Dans les années quatre-vingt-dix, la consommation de substances volatiles des jeunes Indiens d'Amérique a chuté comparativement aux hispaniques et aux Blancs, sans doute grâce aux programmes de prévention mis en place dans les communautés amérindiennes [58, 59].

C'est dans les années soixante-dix qu'ont été découverts les effets délétères des hydrocarbures fluorés utilisés comme propulseurs d'aérosols – notamment le mélange connu sous la marque Fréon® – sur la couche d'ozone de l'atmosphère terrestre. Les limites imposées à la fabrication de ces produits ont entraîné une diminution de leur abus [60].

Aux États-Unis, il existe trois principaux types de consommateurs abusifs des substances volatiles :

1. les adultes qui en sont dépendants ;
2. les adolescents polyconsommateurs de drogues ;
3. des consommateurs de substances volatiles plus jeunes [61].

La plupart des enfants finissent par « décrocher », mais certains deviennent dépendants et continuent de consommer ces substances à l'âge adulte [32,62]. Les catégories professionnelles les plus représentées chez les adultes sont les fabricants de chaussures, les ébénistes, les imprimeurs, les peintres, le personnel des stations-service, les mécaniciens et réparateurs de vélos, les salariés des raffineries de pétrole et des usines chimiques [63]. L'abus de substances volatiles est également fréquent chez les recrues de l'armée et les détenus [30,64]. Le risque professionnel d'abus d'anesthésiques pour les médecins et d'autres membres du corps médical est connu depuis plus d'un siècle [65].

L'inhalation de substances volatiles par les mineurs n'est pas limitée aux communautés pauvres ou aux familles éclatées ; des épidémies ont été observées dans des internats (généralement fréquentés aux États-Unis par des élèves issus de classes socioéconomiques plus privilégiées). Les enfants se procurent les produits chez eux, à l'école, dans les épiceries, les magasins de bricolage ou les réservoirs des automobiles, et sniffent l'essence, la colle, la peinture, le carburant pour briquet, le dissolvant pour vernis à ongles, les stylos marqueurs, les déodorants, le pétrole des lampes, les aérosols, le correcteur blanc, les gaz des laboratoires des écoles, le protoxyde d'azote, le diluant pour vernis, le liquide de transmission, les solvants servant à nettoyer les armes à feu et les agents contenus dans les extincteurs [63].

Les produits de cette liste peuvent être classés selon quatre catégories principales de substances volatiles :

1. les solvants volatils tels que les colles, les diluants pour peinture et l'essence ;
2. les aérosols tels que les bombes de laque pour cheveux, les déodorants et les bombes de peinture ;

3. les anesthésiques volatiles tels que l'éther diéthylique ou le protoxyde d'azote ;
4. les nitrites volatiles [66].

Ces substances sont généralement sniffées (voie nasale) ou inhalées par la bouche à partir d'un chiffon imbibé (lorsque le produit est liquide), d'un sac en plastique (lorsque le produit est visqueux) ou directement dans la bouteille ou le flacon d'origine [28]. Une poêle à frire légèrement chauffée peut également être utilisée. L'inhalation par voie nasale peut continuer pendant des heures, et les consommateurs abusifs chroniques peuvent inhaler jusqu'à 0,5 l de produits par jour pendant des années. La même substance est parfois bue, bien que rarement, et peut être pour cela mélangée à une boisson faiblement alcoolisée (bière). Des enfants ont mélangé du dissolvant pour vernis à ongles avec du Coca-Cola [41]. Plus rarement, les substances volatiles sont injectées par voie intraveineuse [67,68]. Un type de consommateurs abusifs de substances volatiles présente ses propres risques : les « cracheurs de feu », qui utilisent le propane ou le butane [59].

## Effets aigus

Quelle que soit la substance utilisée, les effets recherchés ressemblent à ceux de l'intoxication à l'éthanol : une euphorie et une relaxation avec ou sans ataxie, une diplopie et des difficultés à parler de façon intelligible. Comme pour l'éthanol, une tendance à l'exagération et une impulsivité provoquent des accidents et entraînent de la violence. Un sentiment de « vide » ou « d'engourdissement » peut se manifester, et des pertes brèves de la conscience sont parfois observées. Des doses plus élevées produisent une psychose toxique. Les délires peuvent conduire à un comportement autodestructeur ; un jeune de 18 ans s'est arraché un œil alors qu'il sniffait de la colle [70]. Les distorsions ou les hallucinations visuelles peuvent être agréables ou terrifiantes – par exemple, des animaux sauvages, des fantômes ou des blessures sanglantes [30,71-73]. La présence d'hallucinations pendant l'intoxication est peut-être le symptôme qui différencie le plus les substances volatiles de l'éthanol et des sédatifs [41]. Des doses élevées provoquent une ataxie, un nystagmus, une dysarthrie et une somnolence évoluant vers un coma et parfois des crises convulsives [74,75].

L'intoxication s'accompagne souvent d'étourdissements, de bouffées congestives, d'une toux, d'éternuements, d'une salivation abondante, de nausées et de vomissements. Ces symptômes durent entre 15 et 30 min mais peuvent se prolonger jusqu'à plusieurs heures lors d'une utilisation répétée [64,73]. À l'exception des céphalées occasionnelles, les consommateurs ne ressentent généralement aucune « gueule de bois » [76]. Certains ne se souviennent pas de cet épisode [77].

Le décès survient suite à des vomissements puis une inhalation, une suffocation due à un sac en plastique, un accident, la violence ou de manière brutale, sans aucune cause apparente [78-85]. Une enquête épidémiologique réalisée en Grande-Bretagne a imputé 51 % des décès aux effets toxiques directs, 21 % à une asphyxie, 18 % à l'inhalation de vomi et 11 % à un traumatisme [86]. Certaines substances, comme le trichloroéthane, les hydrocarbures fluorés et les aérosols ne contenant pas de Fréon® mais par exemple de l'isobutane ou du propane, causent une arythmie cardiaque, en particulier en cas d'hypoxie ou lors d'un effort intense [87]. La pulvérisation de gaz froids (exemple : butane ou propulseurs d'aérosols) directement dans la bouche stimule le larynx et peut conduire à une dépression cardiovagale réflexe [88]. De nombreuses substances volatiles déprimment la contractilité myocardique et augmentent la sensibilité cardiaque aux catécholamines [89]. Un adolescent de 16 ans a présenté une fibrillation ventriculaire suite à l'inhalation nasale de toluène, et une mort subite liée à la prise d'une substance volatile est survenue pendant un rapport sexuel [90]. Un garçon de 15 ans a pu être réanimé après avoir été découvert en arrêt cardiorespiratoire suite à l'inhalation de blanc correcteur contenant du trichloroéthylène et du trichloroéthane [91]. Une dépression respiratoire s'est produite après l'inhalation de colle [92], de peinture [93] et d'essence [94]. Un adolescent de 15 ans s'est évanoui puis est décédé après

avoir inhalé du bromochlorodifluorométhane provenant d'un extincteur [95]. Un garçon de 11 ans a été retrouvé mort après avoir sniffé du butane pour briquets, et un adolescent de 15 ans est décédé de brûlures pulmonaires alors qu'il « crachait du feu » avec du propane [96]. Sur 282 décès dus aux substances volatiles en Grande-Bretagne, 17 % étaient associés à une asphyxie sexuelle délibérée [86].

Les indices mettant sur la voie d'un abus de substances volatiles sont l'odeur des solvants dans l'haleine (qui peut persister plusieurs heures après l'utilisation) et, chez les personnes qui sniffent des produits contenus dans des sacs en plastique, des lésions caractéristiques autour du nez et de la bouche [2,41]. La chromatographie en phase gazeuse permet d'identifier la plupart des composés volatiles présents dans le sang dans les 10 h qui suivent l'exposition, à l'exception de l'essence. Les métabolites urinaires du toluène, du xylène, du trichloroéthylène, du trichloroéthane et du tétrachloroéthylène peuvent être détectés. On peut également analyser l'air expiré au moyen de la spectrométrie de masse [35,97]. Cependant, ces technologies n'ont un intérêt que lorsque la possibilité d'un abus de substances est envisagée. Un ancien alcoolique de 38 ans a souffert de « crises convulsives » caractérisées par des pertes de conscience périodiques suivies d'une difficulté à parler, d'une amnésie et d'un comportement étrange ; les examens pratiqués n'ont pas permis d'établir un diagnostic, jusqu'à ce que son épouse le voie en train d'inhaler du trichloroéthylène, pratique qu'il avait découverte après avoir arrêté de boire [98].

Les symptômes de l'intoxication aux substances volatiles sont de très courte durée, et ne nécessitent souvent aucun traitement, sauf en cas de complications cardiorespiratoires. Le risque d'arythmie cardiaque reste toutefois présent plusieurs heures après la fin de l'intoxication.

À la différence de ce qui est observé chez certains animaux, l'utilisation abusive de substances volatiles chez l'être humain entraîne une tolérance pour les effets aigus [30,99]. L'arrêt brutal de la consommation peut produire des symptômes légers qui ressemblent aux symptômes du sevrage de l'éthanol [100], mais l'abus chronique de substances volatiles ne semble être associé à aucun syndrome d'abstinence cohérent [99,101-103] (les signalements de delirium, hallucinations ou crises convulsives sont si rares qu'ils invitent au scepticisme [63]). La dépendance physique – c'est-à-dire l'addiction – est néanmoins fréquente [41].

## Complications médicales et neurologiques

### Lésions organiques touchant l'organisme entier

Différentes substances volatiles endommagent différents organes. Un homme de 24 ans qui avait sniffé un solvant servant au nettoyage des chaussures et contenant du trichloroéthylène a été victime d'une insuffisance cardiaque congestive [104]. L'autopsie d'un sniffeur de benzène a révélé des hémorragies pulmonaires massives et un œdème cérébral [80]. L'exposition à un grand nombre de ces substances, en particulier le benzène et les hydrocarbures chlorés, est souvent suivie de lésions rénales, hépatiques ou de la moelle osseuse [105,106] (en raison de son association à des pathologies mortelles du foie, du rein et du cœur, le tétrachlorure de carbone a été retiré des produits ménagers mais il est encore utilisé dans l'industrie [73]). Le toluène provoque une acidose métabolique à trou anionique normal ou élevé ; une intoxication a été observée en association avec une cétoacidose diabétique sévère [107].

Les sniffeurs de colle peuvent être victimes d'une anémie aplasique mortelle [108]. Les sniffeurs de colle et de solvant peuvent également souffrir d'emphysème ou d'hypertension pulmonaire [109]. Un homme qui avait mélangé les poudres à récurer Cif® et Ajax® à de l'eau puis avait inhalé délibérément les vapeurs de chlore produites a développé une insuffisance pulmonaire et un cœur pulmonaire réversibles [110].

## Troubles neuropsychiatriques

Plusieurs études ont découvert des anomalies comportementales, cognitives, électroencéphalographiques et tomodensitométriques (TDM) chez les consommateurs abusifs de substances volatiles (ainsi que chez les individus exposés à ces substances dans le cadre de leur profession) [111-120]. Plus l'altération est réduite, plus il est difficile de déterminer un lien de causalité. Parmi les problèmes méthodologiques rencontrés, on retrouve notamment la taille insuffisante des échantillons, l'absence de contrôles, l'absence de données avant l'exposition, l'incertitude concernant la date de la dernière consommation et l'absence d'insu. Il est certain que d'autres facteurs contribuants interviennent fréquemment, en particulier chez les enfants privés d'affection ou subissant des maltraitances physiques, et les perturbations comportementales peuvent tout aussi bien être la cause de l'abus de substances volatiles que sa conséquence. Il n'en reste pas moins que chez certains individus, l'abus de substances volatiles a des effets neuropsychiatriques dévastateurs.

## Toluène

L'exposition chronique au toluène peut entraîner une encéphalopathie et une ataxie cérébelleuse persistantes [121-131]. Sur 25 adultes victimes d'un empoisonnement symptomatique au toluène après avoir sniffé de la peinture en aérosol, neuf ont souffert d'une faiblesse musculaire souvent grave et accompagnée d'une hypokaliémie, d'une hypophosphatémie et d'une arythmie cardiaque ; six souffraient de symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, hématémèse) ; et 10 enfin présentaient des « syndromes neuropsychiatriques » [132]. L'acidose rénale tubulaire était fréquente, ce qui concorde avec d'autres rapports [133,134].

Dans une étude de 20 jeunes adultes ayant sniffé des produits contenant du toluène pendant au moins 2 ans puis s'étant abstenu pendant au moins 4 semaines, il est apparu que 13 présentaient des anomalies neurologiques, y compris cognitives (60 %), pyramidales (50 %), cérébelleuses (45 %) et d'un nerf crânien ou du tronc cérébral (25 %). Sept souffraient de démence invalidante, avec une apathie, des difficultés à se concentrer, une perte de mémoire, un dysfonctionnement visuospatial et un « trouble de la cognition complexe ». Les troubles oculomoteurs étaient notamment des saccades oculaires sans pause (*flutter*) et un opsoclonus. Quatre d'entre eux présentaient une surdité neurosensorielle bilatérale [135]. Chez les consommateurs abusifs de toluène souffrant de démence, l'IRM révèle la présence d'une atrophie diffuse du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral, accompagnée d'une perte de différenciation entre la substance grise et la substance blanche ; une augmentation du signal dans la substance blanche périventriculaire et une diminution du signal dans le thalamus et le ganglion basal apparaissaient sur les images pondérées en T2 [136-140,140a]. L'autopsie d'un patient dément a révélé une pâleur myélinique diffuse, maximale dans la substance blanche cérébelleuse, périventriculaire et cérébrale profonde, sans perte neuronale, gonflement axonal ni gliose [136]. L'autopsie d'un autre sniffeur de toluène a montré la présence d'une atrophie cérébrale et cérébelleuse avec une dégénérescence et une gliose des voies longues [129]. Dans un autre rapport d'autopsie, l'examen ultramicroscopique de macrophages a mis en évidence des inclusions cytoplasmiques de structure trilaminaire semblables à celles observées dans l'adrénoleucodystrophie (ALD), et l'analyse biochimique de la substance blanche cérébrale a révélé une augmentation du nombre d'acides gras à très longue chaîne caractéristiques de l'ALD [141].

Une étude portant sur des peintres en bâtiment exposés aux solvants pendant plusieurs dizaines d'années a découvert la présence d'anomalies cognitives, mais peu ou pas de signes d'atrophie cérébrale à la TDM ; le débit sanguin était néanmoins significativement réduit par rapport aux contrôles [117]. Des études réalisées avec l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP) chez des ouvriers exposés de manière chronique au tétrabromoéthane ont révélé un hypométabolisme cortical et sous-cortical [142], et les sujets exposés au toluène et au trichloroéthylène dans le cadre de leur travail présentaient

des potentiels cérébraux cognitifs N100 et P300 d'une amplitude anormalement réduite [143].

Chez les jeunes rongeurs, le toluène a un effet délétère sur l'apprentissage, l'audition des hautes fréquences et la coordination, et il se concentre dans la substance blanche du système nerveux central (SNC) [144-148]. Cependant, aucune modification pathologique du SNC n'a pour l'instant été observée.

Des consommateurs abusifs de toluène ont été atteints d'une atrophie optique irréversible [126,149], et un jeune homme qui sniffait de la colle depuis 5 ans a souffert d'une neuropathie optique progressive, accompagnée d'une perte auditive neurosensorielle grave [150]. Des anomalies plus subtiles mais durables ont été observées chez 12 sniffeurs de colle adolescents [151]. Deux jeunes sniffeurs de peinture souffrant de neuropathie optique, de démence et d'ataxie cérébelleuse présentaient des anomalies des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral et les signes tomodensitométriques d'une atrophie bulbopontique [152]. Le nystagmus pendulaire horizontal et vertical observé chez quatre sniffeurs de colle a été imputé à des lésions de la substance blanche du tronc cérébral et du cervelet ; ils présentaient tous en outre un déficit visuel, et deux présentaient une atrophie optique [153].

Un garçon de 15 ans a été victime d'un état de mal épileptique alors qu'il sniffait de la colle et il a ensuite continué à être atteint d'une épilepsie chronique et de troubles du comportement [154]. Un jeune homme âgé de 22 ans qui sniffait du diluant pour vernis depuis près de 10 ans a été atteint d'une paralysie périodique hypokaliémique ; les accès de faiblesse et l'acidose métabolique hyperkaliémique, hyperchlorémique, étaient corrélés chronologiquement à l'exposition au toluène [155]. Ce dernier ne provoque cependant probablement pas de neuropathies périphériques [119,135].

## Toluène plus chlorure de méthylène

Un adolescent de 17 ans qui sniffait un produit de nettoyage pour carburateurs contenant du toluène et du chlorure de méthylène (qui est métabolisé en dioxyde de carbone et en monoxyde de carbone) a été victime d'un empoisonnement par un mélange de monoxyde de carbone et de méthanol ; l'acidose métabolique significative et les taux sanguins accrus de carboxyhémoglobine qui se sont ensuivis ont été résolus par un traitement à l'oxygène et à l'éthanol [156].

## Tétrachlorure de carbone

À la différence du toluène, le tétrachlorure de carbone entraîne un delirium, une ataxie cérébelleuse, des crises convulsives et un coma après une exposition brève. Les patients subissent souvent des céphalées et des myalgies durant plusieurs jours, puis ils développent une jaunisse, une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque congestive et les symptômes d'une atteinte du SNC. Les autopsies révèlent une perte de cellules de Purkinje ainsi que des hémorragies périveineuses surtout présentes dans le cervelet et la base du pont [157-159].

## Essence

L'essence, qui contient des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, y compris le toluène, cause elle aussi une encéphalopathie chez les sniffeurs chroniques. L'essence contenant du plomb tétraéthyle entraîne de surcroît une encéphalopathie saturnine [57,160-166]. Un adolescent qui sniffait de l'essence contenant du plomb a souffert de démence et d'ataxie puis il est décédé, et un autre sniffeur d'essence, âgé de 14 ans, également décédé, était victime de démence, de chorée, de neuropathie périphérique, de myopathie et de lésions hépatiques et rénales [167,168]. Un sniffeur d'essence de 27 ans a été atteint de myoclonies généralisées, d'une agitation et d'hallucinations ; ses érythrocytes présentaient des granulations basophiles et le taux de plomb dans son sang était de 104 µg/dl [169]. Des anomalies neurologiques plus subtiles apparaissent dans des populations présentant une forte prévalence d'abus d'essence au plomb [168]. Un peintre qui avait ingéré délibérément de la peinture contenant du carbonate de plomb pour provoquer des hallucinations a souffert d'un empoisonnement au plomb, avec des coliques et une anémie [170]. Dans un article publié en Australie, des snif-

feurs d'essence au plomb qui n'avaient jamais souffert d'encéphalopathie aiguë présentaient des difficultés à marcher un pied devant l'autre (à la manière d'un funambule), des anomalies de la coordination des membres, de l'attention, de la mémoire de reconnaissance et de l'apprentissage par association [171]. Chez certains inhalateurs d'essence, des neuropathies périphériques ont été imputées au triorthocrésyl phosphate contenu dans le produit utilisé [172].

## *n*-hexane

La neuropathie périphérique chez les sniffeurs de colle et de diluant pour vernis est bien connue [119,173-181]. Des paresthésies apparaissent dans les jambes, suivies d'une faiblesse et d'une atrophie progressivement ascendantes conduisant à une quadriplégie en quelques semaines. Les modifications trophiques sont fréquentes et des neuropathies crâniennes sont observées. Le liquide céphalorachidien (LCR) est normal, ou on constate une hyperprotéinorachie légère. La vitesse des conductions nerveuses diminue et l'on a décrit des blocs de conduction multifocaux [181a]. La biopsie nerveuse révèle une distension segmentaire des axones par des agrégats de neurofilaments puis une démyélinisation secondaire. L'abstinence permet une récupération incomplète, et la présence occasionnelle d'une spasticité pendant le rétablissement est le signe que le SNC pourrait avoir été endommagé, mais que ces lésions sont masquées par les signes périphériques. La toxine responsable est le *n*-hexane, dont le produit métabolique, la 2,5-hexanedione, est également le métabolite de la méthyl-*n*-butylcétone, qui entraîne une neuropathie périphérique chez les ouvriers de l'industrie [182]. Le *n*-hexane et la 2,5-hexanedione causent tous deux des dégénérescences des nerfs périphériques et des axones du SNC chez le rat [183,184], et le *n*-hexane est probablement également la toxine responsable de la neuropathie périphérique associée à l'inhalation de naphta [185]. L'épidémie de neuropathie périphérique qui s'est déclenchée parmi des sniffeurs de colle berlinois après l'ajout de méthyléthylcétone au produit contenant du *n*-hexane indique que les additifs des colles pourraient être neurotoxiques [186]. Les sniffeurs de diluant pour vernis contenant du *n*-heptane peuvent souffrir d'une polyneuropathie grave, et le trichloroéthylène pourrait intervenir dans d'autres cas de neuropathies périphériques liées à des solvants [187,188]. Dans les années soixante-dix, l'huile de moutarde, qui irrite les muqueuses, était ajoutée à de nombreuses colles pour décourager l'abus [189].

Une femme d'âge moyen exposée pendant des années au *n*-hexane dans le cadre de son travail a été atteinte d'un syndrome parkinsonien [190], et des rongeurs ayant reçu du *n*-hexane ou du 2,5-hexanedione présentaient des taux réduits de dopamine et d'acide homovanillique dans le striatum (mais ni la noradrénaline ni la sérotonine n'étaient affectées) [191]. Comme pour le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) [voir le chapitre 3], cette association a suggéré la possibilité que la maladie de Parkinson chez l'être humain pourrait être liée à des toxines environnementales de même nature [192].

## Trichloroéthylène

Le trichloroéthylène, que l'on trouve dans les produits de nettoyage à sec, provoque une neuropathie trigéminale [119,193]. Le mécanisme n'a pas encore été découvert, mais l'association a conduit à l'utiliser il y a quelques dizaines d'années pour traiter la névralgie trigéminale essentielle.

Un enfant de 12 ans qui sniffait régulièrement de la colle a été victime d'une hémiparésie sévère, avec occlusion de l'artère cérébrale moyenne à l'angiographie cérébrale. L'un des mécanismes suggérés est un vasospasme secondaire à une sensibilisation des récepteurs vasculaires aux catécholamines circulantes, induite par le trichloroéthylène [194]. L'imagerie radio-isotopique du cerveau d'un garçon souffrant d'un état de mal épileptique après avoir sniffé du toluène a révélé la présence de plusieurs zones cunéiformes de capture accrue de l'isotope dans les deux hémisphères, concordant avec des infarcissements [195]. Les effets des solvants sur la circulation cérébrale n'ont fait l'objet que de peu d'études chez l'animal ou chez l'être humain. Le

chloroforme, l'éther diéthylique et le trichloroéthylène sont des vasodilatateurs cérébraux, mais leur utilisation chronique entraîne une diminution du débit sanguin cérébral [196].

## Nitrites

Les nitrites d'amyle, de butyle et d'isobutyle (*snappers*, *poppers*, *pearls*) sont particulièrement populaires chez les personnes qui fréquentent les boîtes de nuit. Pour contourner les réglementations de la Food and Drug Administration américaine (FDA), le nitrite de butyle et le nitrite d'isobutyle sont commercialisés dans des boutiques appelées *head shops* en tant que « parfums d'intérieur », « arôme liquide » ou « encens liquide ». Considérés comme augmentant le plaisir sexuel, en particulier par les homosexuels, ils sont vendus sous des noms de produits tels que Rush®, Kick®, Vaporole®, Bullet®, Locker Room®, Heart On®, Bang®, Climax® et Mama Poppers®, et ils sont souvent consommés avec de l'éthanol, du cannabis ou des sédatifs [32,197]. En 1986, 9 % des lycéens américains en classe de terminale déclaraient avoir utilisé des nitrites d'alkyle au moins une fois [198]. L'euphorie ne dure que de quelques secondes à quelques minutes et s'accompagne d'une vasodilatation cérébrale et d'une augmentation de la pression intracrânienne ; les céphalées et les nausées sont fréquentes. Il se produit également une vasodilatation périphérique, des bouffées congestives ainsi qu'une sensation de chaleur [197-199]. On ignore si les effets subjectifs des nitrites sont uniquement la conséquence de leur action vasodilatatrice ou s'ils ont également une action directe sur le cerveau [19].

Les nitrites, qui irritent la peau et les muqueuses, provoquent l'apparition de croûtes autour de la bouche et des narines ainsi qu'une trachéobronchite [199], et peuvent également entraîner une méthémoglobinémie. La syncope a tendance à limiter le dosage lorsque les nitrites sont inhalés, mais une méthémoglobinémie symptomatique accompagnée d'une dyspnée, de nausées, d'une tachycardie, d'une léthargie, d'une stupeur, de crises convulsives, d'une arythmie cardiaque et d'une insuffisance circulatoire peut survenir consécutivement à l'inhalation [200-204]. L'ingestion de nitrates a provoqué des évanouissements, des comas et des décès en dépit d'un traitement au bleu de méthylène [205-210].

Un homme de 43 ans a été victime de la rupture d'un anévrisme de l'artère basilaire lors d'un orgasme suite à l'inhalation de nitrite [211].

Un adolescent de 15 ans est devenu définitivement aveugle et a été atteint d'une atrophie optique irréversible après avoir inhalé du nitrite d'amyle ; il avait cependant souffert d'une maladie pseudo-grippale au préalable, ce qui pourrait s'avérer être un autre mécanisme [212].

Les nitrites sont des immunosuppresseurs [213], et les nitrosoamines cancérigènes font partie de leurs métabolites [197,214]. Il est possible que les nitrites présentent un risque indépendant de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pendant un rapport sexuel ou d'être affecté par le sarcome de Kaposi une fois infecté par le VIH [198,214]. La production par les macrophages du facteur de nécrose tumorale α (TNFα) induite par les nitrites stimule directement la réplication du VIH et la croissance des cellules du sarcome de Kaposi [215]. Dans une étude épidémiologique réalisée chez des couples homosexuels de la ville de Boston, l'odds ratio (OR) pour l'infection par le VIH était bien plus élevé chez les hommes utilisant systématiquement des nitrites lors de rapports sexuels anaux réceptifs non protégés (OR = 31,8) que chez les hommes qui les utilisaient parfois (OR= 7,1) ou jamais (OR = 9) [215a]. Une étude menée à Vancouver auprès d'hommes homosexuels infectés par le VIH a montré que les nitrites constituaient un facteur de risque indépendant pour le sarcome de Kaposi [216]. Cependant, une étude semblable réalisée à San Francisco n'est pas arrivée à cette conclusion [217].

## Protoxyde d'azote

Sans surprise, les professionnels de santé sont surreprésentés parmi les consommateurs abusifs d'anesthésiques volatiles, en particulier de protoxyde d'azote [218-220]. Une enquête menée dans une faculté de médecine réputée

aux États-Unis a révélé que jusqu'à 20 % des étudiants en médecine et médecine dentaire utilisaient à des fins récréatives le protoxyde d'azote qu'ils se procuraient en général dans les siphons de crème fouettée ou les cartouches de gaz à crème fouettée, mais parfois à partir de sources médicales ou commerciales [218]. Des chiffres comparables ont été trouvés en Nouvelle-Zélande chez des étudiants à l'université [220a]. Des lésions cérébrales anoxiques, parfois fatales, ont été signalées chez des consommateurs abusifs de protoxyde d'azote [221-228]. L'inhalation de protoxyde d'azote sous pression a entraîné un pneumomédiastin [229] et l'inhalation de protoxyde d'azote maison contaminé par du dioxyde d'azote a été responsable d'une insuffisance pulmonaire aiguë [230].

La myéloneuropathie qui survient suite à une exposition à long terme au protoxyde d'azote est cliniquement semblable à la dégénérescence combinée subaiguë secondaire à une carence en cobalamine (vitamine $B_{12}$). Les patients souffrent de différentes combinaisons de neuropathie périphérique, de myélopathie et d'altération de l'activité mentale [224-226,231-241]. Des études électrophysiologiques révèlent des potentiels évoqués somesthésiques et visuels anormaux [240]. L'anémie est étonnamment absente, et les anomalies hématologiques légères – macrocytose ou hypersegmentation des neutrophiles – sont rares. Sur 16 patients dont la concentration sanguine de cobalamine a été dosée, 13 avaient des taux normaux et 3 des taux légèrement inférieurs à la normale [231,232, 236]. Le test de Schilling était normal chez tous les patients sauf un qui présentait un taux sérique de cobalamine à la limite inférieure de la normale et une malabsorption suggérant une anémie pernicieuse [242].

Un syndrome similaire accompagné d'observations pathologiques typiques touche les singes et les chauves-souris roussettes (mais pas les souris ou les rats) exposés au protoxyde d'azote sur de longues périodes [243,244]. De plus, l'exposition plus courte de l'être humain au protoxyde d'azote provoque des modifications mégaloblastiques de la moelle osseuse [245], et l'anémie ainsi que la myéloneuropathie ont été déclenchées ou aggravées chez des patients carencés en cobalamine anesthésiés au protoxyde d'azote [246-248]. Ce gaz oxyde la cobalamine et inactive les enzymes dépendantes de la vitamine $B_{12}$ que sont la méthionine synthétase [249] et la méthyl-malonyl-CoA mutase [250], et les taux d'acide méthylmalonique d'un consommateur abusant de protoxyde d'azote avaient augmenté dans le sérum et dans le LCR, de façon encore plus significative [242]. Les patients souffrant d'une myéloneuropathie induite par le protoxyde d'azote doivent être traités par l'administration de cyanocobalamine pour remplacer leur cobalamine inactivée. Chez les animaux exposés au protoxyde d'azote, la méthionine a des effets protecteurs contre la myélopathie [251] et la méthionine a été décrite de façon empirique comme ayant des effets bénéfiques chez les êtres humains exposés [225].

## Halothane, chloroforme

Des membres du personnel hospitalier qui avaient consommé délibérément de l'halothane par inhalation, ingestion ou injection ont été victimes d'une hépatite fatale ou d'une mort subite [252-254]. Des adolescents allemands ont sombré dans le coma après avoir sniffé du chloroforme [255].

## Boules antimites

L'abus de boules antimites peut se faire en les sniffant, en les suçant ou en les mâchant [255a-d]. Les boules antimites faites de naphtalène causent des céphalées, une léthargie, des vomissements, une hémolyse, une méthémoglobinémie, une hyperkaliémie, une fièvre, une insuffisance hépatique et rénale aiguë, des crises convulsives et un coma. Les boules antimites faites de paradichlorobenzène causent une pathologie chronique des reins et du foie. Un garçonnet âgé de 10 ans, qui avait inhalé le naphtalène de boules antimites 8 heures par nuit pendant 2 mois, a souffert d'une hypertension portale et est décédé d'une insuffisance hépatique [255c]. Une femme de 54 ans, diabétique, qui avait sniffé ou mâché des boules antimites au naphtalène ou au paradichlorobenzène (ou du désodorisant pour toilettes contenant du paradichlorobenzène) depuis son adolescence a été atteinte

d'une néphropathie au stade terminal ainsi que d'une polyneuropathie progressive avec une quadriparésie, mais l'arrêt de la consommation a amélioré la faiblesse musculaire [255d].

### Salbutamol

Des rapports anglais décrivent l'abus de la préparation antiasthmatique en aérosol salbutamol, un agoniste β2-adrénergique [256-258]. Il est probable qu'à la fois le salbutamol lui-même (qui a les mêmes effets que l'amphétamine) et les fluorocarbures contenus dans le mélange contribuent au potentiel addictif [259,260].

## Effets sur la grossesse

On estime qu'environ 12 000 femmes enceintes abusent des substances volatiles chaque année aux États-Unis [261]. L'abus de ces substances avant l'accouchement provoque une détresse respiratoire du nouveau-né [62]. Certaines substances volatiles semblent être tératogènes [262]. Une ataxie cérébelleuse congénitale a été observée chez des nouveau-nés de mère ayant abusé du toluène pendant la grossesse [132,263]. Un « syndrome fœtal d'utilisation de solvant » semblable au syndrome d'alcoolisme fœtal est décrit, avec une microcéphalie, des anomalies crâniofaciales et un retard de croissance [261,264-268]. Sur neuf femmes ayant donné naissance à des enfants présentant une agénésie sacrée, cinq avaient été exposées au xylène, au trichloroéthylène, au chlorure de méthyle, à l'acétone ou à l'essence [269]. Deux études cas-témoin réalisées en Finlande ont découvert une association entre une exposition in utero aux solvants et des anomalies congénitales du SNC [262,270] ; cependant, une autre étude cas-témoin finnoise n'est pas parvenue à ce résultat [271]. Dans d'autres études, l'exposition in utero aux solvants était impliquée dans l'apparition d'une fente palatine et de malformations cardiovasculaires [273]. D'autres études décrivent un retard de la croissance et du développement, y compris de la cognition, du discours et des aptitudes motrices, chez des enfants exposés in utero au toluène [274,275]. Un retard mental sévère, une hypotonie et une microcéphalie avec un occiput saillant ont été observés chez deux enfants nés de parents qui sniffaient de l'essence [276]. Toutefois, dans une étude de cohorte menée en Californie, aucune différence du développement comportemental n'a été constatée entre des enfants exposés in utero aux solvants et des enfants ne l'ayant pas été [277]. Cependant, la même étude a trouvé une association entre l'exposition aux solvants et la prééclampsie [278]. Un nourrisson exposé in utero au toluène était atteint d'acidose tubulaire rénale [279].

Une étude a constaté la présence d'un syndrome d'abstinence chez des nouveau-nés exposés in utero aux solvants, mais cette étude n'a pas été réalisée en conditions de simple insu [280]. Dans une autre étude, le trichloroéthane et le toluène ont semblé provoquer des signes néonataux semblables à ceux produits par l'éthanol (et atténués par l'éthanol, les barbituriques et les benzodiazépines) [281].

Dans une étude réalisée chez des assistants dentaires, les femmes exposées à des niveaux élevés de protoxyde d'azote étaient moins fertiles que les femmes n'ayant pas été exposées ou ayant été exposées à des niveaux faibles [282].

Une méta-analyse d'études s'intéressant à l'exposition professionnelle aux solvants pendant la grossesse (et donc à une exposition moindre que lors de l'inhalation nasale ou orale volontaire) a découvert un risque de malformations fœtales et une tendance à l'augmentation des taux de fausses couches [282a]. Une étude prospective et contrôlée a montré que l'exposition aux solvants organiques pendant la grossesse augmentait significativement la probabilité de malformations majeures (risque relatif = 13) ; à une seule exception, le risque était limité aux femmes ayant manifesté des symptômes temporaires lors de l'exposition [282b].

Des études réalisées chez l'animal confirment la tératogénicité du trichloroéthane, du toluène et d'autres substances volatiles. Les animaux exposés in utero au toluène présentaient une diminution du poids fœtal, un retard de croissance du squelette et la persis-

tance du déficit de croissance après la naissance [261,283-285]. Chez les fœtus de souris exposés, l'inhalation de toluène n'était pas associée à des malformations spécifiques [286], mais l'ingestion de toluène produisait une fente palatine [287]. Chez le rat, l'exposition prénatale au toluène a provoqué des troubles de la neurogenèse ainsi qu'une migration cellulaire dans le cortex somesthésique et une diminution du volume de la couche cellulaire du gyrus denté de l'hippocampe [288]. Des rats exposés à de fortes doses de protoxyde d'azote ont donné naissance à des petits présentant des malformations congénitales [289]. L'exposition à des doses faibles a entraîné une diminution de la fertilité [254].

## Traitement à long terme

Le traitement à long terme de l'abus de substances volatiles présente des difficultés bien spécifiques. Il n'existe à l'heure actuelle aucune pharmacothérapie efficace (malgré ce qu'avancent certains rapports empiriques concernant des effets potentiellement bénéfiques des neuroleptiques [290,291]). Les personnes dépendantes, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, ont tendance à être des marginaux dépourvus de l'aptitude cognitive à participer à un programme de désintoxication. Beaucoup d'entre eux consomment également de l'éthanol et d'autres drogues. D'autres encore refusent de croire que la consommation de substances volatiles est une forme de toxicomanie : « Je ne prends pas de drogues, juste du tywol » (toluène) [292].

## Références


1. Brouette T, Anton R. Clinical review of inhalants. Am J Addict 2001; 10:79.
2. Henretig F. Inhalant abuse in children and adolescents. Pediatr Ann 1996; 25:47.
3. Evans EB, Balster RL. CNS depressant effects of volatile organic solvents. Neurosci Biochem Rev 1991; 15:233.
4. Glowa JR, Dews PB. Behavioral toxicology of volatile organic solvents. IV. Comparisons of the rate-decreasing effects of acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone, toluene, and carbon disulfide on schedule-controlled behavior of mice. J Am Coll Toxicol 1987; 6:461.
5. Hinman DJ. Biphasic dose–response relationship for effects of toluene on locomotor activity. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26:65.
6. Wood RW, Coleman JB, Schuler R, Cox C. Anticonvulsant and antipunishment effects of toluene. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230:407.
7. Rees DC, Wood RW, Laties VG. Evidence of tolerance following repeated exposure to toluene in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1989; 32:283.
8. Moser VC, Balster RL. The effects of acute and repeated toluene exposure on operant behavior in mice. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3:471.
9. Taylor JD, Evans HL. Effects of toluene inhalation on behavior and expired carbon dioxide in macaque monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 80:487.
10. Moser VC, Scimeca JA, Balster RL. Minimal tolerance to the effects of 1,1,1-trichloroethane on fixed ratio responding in mice. Neurotoxicology 1985; 6:35.
11. Yanagita T, Takahashi S, Ishida K, Fumamoto H. Voluntary inhalation of volatile anesthetics and organic solvents by monkeys. Jpn J Clin Pharmacol 1970; 1:13.
12. Wood RW, Grubman J, Weiss B. Nitrous oxide self-administration by the squirrel monkey. J Pharmacol Exp Ther 1977; 202:491.
13. Rees DC, Coggeshall E, Balster RL. Inhaled toluene produces pentobarbital-like discriminative stimulus effects in mice. Life Sci 1985; 37:1319.
14. Rees DC, Knisely JS, Balster RL, et al. Pentobarbital-like discriminative stimulus properties of halothane, 1,1,1-trichloroethane, isoamyl nitrite, flurothyl and oxazepam in mice. J Pharmacol Exp Ther 1987; 241:507.
15. Woolverton WL, Balster RL. Behavioral and lethal effects of combinations of oral ethanol and inhaled 1,1,1-trichloroethane in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 59:1.
16. Bowen SE, Wiley JL, Balster RL. The effects of abused inhalants on mouse behavior in an elevated plus-maze. Eur J Pharmacol 1996; 312:131.
17. Riegel AC, French ED. Abused inhalants and central reward pathways. Electrophysiological and behavioral studies in the rat. Ann N Y Acad Sci 2002; 965:281.
18. Cruz SL, Mirshaki T, Thomas B, et al. Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-d-aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes. J Pharmacol Exp Ther 1998; 286:334.
19. Balster RL. Neural basis of inhalant abuse. Drug Alcohol Depend 1998; 51:207.

19a. Hale JR, Zeilinga de Boer J, Chanton JP, et al. Questioning the Delphic Oracle. Sci Am 2003; 289:67.

20. Nagle DR. Anesthetic addiction and drunkenness: a contemporary and historical survey. Int J Addict 1968; 3:25.
21. Cartwright FF. The English Pioneers of Anesthesia. Bristol: John Wright, 1952.
22. Layzer RB. Nitrous oxide abuse. In: Eger EI, ed. Nitrous Oxide/$N_2O$. New York: Elsevier, 1985; 249.

23. Cohen S. Inhalant abuse: An overview of the problem. NIDA Res Monogr 1977; 15:2.
24. Kerner K. Current topics in inhalant abuse. NIDA Res Monogr 1988; 85:8.
25. Lenore R, Kupperstein LR, Susman RM. Bibliography of the inhalation of glue fumes and other toxic vapors. Int J Addict 1968; 3:177.
26. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972.
27. Fishburne PM, Abelson HL, Cisin I. National Survey on Drug Abuse: Main Findings 1979. Washington, DC: DHHS Publication No. (ADM) 80-976, 1980.
28. Barnes GE. Solvent abuse: a review. Int J Addict 1979; 14:1.
29. Easson WM. Gasoline addiction in children. Pediatrics 1962; 29:250.
30. Press E, Done AK. Solvent sniffing. Physiologic effects and community control measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. I. Pediatrics 1967; 39:451.
31. Beauvais F, Oetting ER. Inhalant abuse by young children. NIDA Res Monogr 1988; 85:30.
32. Edwards RW, Oetting ER. Inhalant use in the United States. NIDA Res Monogr 1995; 148:8.
33. Kurtzman TL, Otsuka KN, Wahl RA. Inhalant abuse by adolescents. J Adolescent Health 2001; 28:170.
34. Johns A. Volatile substance abuse and 963 deaths. Br J Addict 1991; 86:1053.
35. Ramsey J, Anderson HR, Bloor K, Flanagan RJ. An introduction to the practice, prevalence, and chemical toxicology of volatile substance abuse. Hum Toxicol 1989; 8:261.
36. Nicholi AM. The inhalants: an overview. Psychoso-matics 1983; 24:914.
37. Moosa A, Loening WEK. Solvent abuse in black children in Natal. S Afr Med J 1981; 59:509.
38. Eastwell HD, Thomas BJ, Thomas BW. Skeletal lead burden in Aborigine petrol sniffing. Lancet 1983; II:524.
39. Davathasan G, Low D, Teoh PC, et al. Complications of chronic glue toluene abuse in adolescents. Aust N Z J Med 1984; 14:39.
40. Watson JM. Solvent abuse and adolescents. Practitioner 1984; 228:487.
41. Morton HG. Occurrence and treatment of solvent abuse in children and adolescents. Pharmacol Ther 1987; 33:449.
42. Tamura M. Japan: stimulant epidemics past and present. Bull Narc 1989; 41:83.
43. Lerner R, Ferrando D. Inhalants in Peru. NIDA Res Monogr 1995; 148:191.
44. Obot IS. Epidemiology of inhalant abuse in Nigeria. NIDA Res Monogr 1995; 148:175.
45. Medina-Mora ME, Berenzon S. Epidemiology of inhalant abuse in Mexico. NIDA Res Monogr 1995; 148:136.
46. Katona E. Inhalant abuse: a Hungarian review. NIDA Res Monogr 1995; 148:100.
47. Baldivieso LE. Inhalant abuse in Bolivia. NIDA Res Monogr 1995; 148:50.
48. Kin F, Navaratman V. An overview of inhalant abuse in selected countries of Asia and the Pacific Region. NIDA Res Monogr 1995; 148:29.
49. McGarvey EL, Clavet GJ, Mason W, et al. Adolescent inhalant abuse: environment of use. Am J Drug Alcohol Abuse 1999; 25:731.
50. Young SJ, Longstaffe S, Tenebein M. Inhalant abuse and the abuse of other drugs. Am J Drug Alcohol Abuse 1999; 25:371.
51. Bachrach KM, Sandler IN. A retrospective assessment of inhalant abuse in the barrio: implications for prevention. Int J Addict 1985; 20:1177.

51a. Fendrich M, Mackesy-Amiti ME, Wislar JS, et al. Childhood abuse and use of inhalants: differences by degree of use. Am J Public Health 1997; 87:765.

52. Dinwiddie SH, Reich T, Cloninger CR. The relationship of solvent use to other substance use. Am J Drug Alcohol Abuse 1991; 17:173.
53. Kaufman A. Gasoline sniffing among children in a Pueblo Indian village. Pediatrics 1973; 51:1060.
54. Seshia SS, Rajani KR, Boeckx RL, Chow PN. The neurological manifestations of chronic inhalation of leaded gasoline. Dev Med Child Neurol 1978; 20:323.
55. Remington G, Hoffman BF. Gas sniffing as a form of substance abuse. Can J Psychiatry 1984; 29:31.
56. MacLean SJ, d'Abbs PH. Petrol sniffing in Aboriginal communities: a review of interventions. Drug Alcohol Rev 2002; 21:65.
57. Cairney S, Maruff P, Burns C, et al. The neurobehavioral consequences of petrol (gasoline) sniffing. Neurosci Biobehav Rev 2002; 26:81.
58. Howard MO, Walker RD, Walker PS, et al. Inhalant use among urban American Indian youth. Addiction 1999; 94:83.
59. Beauvais F, Wayman JC, Jumper-Thurman P, et al. Inhalant abuse among American Indian, Mexican American, and non-Latino white adolescents. Am J Drug Alcohol Abuse 2002; 28:171.
60. Garriott JJ, Petty CS. Death from inhalant abuse: toxicological and pathological evaluation of 34 cases. Clin Toxicol 1980; 16:305.
61. Oetting ER, Edwards RW, Beauvais F. Social and psychological factors underlying inhalant abuse. NIDA Res Monogr 1988; 85:172.
62. Ashton CH. Solvent abuse. BMJ 1990; 300:135.
63. Westermeyer J. The psychiatrist and solvent-inhalant abuse: recognition, assessment, and treatment. Am J Psychiatry 1987; 144:903.
64. Press E, Done AK. Solvent sniffing. Physiologic effects and community control measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. II. Pediatrics 1967; 39:611.
65. Kerr N. Ether inebriety. JAMA 1891; 17:791.
66. Crider RA, Rouse BA. Inhalant overview. NIDA Res Monogr 1988; 85:1.
67. Ferguson CA. Chemical abuse in the north. Univ Manitoba Med J 1975; 45:129.
68. Storms WW. Chloroform parties. JAMA 1973; 225:160.
69. Marsh WW. Butane firebreathing in adolescents: a potentially dangerous practice. J Adolesc Health Care 1984; 5:59.

70. Jones NP. Self-enucleation and psychosis. Br J Ophthalmol 1990; 74:571.
71. Ackerly WC, Gibson G. Lighter fluid "sniffing." Am J Psychiatry 1964; 120:1056.
72. Tolan EJ, Lingl FA. "Model psychosis" produced by inhalation of gasoline fumes. Am J Psychiatry 1964; 120:757.
73. Meredith TJ, Ruprah M, Liddle A, Flanagan RJ. Diagnosis and treatment of acute poisoning with volatile substances. Hum Toxicol 1989; 8:277.
74. Watson JM. Solvent abuse and adolescents. Practitioner 1984; 228:487.
75. Meadows R, Verghese A. Medical complications of glue sniffing. South Med J 1996; 89:455.
76. Cohen S. The hallucinogens and the inhalants. Psychiatr Clin North Am 1984; 7:681.
77. Herzberg JL, Wolkind SN. Solvent sniffing in perspective. Br J Hosp Med 1983; 29:72.
78. Bass M. Sudden sniffing death. JAMA 1970; 212:2075.
79. Musclow CE, Awen CF. Glue-sniffing. Report of a fatal case. Can Med Assoc J 1971; 104:315.
80. Winek CL, Collom WD. Benzene and toluene fatalities. J Occup Med 1971; 13:259.
81. Cohen S. Inhalants. In: DuPont RI, Goldstein A, O'Donnell JJ, eds. Handbook on Drug Abuse. Washington, DC: US Government Printing Office, 1979; 213.
82. Edwards IR. Solvent abuse. N Z Med J 1982; 95:879.
83. Steadman C, Dorrington LC, Kay P, Stephens H. Abuse of a fire-extinguishing agent and sudden death in adolescents. Med J Aust 1984; 140:54.
84. McBride P, Busuttil A. A new trend in solvent abuse deaths? Med Sci Law 1990; 30:207.
85. Bowen SE, Daniel J, Balster RL. Deaths associated with inhalant abuse in Virginia from 1987 to 1996. Drug Alcohol Depend 1999; 53:239.
86. Anderson HR, Macnair RS, Ramsey JD. Deaths from abuse of volatile substances: a national epidemiological study. BMJ 1985; 290:304.
87. Wason S, Gibler B, Hassan M. Ventricular tachycardia associated with non-Freon aerosol propellants. JAMA 1986; 256:78.
88. Shepherd RT. Mechanism of sudden death associated with volatile substance abuse. Hum Toxicol 1989; 8:287.
89. Garb S, Chenoweth MB. Studies on hydrocarbon epinephrine induced ventricular fibrillation. J Pharmacol 1948; 94:12.
90. Cunningham SR, Dalyell GWN, McGirr P, Khan MM. Myocardial infarction and primary ventricular fibrillation after glue sniffing. BMJ 1987; 294:739.
91. Wodka RM, Jeong EWS. Cardiac effects of inhaled typewriter correction fluid. Ann Intern Med 1989; 110:91.
92. Cronk SL, Barkley DEH, Farrell MF. Respiratory arrest after solvent abuse. BMJ 1985; 290:897.
93. Chowdhury JK. Acute ventilatory failure from sniffing paint. Chest 1977; 71:687.
94. Carroll H, Abel G. Chronic gasoline inhalation. South Med J 1973; 66:1429.
95. Heath MJ. Solvent abuse using bromochlorodifluoromethane from a fire extinguisher. Med Sci Law 1986; 26:33.
96. Siegel E, Wason S. Sudden death caused by inhalation of butane and propane. N Engl J Med 1990; 323:1638.
97. Broussard LA. The role of the laboratory in detecting inhalant abuse. Clin Lab Sci 2000; 13:205.
98. Miller PW, Mycyck MB, Leikin JB, et al. An unusual presentation of inhalant abuse with dissociative amnesia. Vet Hum Toxicol 2002; 44:17.
99. Cohen S. Glue sniffing. JAMA 1975; 231:653.
100. Merry J, Zachariades N. Addiction to glue-sniffing. BMJ 1962; II:1448.
101. Crites J, Schukit MA. Solvent misuse in adolescents at a community alcohol center. J Clin Psychiatry 1979; 40:39.
102. Skuse D, Burrell S. A review of solvent abusers and their management by a child-psychiatric outpatient service. Hum Toxicol 1982; 1:321.
103. Sourindhrin I, Baird JA. Management of solvent misuse: a Glasgow community approach. Br J Addict 1984; 79:227.
104. Mee AS, Wright PL. Congestive (dilated) cardiomyopathy in association with solvent abuse. J R Soc Med 1980; 73:671.
105. Marjot R, McLeod AA. Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. Hum Toxicol 1989; 8:301.
106. Baerg RD, Kimberg DV. Centrolobular hepatic necrosis and acute renal failure in "solvent sniffers." Ann Intern Med 1970; 73:713.
107. Brown JH, Hadden DR, Hadden DS. Solvent abuse, toluene acidosis and diabetic ketoacidosis. Arch Emerg Med 1991; 8:65.
108. Powars D. Aplastic anemia secondary to glue sniffing. N Engl J Med 273; 700:1965.
109. Schikler KN, Lane EE, Seitz K, Collins WM. Solvent abuse associated with pulmonary abnormalities. Adv Alcohol Subst Abuse 1984; 3:75.
110. Rafferty P. Voluntary chlorine inhalation: a new form of self-abuse? BMJ 1980; 281:1178.
111. Chalupa B, Synkova J, Seveik M. The assessment of electroencephalographic changes and memory disturbances in acute intoxications with industrial poisons. Br J Indust Med 1960; 17:238.
112. Berry GJ. Neuropsychological assessment of solvent inhalants. In: Sharp CW, Carroll LT, eds. First Interna-tional Symposium on Voluntary Inhalation of Industrial Solvents. Washington, DC: DHHS Publication No. (ADM) 79-779. US Government Printing Office, 1978.
113. Korman M, Matthews R, Lovitt R. Neuropsychological effects of abuse of inhalants. Percept Mot Skills 1981; 53:547.
114. Allison WM, Jerrom DW. Glue-sniffing: a pilot study of the cognitive effects of long-term use. Int J Addict 1984; 19:453.
115. Bigler ED. Neuropsychological evaluation of adolescent patients hospitalized with chronic inhalant abuse. Clin Neuropsychol 1979; 1:8.

116. Ron MA. Volatile substance abuse: a review of possible long-term neurological, intellectual, and psychiatric sequelae. Br J Psychiatry 1986; 148:235.
117. Arlien-Soborg P, Henriksen L, Gade A, et al. Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. Acta Neurol Scand 1982; 66:34.
118. Chadwick OFD, Anderson HR. Neuropsychological consequences of volatile substance abuse: a review. Hum Toxicol 1989; 8:307.
119. Lolin Y. Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. Hum Toxicol 1989; 8:293.
120. Zur J, Yule W. Chronic solvent abuse. 1. Cognitive sequelae. Child Care Health Dev 1990; 16:1.
121. Grabski D. Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. Am J Psychiatry 1961; 118:461.
122. Satran R, Dodson VN. Toluene habituation: report of a case. N Engl J Med 1963; 268:719.
123. Knox JW, Nelson JR. Permanent encephalopathy from toluene inhalation. N Engl J Med 1966; 275:1494.
124. Kelly T. Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint-sniffing. Pediatrics 1975; 56:605.
125. Procop LD. Neuropathy in an artist. Hosp Pract 1978; 13:89.
126. Fornazzari L, Wilkinson D, Kapur B, Carlen P. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abuse. Acta Neurol Scand 1983; 67:319.
127. King MD. Neurological sequelae of toluene abuse. Hum Toxicol 1982; 1:281.
128. Boor JW, Hurtig HI. Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. Ann Neurol 1977; 2:440.
129. Escobar A, Aruffo C. Chronic thinner intoxication: clinicopathologic report of a human case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:986.
130. Malm G, Lying-Tunell V. Cerebellar dysfunction related to toluene sniffing. Acta Neurol Scand 1980; 62:188.
131. Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. Multi-focal central nervous system damage caused by toluene abuse. Neurology 1983; 33:1337.
132. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, et al. Syndromes of toluene sniffing in adults. Ann Intern Med 1981; 94:758.
133. Taher SM, Anderson RJ, McCartney R, et al. Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing." N Engl J Med 1974; 290:765.
134. Fischman CM, Oster JR. Toxic effects of toluene: a new cause of high anion gap metabolic acidosis. JAMA 1979; 241:1714.
135. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic vapor abuse. Neurology 1986; 36:698.
136. Rosenberg NL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Davis KA, et al. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. Ann Neurol 1988; 23:611.
137. Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. Neurology 1990; 40:532.
138. Caldemayer KS, Pascuzzi RM, Moran CC, et al. Toluene abuse causing reduced MR signal intensity in the brain. AJR Am J Roentgenol 1993; 161:1259.
139. Unger E, Alexander A, Fritz T, et al. Toluene abuse: physical basis for the hypointensity of the basal ganglia on T2-weighted images. Radiology 1994; 193:473.
140. Xiang L, Matthes JD, Li J, et al. MR imaging of "spray heads": toluene abuse via aerosol paint inhalation. AJNR Am J Neuroradiol 1993; 14:1195.
140a.-Yamanouchi N, Okada S, Kodama K, et al. Effects of MRI abnormalities in WAIS-R performance in solvent abusers. Acta Neurol Scand 1997; 96:34.
141. Kornfeld M, Moser AB, Moser HW, et al. Solvent vapor abuse leukoencephalopathy. Comparisons to adrenoleukodystrophy. J Neuropathol Exp Neurol 1994; 53:389.
142. Morrow L, Callender T, Lottenberg S, et al. PET and neurobehavioral evidence of tetrabromoethane encephalopathy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1990; 2:431.
143. Morrow L, Steinhauer SR, Hodgeson MJ. Delay in P300 latency in patients with organic solvent exposure. Arch Neurol 1992; 49:315.
144. Miyake H, Ikeda T, Maehara N, et al. Slow learning in rats due to long-term inhalation of toluene. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5:541.
145. Lorenzana-Jiminez M, Salas M. Neonatal effects of toluene on motor behavior development of the rat. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5:295.
146. Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Neurobehavioral effects of subchronic exposure of weaning rats to toluene or hexane. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5:47.
147. Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5:53.
148. Pryor GT. Persisting neurotoxic consequences of solvent abuse: a developing animal model for toluene-induced neurotoxicity. NIDA Res Monogr 1990; 101:156.
149. Keane JR. Toluene optic neuropathy. Ann Neurol 1978; 4:390.
150. Ehyai A, Freeman FR. Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:349.
151. Cooper R, Newton P, Reed M. Neurophysiological signs of brain damage due to glue sniffing. Electroen-cephalogr Clin Neurophysiol 1985; 60:23.
152. Mettrick SA, Brenner RP. Abnormal brainstem auditory evoked potentials in chronic paint sniffers. Ann Neurol 1982; 12:553.
153. Maas FF, Ashe J, Spiegel P, et al. Acquired pendular nystagmus in toluene addiction. Neurology 1991; 41:282.
154. Allister C, Lush M, Oliver JS, Watson JM. Status epilepticus caused by solvent abuse. BMJ 1981; 283:1156.

155. Bennett RH, Forman HR. Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure. Arch Neurol 1980; 37:673.
156. McCormick MJ, Mogabgab E, Adams SL. Methanol poisoning as a result of inhalational solvent abuse. Ann Emerg Med 1990; 19:639.
157. Cohen MM. Central nervous system in carbon tetrachloride intoxication. Neurology 1957; 7:238.
158. Luse SA, Wood WG. The brain in fatal carbon tetrachloride poisoning. Arch Neurol 1967; 17:304.
159. Johnson BP, Meredith TJ, Vale JA. Cerebellar dysfunction after acute carbon tetrachloride poisoning. Lancet 1983; II:968.
160. Boeckx RL, Postle B, Coodin FJ. Gasoline sniffing and tetraethyl lead poisoning in children. Pediatrics 1977; 60:140.
161. Fortenberry JD. Gasoline sniffing. Am J Med 1985; 79:740.
162. Coulehan JL, Hirsh W, Brillman J, et al. Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. Pediatrics 1983; 71:113.
163. Young RSK, Grzyb SE, Crisman L. Recurrent cerebellar dysfunction as related to chronic gasoline sniffing in an adolescent girl. Clin Pediatr 1977; 16:706.
164. Procop LD, Karampelas D. Encephalopathy secondary to abusive gasoline inhalation. J Fla Med Assoc 1981; 68:823.
165. Tenenbein M. Leaded gasoline: the role of tetraethyl lead. Hum Exp Toxicol 1997; 16:217.
166. Goodheart RS, Dunne JW. Petrol sniffer's encephalopathy. A study of 25 patients. Med J Aust 1994; 160:178.
167. Robinson RO. Tetraethyl lead poisoning from gasoline sniffing. JAMA 1978; 240:1373.
168. Valpey R, Sumi S, Copass MK, Goble GJ. Acute and chronic progressive encephalopathy due to gasoline sniffing. Neurology 1978; 28:507.
169. Hansen KS, Sharp FR. Gasoline sniffing, lead poisoning, and myoclonus. JAMA 1978; 240:1375.
170. Chiba M, Toyada T, Inaba Y, et al. Acute lead poisoning in an adult from ingestion of paint. N Engl J Med 1980; 303:459.
171. Maruff P, Burns CB, Tyler P, et al. Neurological and cognitive abnormalities associated with chronic petrol sniffing. Brain 1998; 121:1903.
172. Karani V. Peripheral neuritis after addiction to petrol. BMJ 1966; II:216.
173. Gonzalez E, Downey J. Polyneuropathy in a glue sniffer. Arch Phys Med 1972; 53:333.
174. Matsumura M, Inoue N, Ohnishi A. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. Clin Neurol 1972; 12:290.
175. Goto I, Matsumura M, Inoue N, et al. Toxic polyneuropathy due to glue-sniffing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 7:848.
176. Shirabe T, Tsuda T, Terao AA, Araki S. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing: report of two cases with a light and electron microscopic study of the peripheral nerves and muscles. J Neurol Sci 1974; 21:101.
177. Procop LD, Alt M, Tison J. Huffer's neuropathy. JAMA 1974; 229:1083.
178. Korobkin R, Asbury AK, Sumner AJ, Nielsen SL. Glue-sniffing neuropathy. Arch Neurol 1975; 32:158.
179. Oh S, Kim J. Giant axonal swelling in "huffer's neuropathy." Arch Neurol 1976; 33:583.
180. Means ED, Procop LD, Hooper GS. Pathology of lacquer thinner-induced neuropathy. Ann Clin Lab Sci 1976; 6:240.
181. Means ED, Tison J, Procop LD. Experimental lacquer thinner neuropathy. Neurology 1978; 28:333.
181a. Pastore C, Izura V, Marhuenda D, et al: Partial conduction blocks in N-hexane neuropathy. Muscle Nerve 2002; 26:132.
182. Mendell J, Saida K, Ganansi M. Toxic polyneuropathy produced by methyl-n-butyl ketone. Science 1974; 185:787.
183. Schaumburg H, Spencer P. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. Brain 1976; 99:183.
184. Spencer P, Schaumburg H. Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione—a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl-n-butyl ketone. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975; 38:771.
185. Tenenbein M, DeGroot W, Rajamo KR. Peripheral neuropathy following intentional inhalation of naphtha. Can Med Assoc J 1984; 131:1077.
186. Altenkirch H, Mager J, Stoltenburg G, Helmbrecht J. Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner. J Neurol 1977; 214:137.
187. Bruchner JV, Petersen RG. Toxicology of aliphatic and aromatic hydrocarbons. NIDA Res Monogr 1977; 15:124.
188. Hayden J, Comstock E, Comstock B. The clinical toxicology of solvent abuse. Clin Toxicol 1976; 9:169.
189. Procop L. Neurotoxic volatile substances. Neurology 1979; 29:862.
190. Pezzoli G, Ferrante C, Barbieri S, et al. Parkinsonism due to n-hexane exposure. Lancet 1989; II:874.
191. Pezzoli G, Ricciardi S, Masotto C, et al. n-Hexane induces parkinsonism in rodents. Brain Res 1990; 531:355.
192. Pezzoli G, Perbellini L, Zecchinelli A, et al. n-Hexane and parkinsonism. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):283.
193. Mitchell ABS, Parsons-Smith BG. Trichloroethylene neuropathy. BMJ 1969; I:422.
194. Parker MJ, Tarlow MJ, Milne-Anderson J. Glue sniffing and cerebral infarction. Arch Dis Child 1984; 59:675.
195. Lamont CM, Adams FG. Glue-sniffing as a cause of a positive radio-isotope brain scan. Eur J Nucl Med 1982; 7:387.
196. Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. Am J Psychiatry 1991; 148:292.
197. Sharp CW, Stillman RC. Blush not with nitrites. Ann Intern Med 1980; 92:700.

198. Newell GR, Spitz MR, Wilson MB. Nitrite inhalants: historical perspective. NIDA Res Monogr 1988; 83:1.
199. Wood RW. The acute toxicity of nitrite inhalants. NIDA Res Monogr 1988; 83:28.
200. Madarai B, Kapadia YK, Kerins M, et al. Methylene blue: a treatment for severe methaemoglobinaemia secondary to misuse of amyl nitrite. Emerg Med J 2002; 19:2700.
201. Stambach T, Haire K, Soni N, et al. Saturday night blue—a case of near fatal poisoning from the abuse of amyl nitrite. J Accid Emerg Med 1997; 14:339.
202. Malhotra R, Hughes G. Methaemoglobinaemia presenting with status epilepticus. J Accid Emerg Med 1995; 13:427.
203. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. Drug Saf 1996; 14:394.
204. Machabert R, Testud F, Descotes J. Methaemoglobi-naemia due to amyl nitrite inhalation: a case report. Hum Exp Toxicol 1994; 13:313.
205. Horne MK, Waterman MR, Simon LM, et al. Methemoglobinemia from sniffing butyl nitrite. Ann Intern Med 1979; 91:417.
206. Haley TJ. Review of the physiological effects of amyl, butyl, and isobutyl nitrites. Clin Toxicol 1980; 16:317.
207. Shesser RS, Dixon D, Allen Y, et al. Fatal methemoglobinemia from butyl nitrite ingestion. Ann Intern Med 1980; 92:131.
208. Wason S, Detsky AS, Platt OS, Lovejoy FH. Isobutyl nitrite toxicity by ingestion. Ann Intern Med 1980; 92:637.
209. Dixon DS, Reisch RF, Santinga PH. Fatal methemoglobinemia resulting from ingestion of isobutyl nitrite, a "room odorizer" widely used for recreational purposes. J Forensic Sci 1981; 26:587.
210. Laaban JP, Bodenan P, Rochemaure J. Amyl nitrite poppers and methemoglobinemia. Ann Intern Med 1985; 103:804.
211. Nudelman RW, Salcman M. The birth of the blues. II. Blue movie. JAMA 1987; 257:3230.
212. Fledelius HC. Irreversible blindness after amyl nitrite inhalation. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:719.
213. Soderberg LS, Barnett JB. Exposure to inhaled isobutyl nitrite reduces T cell blastogenesis and anti-body responsiveness. Fundam Appl Toxicol 1991; 17:821.
214. Haverkos HW. The search for cofactors in AIDS, including an analysis of the association of nitrite inhalant abuse and Kaposi's sarcoma. Prog Clin Biol Res 1990; 325:93.
215. Soderberg LS. Immunomodulation by nitrate inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. J Neuroimmunol 1998; 83:157.
215a. Seage GR, Mayer KH, Horsburgh CR, et al. The relation between nitrite inhalants, unprotected receptive anal intercourse, and the risk of human immunodeficiency virus infection. Am J Epidemiol 1992; 135:1.
216. Archibald CP, Schechter MT, Craib KJ, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in the Vancouver Lymphadenopathy-AIDS Study. J AIDS 1990; 3 (Suppl 1):S18.
217. Lifson AR, Darrow WW, Hessol NA, et al. Kaposi's sarcoma among homosexual and bisexual men enrolled in the San Francisco City Clinic Cohort Study. J AIDS 1990; 3 (Suppl 1):S32.
218. Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. Anesth Analg 1979; 58:104.
219. Nitrous oxide hazards. FDA Drug Bull 1980; 10:15.
220. Aston R. Drug abuse. Its relationship to dental practice. Dent Clin North Am 1984; 28:595.
220a. Ng J, O' Grady G, Pettit T, et al: Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. Lancet 2003; 361:1349.
221. Brillant L. Nitrous oxide as a psychedelic drug. N Engl J Med 1970; 283:1522.
222. DiMaio VJM, Garriott JC. Four deaths resulting from abuse of nitrous oxide. J Forensic Sci 1978; 23:169.
223. Schwartz RH, Calihan M. Nitrous oxide: a potentially lethal euphoriant inhalant. Am Fam Phys 1984; 30:171.
224. Brett A. Myeloneuropathy from whipped cream bulbs presenting as a conversion disorder. Aust N Z J Psychiatry 1997; 31:131.
225. Butzkueven H, King JO. Nitrous oxide myelopathy in an abuser of whipped cream bulbs. J Clin Neurosci 2000; 7:73.
226. Iwata K, O'Keefe GB, Karanas A. Neurologic problems associated with chronic nitrous oxide abuse in a non-healthcase worker. Am J Med Sci 2001; 322:173.
227. Winek CL, Wahba WW, Rozin L. Accidental death by nitrous oxide inhalation. Forensic Sci Int 1995; 73:139.
228. Temple WA, Beasley DM, Baker DJ. Nitrous oxide abuse from whipped cream dispenser changers. N Z Med J 1997; 110:322.
229. LiPuma JP, Wellman J, Stern HP. Nitrous oxide abuse: a new cause for pneumomediastinum. Radiology 1982; 145:602.
230. Messina FV, Wynne JW. Homemade nitrous oxide: no laughing matter. Ann Intern Med 1982; 96:333.
231. Layzer R, Fishman R, Schafer J. Neuropathy following abuse of nitrous oxide. Neurology 1976; 28:504.
232. Sahenk Z, Mendell JR, Couri D, Nachtman J. Polyneuropathy from inhalation of $N_2O$ cartridges through a whipped-cream dispenser. Neurology 1978; 28:485.
233. Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. Lancet 1978; II:1227.
234. Paulson GW. "Recreational" misuse of nitrous oxide. J Am Dent Assoc 1979; 98:410.
235. Gutmann L, Farrell B, Crosby TW, Johnson D. Nitrous oxide-induced myelopathy-neuropathy: potential for chronic misuse by dentists. J Am Dent Assoc 1979; 98:58.
236. Nevins MA. Neuropathy after nitrous oxide abuse. JAMA 1980; 244:2264.

237. Gutmann L, Johnsen D. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: report of cases. J Am Dent Assoc 1981; 103:239.
238. Sterman AB, Coyle PK. Subacute toxic delirium following nitrous oxide abuse. Arch Neurol 1983; 40:446.
239. Blanco G, Peters HA. Myeloneuropathy and macrocytosis associated with nitrous oxide abuse. Arch Neurol 1983; 40:416.
240. Heyer EJ, Simpson DM, Bodis-Wollner I, Diamond SP. Nitrous oxide: clinical and electrophysiologic investigation of neurologic complications. Neurology 1986; 36:1618.
241. Stabler SP, Allen RH, Barrett RE, Savage DG, Lindenbaum J. Cerebrospinal fluid methylmalonic acid levels in normal subjects and patients with cobalamin deficiency. Neurology 1991; 41:1627.
242. Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:994.
243. Dinn JJ, McCann S, Wilson P, et al. Animal model for subacute combined degeneration. Lancet 1978; II:1154.
244. van der Westhuyzen J, Fernandes-Costa F, Metz J. Cobalamin inactivation by nitrous oxide produces severe neurological impairment in fruit bats: protection by methionine and aggravation by folate. Life Sci 1982; 31:2001.
245. Amess JAC, Burman JF, Rees GM, et al. Megaloblastic hemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. Lancet 1978; II:1023.
246. Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin $B_{12}$-deficient subjects? JAMA 1986; 255:1605.
247. Berger JJ, Modell JH, Sypert GW. Megaloblastic anemia and brief exposure to nitrous oxide—a causal relationship? Anesth Analg 1988; 67:197.
248. Holloway KL, Alberico AM. Postoperative myeloneuropathy: a preventable complication in patients with $B_{12}$ deficiency. J Neurosurg 1990; 72:732.
249. Deacon R, Perry J, Lamb M, et al. Selective inactivation of vitamin $B_{12}$ in rats by nitrous oxide. Lancet 1978; II:1023.
250. Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. J Clin Invest 1981; 67:1270.
251. Van der Westhuyzen J, Van Tonder S, Gibson JE, et al. Plasma amino acids and tissue methionine levels in fruit bats (Rousettus aegyptiacus) with nitrous oxide-induced vitamin $B_{12}$ deficiency. Br J Nutr 1984; 53:657.
252. Spencer JD, Raasch FO, Trefny FA. Halothane abuse in hospital personnel. JAMA 1976; 235:1034.
253. Kaplan HG, Bakken J, Quadracci L, Schubach W. Hepatitis caused by halothane sniffing. Ann Intern Med 1979; 90:797.
254. Yamashita M, Matsuki A, Oyama T. Illicit use of modern volatile anesthetics. Can Anaesth Soc 1984; 31:76.
255. Beer J, Heer G, Schlup P. Chloroform sniffing: a new variant of substance abuse. Schweiz Med Wochenschr 1984; 114:1538.
255a. Zinham WH, Childs B. A defect of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with a naphthalene-induced anemia. Lab Invest 1984; 50:10P.
255b. Anziulewicz JA, Herman JD, Chiarulli EE. Transplacental naphthalene poisoning. Am J Obstet Gynecol 1959; 78:519.
255c. Pysher T, Olson A, Drederick D, et al. Fatal hepatopathy due to chronic inhalation of naphthalene. Lab Invest 1984; 50:10P.
255d. Weintraub E, Gandhi D, Robinson C. Medical complications due to mothball abuse. South Med J 2000; 93:427.
256. Edwards JG, Holgate ST. Dependency on salbutamol inhalers. Br J Psychiatry 1979; 134:624.
257. Pratt HF. Abuse of salbutamol inhalers in young people. Clin Allergy 1982; 12:203.
258. Raine JM. Addiction to aerosol treatment. BMJ 1984; 288:241.
259. Brennan PO. Addiction to aerosol treatment. BMJ 1983; 287:1877.
260. Thompson PJ, Dhillan P, Cole P. Addiction to aerosol treatment: the asthmatic alternative to glue sniffing. BMJ 1983; 287:1515.
261. Jones HE, Balster RL. Inhalant abuse in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:153.
262. Holmberg PC. Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. Lancet 1979; II:177.
263. Goodwin JM, Gail C, Grodner B, Metrick S. Inhalant abuse, pregnancy, and neglected children. Am J Psychiatry 1981; 138:1126.
264. Toutant C, Lippmann S. Fetal solvent syndrome. Lancet 1979; I:1356.
265. Hersh JH, Podruch PE, Rogers G, Weisskopf B. Toluene embryopathy. J Pediatr 1985; 106:922.
266. Hersh JH. Toluene embryopathy: two new cases. J Med Genet 1989; 26:333.
267. Goodwin TM. Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 71:715.
268. Fabro S, Brown NA, Scialli AR. Is there a fetal solvent syndrome? Reprod Toxicol Med Lett 1983; 2:17.
269. Kucera J. Exposure to fat solvents: a possible cause of sacral agenesis in man. J Pediatr 1969; 72:857.
270. Holmberg PC, Nurminen M. Congenital defects of the central nervous system and occupational factors during pregnancy. Am J Ind Med 1980; 1:167.
271. Rantala K, Riala R, Nurminen T. Screening for occupational exposures and congenital malformations. Scand J Work Environ Health 1983; 9:89.
272. Holmberg PC, Hernberg S, Kurppa K, et al. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. Int Arch Occup Environ Health 1982; 50:371.
273. Tikkanen J, Heinonen OP. Cardiovascular malformations and organic solvent exposure during pregnancy in Finland. Am J Ind Med 1988; 14:1.

274. Wilkins-Haug L, Gabow PA. Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. Obstet Gynecol 1991; 7:504.
275. Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, et al. Toluene-embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. Pediatrics 1994; 93:216.
276. Hunter AG, Thompson D, Evans JA. Is there a fetal gasoline syndrome? Teratology 1979; 20:75.
277. Eskenazi B, Gaylord L, Bracken MB, Brown D. In utero exposure to organic solvents and human neurodevelopment. Dev Med Child Neurol 1988; 30:492.
278. Eskenazi B, Bracken MB, Holford TR, Crady J. Exposure to organic solvents and hypertensive disorders of pregnancy. Am J Ind Med 1988; 14:177.
279. Erramouspe J, Galvez R, Fischel DR. Newborn renal tubular acidosis associated with prenatal maternal toluene sniffing. J Psychoactive Drugs 1996; 28:201.
280. Tenenbein M, Casiro O, Seshia MM, et al. Neonatal withdrawal from maternal volatile substance abuse. Arch Dis Child 1996; 74: F204.
281. Evans EB, Balster RL. Inhaled 1,1,1-trichloroethane-produced physical dependence in mice: effects of drugs and vapors on withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264:726.
282. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. N Engl J Med 1992; 327:993.
282a. McMartin KI, Liau M, Kopecky E, et al. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiological studies. Am J Ind Med 1998; 34:288.
282b. Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. A prospective controlled study. JAMA 1999; 281:1106.
283. Hudak A, Rodics K, Stuber I, et al. The effects of toluene inhalation on pregnant CFY rats and their offspring. Orz Munka-Uzemegeszsegugui Intez Munkavedelm 1977; 23 (Suppl):25.
284. Jones HE, Balster RL. Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. Neurotoxicol Teratol 1997; 19:305.
285. Wilkins-Haug L. Teratogen update: toluene. Teratology 1997; 55:145.
286. Hudak A, Ungvary G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. Toxicology 1978; 11:53.
287. Nawrot PS, Staples RE. Embryofetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. Teratology 1979; 19:41A.
288. Gospe SM, Zhou SS. Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. Pediatr Res 2000; 47:362.
289. Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl, and their combination in Sprague-Dawley rats. Br J Anaesth 1987; 59:1291.
290. Hernandez-Avila CA, Ortega-Soto HA, Jasso A, et al. Treatment of inhalant-induced psychotic disorder with carbamazepine versus haloperidol. Psychiatr Serv 1998; 49:812.
291. Misra LK, Kofoed L, Fuller W. Treatment of inhalant abuse with risperidone. J Clin Psychiatry 1999; 60:620.
292. McSherry TM. Program experiences with the solvent abuser in Philadelphia. NIDA Res Monogr 1988; 85:106.

Chapitre 10

# Phencyclidine

*Amoeba, amp, bobbies, busy bee, cadillac, crystal joints, cyclones, devil's dust, DOA, dog, embalming fluid, goon, gorilla tab, haze, hog, hydro, illie, kapow, love boat, monkey dust, peace pill, pig killer, poudre d'ange, poussière d'ange, purple haze, rocket fuel, scuffle, soma surfer, superweed, tranquillisant pour cheval, tranquillisant pour éléphant, whack, window pane, wobble weed, worm, zombie*

Noms argotiques pour la phencyclidine

*Ce voyage de 22 minutes pour devenir l'intelligence située au cœur de l'univers reste l'expérience la plus puissante et cosmique de ma vie.*

Un utilisateur de kétamine

Les composés de la famille des arylcyclohexylamines, qui comprend la phencyclidine (1-(1-phenylcyclohexyl)pipéridine [PCP]) et la kétamine, ont des propriétés stimulantes, dépressives, hallucinogènes et analgésiques sur le système nerveux central (SNC) [figure 10.1][1]. Ils sont appelés *anesthésiques dissociatifs* car ils produisent chez le chat une dissociation de l'activité électroencéphalographique entre les aires thalamo-néo-corticales et les limbiques [1]. Lorsqu'ils sont anesthésiés par ces agents, les sujets ont tendance à garder les yeux ouverts et semblent « déconnectés » de leur environnement ; une analgésie profonde et une amnésie peuvent survenir sans perte de conscience, dans une sorte de catalepsie. Ces agents semblent donc appartenir à une catégorie distincte des autres drogues psychotomimétiques, y compris des hallucinogènes.

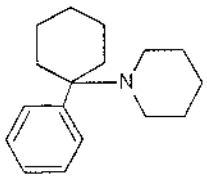



**Figure 10.1.** Phencyclidine.

## Pharmacologie et études chez l'animal

### Effets aigus

Chez la souris et le rat, la PCP engendre un comportement semblable à celui induit par l'amphétamine : à faibles doses, la locomotion augmente, et à des doses plus importantes, des mouvements stéréotypés apparaissent – balancements répétitifs de la tête, reniflement, marche à reculons et en cercle. Toutefois, à la différence de l'amphétamine, de fortes doses entraînent une ataxie marquée [1-4]. Chez le singe, des doses faibles produisent une ataxie légère et ont un effet calmant. Lorsque l'on augmente les doses, un nystagmus et une catalepsie sont observés : les yeux


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

restent ouverts et il n'y a pas de dépression respiratoire, mais l'animal est immobile et ne répond pas à son environnement. Les pigeons recevant de la PCP deviennent également cataleptiques.

## Systèmes de neurotransmetteurs

La PCP altère plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, y compris les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique et opioïde [5-9]. Toutefois, elle agit principalement sur les récepteurs au *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) et sur les récepteurs ζ.

Les récepteurs du glutamate, un acide aminé neurotransmetteur, sont classés selon leur caractère métabotropique ou ionotropique. Les récepteurs métabotropiques sont couplés aux protéines G et à des cascades de transduction des signaux. Les récepteurs ionotropiques transmettent leurs signaux en alternant la perméabilité de leur membrane aux ions $Na^+$ et $Ca^{2+}$. Selon leurs affinités pour certains ligands, les récepteurs ionotropiques sont classés comme récepteurs au NMDA, récepteurs à l'α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazol proprionate (AMPA) et récepteurs au kaïnate. Les récepteurs à l'AMPA et au kaïnate permettent principalement le passage des ions monovalents. Les récepteurs au NMDA laissent passer les ions $Na^+$ et $Ca^{2+}$. Pour transmettre un signal, les récepteurs NMDA ont besoin de la présence non seulement du glutamate, mais également d'un co-agoniste, la glycine, placés chacun au niveau de son site de reconnaissance. La transmission des signaux se fait également sur un mode voltage-dépendant ; un stimulus dépolarisant (en provenance des récepteurs à l'AMPA/au kaïnate) doit être suffisant pour retirer le $Mg^{2+}$ du canal ionique et ainsi permettre le passage du $Ca^{2+}$. Les récepteurs au NMDA contiennent des sites modulateurs supplémentaires pour le zinc (qui inhibe l'ouverture du canal ionique), les polyamines (qui stimulent l'ouverture du canal ionique) et, à l'intérieur du canal ionique, pour la PCP et d'autres arylcyclohexylamines. Le site de liaison de la PCP – appelé « récepteur à la PCP » – dans le canal ionique dépend de l'utilisation du canal : c'est-à-dire que l'accès au récepteur nécessite que le canal soit ouvert. La PCP bloque alors le flux d'ions, par des modifications de la conformation du canal ou en l'obstruant. La PCP inhibe les agonistes du NMDA de façon non compétitive, c'est-à-dire quelle que soit la concentration des ligands agonistes. Les autres drogues qui se lient au récepteur à la PCP sont la dizocilpine (MK-801) et la kétamine, ainsi que ce que l'on appelle les opiacés ζ (exemple : la cyclazocine et la nor-metrazocine), les « morphiniens » (exemple : le dextrométhorphane et le dextrorphane) et les 1-amino-admantanes (exemple : l'amantadine et la mémantadine) [10] (les antagonistes compétitifs, qui agissent au niveau du récepteur au NMDA lui-même, incluent le 2-amino-5-phosphonopentanoate [AP5] et le 2-amino-7-phosphonoheptanoate [AP7]). Dans le cerveau, les récepteurs au NMDA sont particulièrement nombreux dans l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, le noyau caudé, le cortex entorhinal et les couches I et II du cortex somesthésique et moteur [3,11-13].

Les effets de la PCP, comme celui des psychostimulants, dépendent en très grande partie de la DARPP-32 (phosphoprotéine 32 régulée par la dopamine et l'adénosine 3',5'-monophosphate [AMPc] ; voir le chapitre 2). La PCP module la phosphorylation de la DARPP par le biais d'actions distinctes au sein des systèmes glutamatergiques [13a].

La PCP se lie aussi aux récepteurs dits ζ, considérés initialement comme un sous-type de récepteurs opioïdes [14]. Parmi les ligands des récepteurs ζ se trouvent notamment les opiacés mixtes agonistes-antagonistes de la classe du benzomorphane, comme la cyclazocine et la pentazocine, dont les effets psychotomimétiques ne sont pas bloqués par la naloxone. Les sites de liaison ζ sont les plus denses dans l'hippocampe, l'hypothalamus, le système limbique du télencéphale, le mésencéphale, le cervelet et le tronc cérébral. La PCP a une affinité beaucoup plus grande pour les récepteurs à la PCP que pour les récepteurs ζ, et des agents différents ont divers niveaux d'affinité pour ces deux types de récepteurs. La dizocilpine, qui a une forte affinité pour les récepteurs à la PCP, ne se lie pratiquement jamais aux récepteurs ζ [15].

Le rôle des récepteurs ζ reste inconnu, et la diversité des agents auxquels ils se lient implique l'existence de sous-types de ces récepteurs [14,16]. On ignore également dans quelle mesure les effets comportementaux de la PCP sont médiés par les récepteurs ζ ou les récepteurs de la PCP. Chez l'animal, il est plus facile de corréler les effets biologiques et comportementaux à la liaison aux récepteurs à la PCP qu'aux récepteurs ζ [17,18], et chez des sujets volontaires, le pouvoir analgésique des analogues de la PCP est corrélé de la même façon à l'affinité pour les récepteurs à la PCP [19]. La dizocilpine, qui se lie aux récepteurs à la PCP mais pas aux récepteurs ζ, entraîne le même comportement que celui induit par la PCP chez le rat, le pigeon et le singe [20], bien qu'elle ne soit pas psychotomimétique chez l'être humain (voir plus bas) [21,22]. Chez l'animal, les antagonistes compétitifs du NMDA AP5 et AP7 produisent également un comportement de type PCP [2].

La PCP stimule l'activité de la tyrosine hydroxylase striatale, inhibe la recapture de la dopamine et facilité la libération de dopamine [23]. Les lésions du noyau accumbens (Acc) causées par la 6-hydroxydopamine bloquent l'activité motrice induite par la PCP, et cette dernière augmente puis diminue la fréquence de décharge neuronale dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) [24]. Le mécanisme d'action de la PCP sur la neurotransmission dopaminergique n'a pas encore été entièrement déterminé. La libération de dopamine dans le cortex préfrontal induite par les antagonistes du récepteur au NMDA semble survenir suite à l'*augmentation* de la libération de glutamate et l'activation des récepteurs à l'AMPA et au kaïnate sur les terminaisons nerveuses dopaminergiques [25]. Bien que les arylcyclohexylamines soient des antagonistes du récepteur au NMDA, ils augmentent la libération du glutamate, qui peut ensuite activer les récepteurs non NMDA [26]. La libération de dopamine dans le cortex préfrontal ainsi que le déficit des tâches cognitives dépendant du cortex préfrontal induits par la kétamine ont été bloqués par les antagonistes des récepteurs AMPA/kaïnate. Un effet similaire a été observé avec un agoniste du récepteur métabotropique du glutamate du groupe II, qui a bloqué le flux cortical de glutamate induit par la PCP et a atténué les effets perturbants de la PCP sur la mémoire de travail, la stéréotypie et la locomotion. Au cours de cette expérience, une inversion comportementale s'est produite alors même que l'hyperactivité dopaminergique persistait, indiquant que des voies non dopaminergiques avaient été sollicitées [27].

Les antagonistes du NMDA agissent également sur la neurotransmission sérotoninergique. Le NMDA inhibe l'activité neuronale dans les noyaux du raphé du tronc cérébral, et la PCP augmente le flux sérotoninergique sortant du cortex préfrontal médian et de l'hippocampe. Un agoniste du récepteur 5-$HT_{2A}$ a réduit l'activité locomotrice et d'autres comportements induits par les antagonistes du NMDA [4,28].

Chez le singe, le chat et le rat, la PCP et d'autres agents apparentés altèrent l'apprentissage à des doses trop faibles pour entraîner des troubles moteurs plus globaux [29]. Un tel effet pourrait être lié à l'inhibition de la potentialisation à long terme dépendant du récepteur au NMDA dans l'hippocampe [12].

Dans des études de discrimination des drogues, la dizocilpine et la kétamine se substituent à la PCP [30]. Toutefois, la substitution n'est pas toujours parfaite et les antagonistes compétitifs du NMDA se substituent de façon encore moins cohérente à la PCP, indiquant que l'antagonisme au NMDA en lui-même ne peut seul expliquer la distinction de la PCP [31,32]. La substitution de la PCP par des ligands ζ puissants est elle aussi imparfaite ; des animaux entraînés à distinguer la pentazocine généralisent totalement au *N*-allynoramétazocine (NANM), un agoniste du récepteur ζ, mais seulement en partie à la PCP [33], et, bien que l'halopéridol bloque la discrimination du NANM, les animaux entraînés à distinguer le NANM ne généralisent pas au puissant agoniste ζ qu'est la (+)-3-(3-hydroxyphényl)-*N*-(1-propyl)pipéridine (3-PPP) [34]. Les animaux entraînés à identifier la PCP ne généralisent pas aux drogues dopaminergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, GABAergiques ou opiacées [3,24]. À partir de la PCP, de la dizocilpine et de la kétamine, les animaux généralisent à l'étha-

nol (qui antagonise également la neurotransmission glutamatergique au niveau des récepteurs au NMDA ; voir le chapitre 2) [35].

## Renforcement, tolérance, dépendance

Le rat, le chien, le singe et le babouin s'autoadministrent la PCP, la kétamine et d'autres ligands du récepteur à la PCP [1,36-39]. Dans des études au cours desquelles les administrations étaient très espacées, les singes ont répondu jusqu'à 157 fois par minute pendant 1 h pour recevoir une seule dose [40]. La kétamine est moins renforçante [39], et aucune des deux substances n'est aussi renforçante que la cocaïne [41]. Les propriétés renforçantes de la dizocilpine sont complexes : elle est autoadministrée par les singes qui se sont récemment autoadministrés la PCP ou la kétamine, mais à la différence de la PCP, elle n'est pas autoadministrée par les singes s'étant récemment autoadministré de la cocaïne [42]. La dizocilpine facilite l'autostimulation intracrânienne [43], et les ligands du récepteur à la PCP – mais pas les ligands des récepteurs ζ – augmentent la réponse de type punition (recherche d'une récompense face à un stimulus aversif) [44]. Les antagonistes compétitifs du NMDA sont administrés de façon beaucoup plus prévisible par les animaux [29].

Les animaux développent une tolérance à certains effets comportementaux de la PCP, mais pas à tous, par exemple l'incoordination motrice ; l'activité locomotrice, en revanche, augmente par une administration répétée de la drogue, et cette réponse sensibilisée persiste jusqu'à 60 j après l'administration [4,24]. Comme avec de nombreuses autres drogues addictives – telles que l'amphétamine, la cocaïne, le tétrahydrocannabinol, la caféine et la nicotine –, les signes de la dépendance physique sont difficilement décelables [45,46]. Des rats ayant reçu de la PCP pendant 7 jours ont développé une tolérance double et lorsque les administrations ont cessé brusquement, ils ont présenté une horripilation, une augmentation de la sensibilité aux crises convulsives audiogènes, une perte de poids passagère et une diminution de l'activité exploratoire ainsi que de la capacité à utiliser une roue [47]. Des singes qui reçoivent des doses importantes de PCP quotidiennement pendant plusieurs semaines ont développé un syndrome de sevrage composé de tremblements, de diarrhées, d'hyperactivité motrice et oculomotrice, de bruxisme, de priapisme et, pour certains, de convulsions. L'administration de naloxone n'a pas déclenché ces signes, ce qui semble impliquer que des concentrations sanguines supérieures à ce qui peut être réalisé à long terme chez l'être humain sont nécessaires [45,48]. Des singes et des rats en sevrage après l'administration de doses plus réduites ont présenté une perturbation du maintien des tâches opérantes par la nourriture sans autres anomalies comportementales [49]. Chez le rat, la buspirone, un antagoniste du récepteur 5-$HT_{1A}$, a bloqué les signes du sevrage à la PCP [23].

## Propriétés antiépileptiques

Les antagonistes compétitifs et non compétitifs des récepteurs au NMDA sont antiépileptiques. Chez les modèles animaux de crises convulsives focales, la PCP, la kétamine et la dizocilpine ne modifient pas l'activité épileptiforme en période interictale mais empêchent la généralisation ainsi que l'apparition de crises convulsives à embrasement électrique et comportemental. Ils sont inefficaces chez les modèles d'épilepsie de type petit mal, peut-être en raison de la désinhibition des circuits inhibiteurs impliqués dans le contrôle des crises convulsives généralisées primaires du fait du blocage de la neurotransmission glutamatergique dans le tronc cérébral [10]. À fortes doses, les inhibiteurs du récepteur au NMDA produisent des décharges corticales épileptiformes.

## Propriétés neuroprotectrices

Les antagonistes compétitifs et non compétitifs des récepteurs au NMDA jouent également un rôle neuroprotecteur chez les modèles animaux d'ischémie cérébrale focale ou globale. Pour être efficaces, ils doivent être administrés dans les 1 à 2 h qui suivent l'attaque. Ils enrayent également la rigidité et l'akinésie chez les modèles animaux du parkinsonisme [10,50].

### Propriétés analgésiques

Les inhibiteurs des récepteurs au NMDA sont de puissants analgésiques et ils potentialisent l'analgésie induite par les opiacés μ [10]. L'analgésie engendrée par les inhibiteurs des récepteurs au NMDA n'est pas annulée par la naloxone, un antagoniste des opiacés μ. Elle est cependant inhibée par la méthysergide, un antagoniste de la sérotonine [51].

### Lésions neuronales

Chez le rat, les inhibiteurs compétitifs et non compétitifs des récepteurs au NMDA causent une vacuolisation intracytoplasmique dans les neurones du cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial, en fonction de la dose et du temps [10]. Deux heures après avoir reçu des doses uniques de PCP, de dizocilpine, de 1-[1-(2-thiényl)cyclohexyl] pipéridine (TCP) ou de kétamine, des rats présentaient une vacuolisation intracytoplasmique dans les neurones de ces mêmes régions. Au bout de 24 h, cette réaction a fini par prendre fin et l'administration répétée de faibles doses n'a pas eu d'effet cumulatif [52]. Néanmoins, des doses plus élevées ont entraîné une nécrose neuronale définitive [53,54]. D'autres rapports mentionnent des lésions dans les aires olfactives et dans l'hippocampe [55]. Ces changements sont survenus avec un ordre de puissance qui suivait l'affinité de la liaison aux récepteurs à la PCP : dizocilpine > PCP > TCP > kétamine. L'AP5, un inhibiteur compétitif du récepteur au NMDA, s'est également montré neurotoxique. On ignore en partie le mécanisme par lequel les lésions apparaissent. Les dommages induits par la PCP sont potentialisés par un prétraitement à la pilocarpine, un agoniste cholinergique, et atténués par la coadministration de scopolamine. L'halopéridol et la clozapine ont aussi un rôle protecteur. Le diazépam offre une protection partielle tandis que la protection garantie par les barbituriques est totale. L'anesthésique non barbiturique halothane n'est pas protecteur [56]. On pense que le mécanisme responsable de la survenue des lésions serait un blocage des récepteurs excitateurs sur les neurones GABAergiques inhibiteurs par les antagonistes du récepteur au NMDA au niveau du thalamus. La diminution de l'inhibition GABAergique des neurones glutamatergiques qui projettent dans le cortex cérébral entraîne une excitotoxicité par le biais des récepteurs à l'AMPA ou au kaïnate non inhibés. Les inhibiteurs des récepteurs à l'AMPA ou au kaïnate jouent un rôle protecteur contre les blessures. Les barbituriques pourraient empêcher les blessures en augmentant l'inhibition GABAergique dans le thalamus et le cortex. L'halopéridol et la clozapine pourraient jouer un rôle protecteur en inhibant les effets inhibiteurs de la dopamine sur les neurones GABAergiques [25].

### Ligands endogènes

La présence de sites de liaison de la PCP a conduit à rechercher l'existence de ligands endogènes de la PCP. Un peptide isolé dans le cerveau du porc et appelé « α-endopsychosine » s'est avéré inhiber la liaison au PCP mais pas à l'halopéridol ; sa répartition était similaire à celle des récepteurs à la PCP, et sa concentration la plus importante se trouvait dans l'hippocampe [57]. Le *N*-acétyl-aspartyl-glutamate est un autre inhibiteur endogène du récepteur au NMDA ; il pourrait avoir pour rôle physiologique de protéger les neurones des lésions excitotoxiques [58]. L'existence d'un ligand endogène du récepteur ζ (la « β-endopsychosine ») a également été signalée [2].

## Contexte historique et épidémiologie

### Phencyclidine et analogues

La PCP a été élaborée comme agent anesthésique dans les années cinquante (Sernyl®), mais en raison du delirium et de la psychose postopératoires qu'elle entraînait, son utilisation a été interdite chez l'être humain (l'usage vétérinaire est resté permis : Sernylan®) [59]. C'est dans les années soixante, en Californie, que la PCP a été utilisée pour la première fois à des fins toxicomaniaques et qu'elle a acquis le surnom *P*ea*C*e *P*ill [60]. Dès le milieu des années soixante-dix, peut-être en raison de la difficulté à se procurer de l'héroïne, son utilisation s'est répandue à l'ensemble du terri-

toire des États-Unis [61]. Le Sernylan® a été retiré du marché en 1978 et il est aujourd'hui inscrit à l'annexe II du Controlled Substance Act.

La PCP est facile à fabriquer pour les chimistes amateurs, et en 1979, 15 % des Américains âgés entre 18 et 25 ans, 4 % des enfants âgés entre 12 et 17 ans et 13 % des élèves en classe de terminale avaient goûté au moins une fois au produit [62]. Dans les années quatre-vingt, l'utilisation de la PCP a diminué chez les lycéens, peut-être à cause de sa mauvaise réputation et de la disponibilité croissante de la cocaïne. Dans une enquête réalisée en 1987 auprès d'adolescents des classes moyenne et moyenne supérieure qui suivaient un programme de désintoxication, 56 % avaient essayé la PCP, 16 % la consommaient plusieurs fois par semaine et pour 8 % d'entre eux, la PCP était la drogue avec laquelle ils avaient connu la « meilleure expérience » [63]. Dans une enquête datant de 1988 et portant sur 74 adolescents consommateurs de cannabis, de la PCP a été retrouvée dans 24 % des prélèvements urinaires et il semblerait que la plupart des adolescents interrogés l'avaient consommée sans le savoir [64]. Toutefois, en 1999, seuls 3,4 % des lycéens en terminale et 2,3 % des jeunes adultes ont déclaré une utilisation à long terme de PCP [65].

Des rapports publiés par le réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network) reflètent de grandes différences de consommation de la PCP au sein des 24 zones urbaines couvertes par le réseau [65]. En 1987, dans la capitale fédérale américaine Washington, 4235 patients ont été amenés aux urgences pour des problèmes liés à la PCP, et 103 d'entre eux sont décédés – un chiffre qui représente 41 % des décès liés à la PCP comptabilisés dans tous les États-Unis cette année-là. La ville de Los Angeles est arrivée seconde, mais de loin, avec 1589 visites aux urgences ; à New York, ce chiffre n'était que de 523. En 1976–1977, 51 % des visites aux urgences concernaient des adolescents et 24 % des utilisateurs étaient noirs. En 1987, seuls 15 % étaient des adolescents et 60 % étaient noirs. En 2003, une remontée soudaine de la consommation a été observée dans deux villes de l'État du Connecticut, Hartford et New Haven, ainsi que dans le milieu des boîtes de nuit à New York [65a].

La PCP peut être mangée, sniffée ou injectée ; il est également arrivé qu'elle soit consommée par le rectum ou dissoute dans des gouttes pour les yeux. La plupart du temps, elle est fumée, mélangée à du tabac, du persil ou du cannabis, et elle remplace ou est souvent mélangée à ce qui est vendu comme étant du LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), de la mescaline, du cannabis, de l'amphétamine ou d'autres drogues [61]. Dans la rue, elle est vendue sous forme de poudre, de gélules, de comprimés et d'« herbes mélangées » contenant de la menthe, de l'origan, du persil ou, pour des effets hallucinogènes additionnels, de l'herbe à chat [60,66,67].

Un certain nombre d'analogues de la PCP ont fait leur apparition dans la rue, notamment le phénylcyclohexylpyrrolidine (PHP), le phénylcyclohexyléthylamine (PCE), le pipéridinecyclohexanecarbonitrile (PCC) et le TCP [60,68-72].

## Kétamine

La kétamine, un produit inventé dans les années soixante, a très rapidement rejoint la scène psychédélique *underground* sous le nom de « rockmese » (aux États-Unis) [73]. Agissant moins longtemps et étant moins toxique que la PCP, elle a été approuvée par l'agence américaine FDA (Food and Drug Administration) en 1970. Vendue sous le nom de spécialité Ketalar® (et Ketaset® pour usage vétérinaire), cette substance est inscrite à l'annexe III du Controlled Substance Act. Sa consommation à des fins récréatives a principalement débuté chez les adeptes du mouvement New Age et les membres des professions paramédicales et médicales, mais dès 1980, la kétamine était un composant incontournable de la culture « rave », souvent associée à d'autres stimulants. Les consommateurs la considéraient comme une drogue psychédélique (« qui révèle l'esprit » ; voir le chapitre 8) en raison de son aptitude supposée à augmenter l'empathie et l'intuition, à raviver les souvenirs anciens et à permettre d'atteindre l'extase religieuse. Elle est également utilisée

comme drogue du viol prémédité [73,74]. La kétamine – *green*, *jet*, « K », *superacid*, *supergrass* (lorsqu'elle est associée au cannabis) – est vendue sous forme de gélules, de comprimés, de cristaux, de poudre ou en solution, et elle est consommée par voie intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou bien encore fumée [67,75-76a].

### Dextrométhorphane

Il existe de nombreux sirops contre la toux contenant du dextrométhorphane ; pas moins de 140 au minimum sont vendus sans ordonnance. Comme la morphine, le dextrométhorphane et le dextrorphane, son métabolite actif, déprime le centre de la toux du bulbe rachidien mais, contrairement à la morphine, ils ne provoquent pas de dépression respiratoire. En fait, le dextrométhorphane et le dextrorphane, comme la PCP, agissent principalement en bloquant les récepteurs au NMDA et en se liant aux récepteurs ζ. Ils bloquent également la recapture de la sérotonine. L'abus de dextrométhorphane chez les adolescents et les jeunes adultes est un fait avéré [77-79]. Dans la rue, on l'appelle « DM », « DKM », « DMX », *skittles*, « vitamine D », « Dex », *tussin* ou *robo*. Le sirop contre la toux Coricidin® HBP Cough and Cold est connu sous le nom de « C-C-C » ou « triple C ». Les doses consommées sont parfois supérieures à 100 fois la dose recommandée. Le dextrométhorphane fait souvent des apparitions au cours des « raves », où il peut être associé à la méthylène-dioxy-méthamphétamine (« ecstasy »). Les effets psychiques du dextrométhorphane dépendent de sa conversion enzymatique en dextrorphane ; les « mauvais métaboliseurs » sont relativement protégés contre les effets psychotomimétiques de cette drogue.

### Modes d'utilisation

La plupart des consommateurs de PCP ont une utilisation hebdomadaire, souvent de groupe, mais certains entrent dans des « séries » de 2 ou 3 j rappelant le phénomène constaté avec l'amphétamine. Une cigarette contenant de la PCP délivre 1 à 100 mg ; les utilisateurs chroniques peuvent consommer jusqu'à 1 g par jour. Pratiquement tous les consommateurs de PCP prennent également d'autres drogues, en particulier le cannabis (*whack*, *whacky weed*), l'éthanol, l'amphétamine et des hallucinogènes [60]. La PCP est parfois fumée avec l'alcaloïde de la cocaïne (*space-base*) [80]. Le cannabis trempé dans du liquide d'embaumement, à la mode des années quatre-vingt-dix (voir le chapitre 7), contenait souvent de la PCP [81].

## Effets aigus

### Phencyclidine

Les effets de la PCP sont très variables, et toutes les tentatives pour distinguer les symptômes et les signes selon la dose ont eu tendance à être trop simplistes (tableau 10.1) [67,82-85]. En général, à faibles doses (1–5 mg), la PCP provoque l'euphorie ou la dysphorie, la labilité émotionnelle, une impression de ralentissement du temps et une sensation d'engourdissement. Les états subjectifs recherchés sont l'élévation de l'humeur, une sensibilité accrue aux stimuli, une meilleure sociabilité, la relaxation et des « hallucinations », bien qu'à la différence du LSD, la PCP soit plus susceptible de produire des distorsions sensorielles et une modification de l'image corporelle qu'une véritable hallucination visuelle. À des doses tout aussi faibles, certains sujets manifestent de l'anxiété, une hyperirritabilité, une paranoïa, une désorientation, une confusion et une amnésie. À partir de 5 à 15 mg, la confusion et l'agitation, un comportement bizarre (pour lequel survient souvent une amnésie), une distorsion de l'image corporelle, des synesthésies, une diminution des perceptions sensorielles et une analgésie sont observés. Des doses encore plus élevées entraînent la psychose vraie ressemblant à une catatonie stuporeuse ou excitée, ou une schizophrénie paranoïde avec des hallucinations de persécution auditives. Le tracé électroencéphalographique est ralenti et présente parfois des pointes-ondes paroxystiques [86].

### Kétamine

Les effets de la kétamine, qui est moins toxique que la PCP, sont souvent décrits en des

**Tableau 10.1.** Intoxication par la phencyclidine : ordre approximatif d'apparition des symptômes en fonction de l'augmentation de la dose

| |
|---|
| Relaxation, euphorie |
| Anxiété, labilité émotionnelle, dysphorie, paranoïa |
| Ralentissement subjectif du temps |
| Diminution des perceptions sensorielles |
| Modification de l'image corporelle, illusions sensorielles |
| Amnésie |
| Agitation, comportement étrange ou violent |
| Analgésie |
| Synesthésies |
| Nystagmus |
| Myosis |
| Tachycardie, hypertension |
| Hyperpnée |
| Fièvre |
| Hypersalivation, sudation |
| Dysarthrie, ataxie, vertiges |
| Psychose : paranoïde ou catatonique |
| Hallucinations |
| Dystonie, opisthotonos |
| Myoclonie |
| Rhabdomyolyse |
| Crises convulsives |
| Stupeur ou coma avec regard fixe et vide |
| Corps en extension |
| Dépression respiratoire |
| Hypotension |

termes psychédéliques – l'impression de fusionner avec une autre personne ou un groupe, ou de devenir un animal, une plante ou de la matière inanimée. « La conscience semble s'étendre et inclure l'univers tout entier » [73]. Des OBE et NDE (expériences de sortie de corps et de mort imminente) sont également rapportées, comme le sont les états d'émotion pure dénuée de pensée et une perte totale de conscience du temps qui passe. Dans une étude à double insu, contrôlée contre placebo, portant sur des sujets volontaires, la kétamine a entraîné des effets psychédéliques liés à la dose, y compris des effets d'irréalité, de modification au passage du temps, des changements de la taille, de la profondeur ou de la forme des objets environnants, de la difficulté à contrôler ses pensées, des modifications de l'intensité des sons et une impression de « high ». Des états d'anxiété et de suspicion ont été décrits, mais dans une moindre mesure. Néanmoins, des doses très élevées de kétamine peuvent provoquer la psychose ou le délire [87].

## Surdosage

La toxicité de la PCP et des drogues apparentées peut provoquer une hypertension, une tachycardie, de la fièvre, une hyperpnée, des bouffées congestives, une sudation, un myosis (rarement une mydriase), une hypersalivation, des vertiges, une ataxie, des grimaces, une choréoathétose, un torticolis, une torsion du bassin, une myoclonie et des bouffées de nystagmus horizontal, vertical ou rotatoire [88]. À doses anesthésiques (1 mg/kg ou plus), la PCP provoque des crises convulsives (y compris un état de mal épileptique), un coma en extension avec les yeux ouverts et le regard fixe, une dépression respiratoire et une hypotension [89-92]. Une fièvre de 42,2 °C a déjà été enregistrée, se déclarant parfois plusieurs heures après l'admission [93] ; l'hyperthermie maligne entraîne la nécrose hépatique [93]. La myoglobinurie, sans doute à cause d'une suractivité musculaire, peut entraîner une insuffisance rénale [68,78,79], et peuvent survenir une hyperkaliémie et une acidose métabolique [79,94-97]. La néphropathie urique est également observée [98]. Des crampes abdominales et une hématémèse ont été attribuées à des contaminants. Le décès peut survenir directement à cause du surdosage, mais il est plus fréquemment le résultat d'actes violents, y compris des homicides, des suicides ou des accidents [48, 89-91,99-103]. Une caractéristique spécifique des inhibiteurs des récepteurs NMDA est l'automutilation sans douleur [101]. Pendant la phase de rétablissement, qui peut prendre plusieurs jours, tout stimulus peut être à l'origine d'une agitation ou d'un comportement psychotique. Le nystagmus dure souvent plus longtemps que les anomalies comportementales.

Les nourrissons et les enfants en bas âge intoxiqués par la PCP sont moins susceptibles que les adultes de manifester une agitation ou

de l'agressivité, mais ils ont plus de risques de souffrir de choréoathétose ou de crises convulsives [88]. Un rapport basé sur l'étude de 7 patients appartenant à cette tranche d'âge décrit une diminution de la réponse aux stimuli tactiles et verbaux ainsi qu'une « stupeur associée à un regard vide et sans expression ». Un nystagmus n'était présent que pour 57 % d'entre eux [104]. Des enfants en bas âge ont été intoxiqués à la PCP après une ingestion accidentelle, l'inhalation de fumée dans une automobile ou suite à une exposition délibérée par un aîné ou une garde d'enfants [105].

La demi-vie biologique de la PCP est d'environ 21 h pour la plupart des gens, mais elle peut durer de 11 à 51 h. À peu près 10 % du produit est excrété tel quel et le reste est converti dans le foie en métabolites hydroxyle et glucuronide. L'acidification de l'urine augmente l'excrétion rénale. Les concentrations dans le liquide céphalorachidien correspondent à plusieurs fois les taux sanguins, et ce « piégeage » de la drogue par le SNC explique sa longue durée d'action et les tests toxicologiques sanguins et urinaires positifs pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, chez les utilisateurs chroniques [88,106]. En fait, après des surdosages massifs, les taux sanguins peuvent continuer à augmenter durant plusieurs jours [107]. Les analyses toxicologiques urinaires peuvent être faussement positives pour la PCP chez des personnes prenant de la kétamine ou du dextrométhorphane [108,109]. À l'inverse, le dépistage peut être négatif chez des consommateurs de produits apparentés illicites comme le PHP [88].

## Traitement du surdosage

Le traitement de l'intoxication à la PCP commence par l'installation du patient dans un environnement calme (tableau 10.2). Des délires ou une psychose peuvent être présents dès le début ou apparaître lorsque le patient sort du coma. Dans une telle configuration, « accompagner le patient en lui parlant calmement » est inefficace et peut même aggraver les symptômes. Les patients violents doivent être maintenus fermement – l'automutilation est la cause la plus fréquente de morbimortalité [88].

**Tableau 10.2.** Traitement de l'intoxication à la phencyclidine

| |
|---|
| Environnement calme ; ne pas tenter d'« accompagner le patient en lui parlant calmement » |
| Contentions sûres pour les patients violents |
| Charbon activé (1 g/kg toutes les 2–4 h) |
| Diurèse forcée ; ne pas acidifier l'urine |
| Aspiration trachéale |
| Refroidir le patient |
| Antihypertenseurs |
| Anticonvulsivants |
| Administration de diazépam par voie intraveineuse ou de lorazépam par voie intramusculaire, titrés |
| Envisager l'halopéridol, 2–5 mg, pour la psychose vraie |
| Surveiller de près l'état cardiorespiratoire, l'équilibre hydroélectrolytique et la fonction rénale (myoglobinurie) |

En raison de la recirculation gastro-intestinale, la mise en place d'une sonde gastrique en aspiration continue peut permettre de réduire la demi-vie de la PCP, mais cela est difficilement envisageable chez les patients délirants, et les modifications des fluides et des électrolytes doivent alors être surveillées de près [110,111]. Des doses répétées de charbon actif (1 g/kg toutes les 2 ou 4 h) et une diurèse forcée au furosémide accélèrent les clairances rénale et non rénale. L'acidification de l'urine, recommandée par certains auteurs [112], est inutile ou dangereuse. Étant donné que seuls 10 % de la PCP sont excrétés tels quels par les reins, l'augmentation de la clairance de la drogue est insignifiante d'un point de vue clinique, et la présence fréquente d'une myoglobinurie pose les bases d'une insuffisance rénale [88]. En raison du grand volume de distribution, de la forte liaison aux protéines et de la liposolubilité de la PCP, le bénéfice d'une hémoperfusion ou d'une hémodialyse est limité [88].

L'hypersalivation nécessite une aspiration fréquente, et l'utilisation de couvertures refroidissantes et de bains d'eau glacée, d'un traitement antihypertenseur ou d'une assistance ventilatoire peut s'avérer nécessaire [91,110,113]. En cas de fièvre extrêmement élevée, il peut être utile de procéder à un lavage gastrique ou à un lavement rectal à l'eau glacée, ou encore de provoquer la paralysie de l'estomac ou du rectum au moyen du pancuronium [93]. Les crises convulsives, qui sont plutôt rares, peuvent être traitées au diazépam ou à la phénytoïne. L'agitation est traitée de façon appropriée par une administration parentérale de benzodiazépines à des doses titrées toutes les 5 à 10 min. Contrairement au diazépam, le lorazépam est bien absorbé par voie intramusculaire. Il est conseillé d'éviter les neuroleptiques. Les phénothiazines et l'halopéridol sont épileptogènes et risquent de potentialiser l'hypotension, d'aggraver la dystonie ou d'entraîner un syndrome neuroleptique malin avec une exacerbation de la myoglobinurie. Les effets anticholinergiques des phénothiazines peuvent aggraver une psychose ou un delirium [83].

Le vérapamil a parfois été recommandé sur des bases empiriques pour l'intoxication à la PCP [114,115]. Cependant, chez le rat, le vérapamil, la nimodipine et le diltiazem potentialisent les effets comportementaux de la PCP [116,117].

La durée d'action de la PCP est liée à la dose et les symptômes sont aggravés par l'utilisation simultanée d'autres drogues, notamment de l'éthanol ou du cannabis [118]. Chez certains patients, une psychose nécessitant l'administration de neuroleptiques (ou résistante aux neuroleptiques) peut durer plusieurs semaines [119].

## Tolérance et sevrage

Chez l'être humain, les effets de la PCP entraînent une tolérance [39]. Bien qu'une appétence survienne lors de l'abstinence, les symptômes du sevrage se limitent généralement à de la nervosité, des « sueurs froides », des indigestions et des trémulations [48,84]. Sur 37 hommes adultes ayant consommé de la PCP au moins une fois par semaine (38 % quotidiennement) pendant 7 ans en moyenne, aucun n'a manifesté de symptômes de sevrage lors de l'abstinence [120]. Toutefois, seuls 11 % sont restés abstinents pendant 1 an, ce qui concorde avec les études chez l'animal montrant que la PCP est renforçante. La dépendance physique – appétence – est également bien connue des consommateurs de kétamine, qui prennent souvent la drogue sur un mode qui ressemble aux « périodes » de prise de cocaïne [105].

Les signes du sevrage sont fréquemment observés chez des nouveau-nés exposés in utero à la PCP. Une irritabilité, une agitation, une faiblesse du cri, une hypertonicité, des vomissements et des diarrhées surviennent dans les 24 h qui suivent l'administration et peuvent être traités par les benzodiazépines, les barbituriques ou l'élixir parégorique [121].

## Phencyclidine et schizophrénie

Une attention considérable s'est portée sur la ressemblance entre la psychose induite par la PCP et la schizophrénie. Les approches classiques de la schizophrénie distinguent les symptômes selon qu'ils sont « positifs » (paranoïa, hostilité, agitation, délires et hallucinations) ou « négatifs » (alogie, émoussement affectif, déficit de l'attention, anhédonie, asociabilité, avolition et apathie). Certains investigateurs classent les symptômes schizophréniques dans trois groupes indépendants les uns des autres : la distorsion de la réalité (hallucinations, délires), la pauvreté psychomotrice (émoussement affectif, mise en retrait social) et la désorganisation (affect inapproprié, troubles de la pensée) [122]. D'autres chercheurs classent les symptômes selon qu'ils sont positifs, négatifs ou cognitifs ; ces derniers incluent les anomalies de l'attention, de la mémoire de travail et du fonctionnement exécutif [123]. Quel que soit le système adopté, il est généralement admis que les psychostimulants, comme l'amphétamine, n'induisent que des symptômes positifs chez les utilisateurs par ailleurs sains et ont tendance à accentuer uniquement les symptômes

positifs chez les sujets schizophrènes. La PCP, en revanche, peut induire un syndrome schizophrénique complet chez les consommateurs sains et exacerber l'ensemble des symptômes des sujets schizophrènes [122,124]. Des volontaires recevant des doses subanesthésiques de PCP (entre 0,05 et 0,1 mg/kg en intraveineuse) manifestent du négativisme, un sevrage et de l'autisme, et certains présentent une attitude catatonique, des réponses concrètes ou étranges à l'interprétation des proverbes ou aux tests projectifs, et un appauvrissement de la parole et de la pensée. Les tests neuropsychologiques révèlent un déficit de l'attention, des perceptions et de la pensée symbolique, semblable à ce que l'on rencontre chez les schizophrènes. Ces derniers ont souvent des seuils élevés de perception de la douleur, ce qui est une particularité étonnante de l'intoxication par la PCP. En outre, les anomalies du SNC retrouvées chez les schizophrènes – diminution du métabolisme du lobe frontal et déficit des potentiels évoqués associés aux événements – sont induites par la PCP mais pas par l'amphétamine [52,125-127]. Une augmentation de la liaison du TCP radiomarqué, un ligand du récepteur à la PCP, a été observée dans le cerveau de sujets schizophrènes [128].

L'halopéridol, un antagoniste du récepteur $D_2$ de la dopamine, atténue les symptômes positifs, mais pas les symptômes négatifs, dans les psychoses liées à la schizophrénie ou à la PCP. L'antipsychotique atypique clozapine atténue les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, y compris lorsqu'ils ont été induits par la kétamine [129]. Chez les rongeurs, l'administration chronique de PCP diminue la neurotransmission dopaminergique dans le cortex préfrontal et l'augmente dans les voies mésolimbiques sous-corticales [130,131]. Cette caractéristique est également rencontrée dans la schizophrénie, et il a été suggéré qu'un « état hypodopaminergique » préfrontal sous-tendrait le trouble cognitif et les symptômes négatifs, tandis qu'un « état hyperdopaminergique » mésolimbique sous-tendrait les symptômes positifs [123].

Ces observations sont à l'origine d'une « hypothèse de schizophrénie induite par un hypofonctionnement du récepteur au NMDA » [4,132-134], et des modèles animaux présumés de schizophrénie ont été mis au point en utilisant de la PCP et d'autres antagonistes des récepteurs au NMDA [135-139]. Dans ces modèles, les antipsychotiques atypiques comme la clozapine ou l'olanzapine sont plus efficaces que les antipsychotiques typiques tels que l'halopéridol pour bloquer les effets des antagonistes au NMDA [4]. L'efficacité additionnelle des antipsychotiques atypiques pourrait être liée à leur action au niveau des récepteurs sérotoninergiques indirectement perturbés [130,140].

Selon une autre approche, les propriétés psychotomimétiques de la PCP et des drogues apparentées sont corrélées à leurs affinités aux récepteurs ζ plus qu'aux récepteurs à la PCP. Comme nous l'avons vu précédemment, chez l'animal, la PCP et la dizocilpine semblent produire leurs effets comportementaux en agissant sur les récepteurs à la PCP. Il se trouve en fait que la dizocilpine se lie plus volontiers aux récepteurs à la PCP que la PCP elle-même. Chez l'être humain, cependant, la PCP provoque la psychose, contrairement à la dizocilpine. Cette dernière, à la différence de la PCP, ne se lie pas aux récepteurs ζ [24]. Les antipsychotiques typiques et atypiques se lient aux récepteurs ζ mais n'exercent aucune activité au niveau des récepteurs à la PCP [15,24].

Les symptômes psychotiques peuvent durer plusieurs jours ou semaines après l'administration d'une seule dose de PCP, et de nombreux utilisateurs chroniques manifestent des anomalies comportementales et cognitives durables [61,83,84,119,141-143]. Comme avec d'autres drogues, il est difficile d'établir un lien de causalité [144]. Les utilisateurs atteints au préalable de schizophrénie sont surreprésentés parmi les patients qui développent une psychose durable, mais la majorité d'entre eux n'ont aucun antécédent de problème psychiatrique antérieur [119]. Chez des singes ayant reçu de la PCP tous les jours pendant 2 semaines, un dysfonctionnement du comportement et du système dopaminergique préfrontal a persisté plusieurs semaines après l'arrêt des administrations [130]. Chez l'être humain, l'utilisation chronique de PCP et de kétamine est non seulement associée à un émoussement à long terme

de l'affect, à une dépersonnalisation et à un trouble dissociatif de la pensée, mais également à un déficit durable de la mémoire [55].

L'observation des changements pathologiques dans le SNC des rongeurs induits par la PCP et les drogues apparentées est particulièrement intéressante du point de vue des perturbations cognitives ou psychiatriques (voir plus haut) [52,55]. Le risque de lésion est proportionnel à l'affinité pour les récepteurs à la PCP, c'est-à-dire dizocilpine > PCP > kétamine, et le cerveau des primates, y compris celui de l'être humain, est plus résistant aux lésions que le cerveau pathologique du rat. Néanmoins, ces observations ont empêché l'élaboration d'un agent neuroprotecteur à partir de la dizocilpine. On ignore si des anomalies subtiles mais qualitativement similaires contribuent aux anomalies neuropsychiatriques à long terme constatées chez les consommateurs de PCP (ou chez les schizophrènes).

## Hypertension et accident vasculaire cérébral

La durée de l'hypertension induite par la PCP suit les changements mentaux, et s'étend sur plusieurs heures ou plusieurs jours [60,82, 90,96]. Bien qu'il soit possible que l'hypertension soit associée à une augmentation de l'action des catécholamines ou de la sérotonine, les réponses contractiles des artères basilaire et cérébrale moyenne isolées à la PCP n'ont pu être empêchées par le méthysergide, la phentolamine, l'atropine, la diphénhydramine ou l'indométacine, ce qui indiquerait la présence de récepteurs à la PCP sur les vaisseaux cérébraux [146]. La nature exacte de ces récepteurs n'a pas encore été découverte ; les agonistes des récepteurs au NMDA contractent les artérioles de la pie-mère du rat [147].

Une jeune femme qui présentait un lupus érythémateux disséminé et des antécédents de migraine a souffert d'une encéphalopathie hypertensive après l'ingestion de PCP [148]. Un garçon de 13 ans a sombré dans le coma après avoir pris de la PCP ; au moment de l'admission, sa pression artérielle était normale, puis il est devenu alerte mais son état a fini par se détériorer, avec une pression artérielle de 230/130 mm Hg. Son autopsie a révélé une hémorragie intracérébrale [113]. L'urine d'un enfant de 6 ans qui présentait des crises convulsives et une hémiparésie droite contenait de la PCP. L'examen tomodensitométrique a mis en évidence une transparence et une accentuation des images vasculaires pariéto-occipitales, indiquant la présence possible d'une malformation vasculaire. Le garçonnet s'est rétabli et n'a donc pas bénéficié d'une angiographie cérébrale [149]. Une hémorragie sous-arachnoïdienne est survenue suite à l'utilisation de PCP dans au moins trois cas [150-152]. Deux d'entre eux concernaient des adolescents [150,151], et l'autopsie de l'un d'eux a révélé une perforation de la surface ventrale de l'artère basilaire sans anévrisme ni vascularite [150]. Le troisième cas était une femme de 33 ans qui présentait un anévrisme de l'artère communicante antérieure [152]. Un homme de 56 ans qui souffrait de fibrillation auriculaire a été victime d'un infarctus cérébral après avoir fumé de la PCP ; d'après ses médecins, la stimulation cardiaque induite par la PCP aurait provoqué le détachement d'un caillot cardiaque [152]. Un homme diabétique et hypertendu de 45 ans, avec une coronaropathie et une consommation de cigarettes de trois paquets/année, a connu trois accès de cécité monoculaire transitoire moins de quelques heures après avoir fumé de la PCP [153]. Des études par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) incluant plusieurs consommateurs de PCP ont révélé une anomalie asymétrique de la perfusion dans le cortex cérébral ; toutefois, chaque sujet utilisait également d'autres drogues, y compris la cocaïne et l'éthanol [154].

Une adolescente de 15 ans est entrée dans un état comateux avec le regard fixe, les yeux révulsés vers le haut, la tête tournée vers la gauche et une raideur épisodique des membres pendant quelques minutes. Une dystonie induite par des neuroleptiques a été soupçonnée, mais les signes n'ont pas disparu lors de l'administration de diphénhydramine. L'urine a été testée positive pour la PCP. La patiente s'est complètement rétablie en 24 h [155].

## Immunosuppression

La PCP se lie de façon spécifique aux lymphocytes et déprime les réponses immunitaires humorales et cellulaires [156]. Les récepteurs des lymphocytes sont de type ζ et lient également plusieurs stéroïdes, y compris la progestérone, la testostérone et la désoxycorticostérone [157]. On ignore encore si la liaison de la PCP aux lymphocytes présente une importance clinique ou si les récepteurs ζ contribuent aux changements mentaux ou à l'immunosuppression induits par les stéroïdes.

## Effets sur la grossesse

En plus de présenter des signes de sevrage, les nourrissons exposés in utero à la PCP peuvent avoir des comportements anormaux, un rythme respiratoire irrégulier durant le sommeil, une hydrocéphalie, une microcéphalie ainsi que des anomalies des systèmes cardiaque, pulmonaire, urinaire et musculosquelettique, du cervelet, des commissures cérébrales et du chiasme optique [158-164]. Il est évident que ces anomalies auraient pu être causées par d'autres drogues ou de mauvais soins prénataux, bien qu'un rapport spécifiait que la PCP était tout particulièrement responsable d'anomalies de l'attention, de réflexes tendineux et de réflexes de préhension et des points cardinaux [161]. Dans une étude qui portait sur 12 nouveau-nés exposés in utero à la PCP, aucune augmentation des défauts congénitaux n'a été observée, mais les deux tiers des enfants avaient de graves problèmes médicaux néonataux, principalement respiratoires ; plusieurs nouveau-nés ont continué d'être irritables jusqu'à 6 mois et présentaient des anomalies légères à graves du langage, du comportement et de la coordination motrice fine à 18 mois [121]. Dans un autre rapport, neuf nourrissons exposés à la PCP durant toute leur vie utérine avaient un développement psychomoteur normal à 2 ans [163].

La stimulation des récepteurs au NMDA est primordiale pour la survie et la différenciation des neurones dans les premiers stades du développement du SNC, et des études chez l'animal confirment que l'exposition in utero aux antagonistes des récepteurs au NMDA est nocive. Des anomalies durables du spectre de puissance électroencéphalographique, du métabolisme des monoamines, de la physiologie de l'hippocampe, du seuil d'embrasement électrique, de l'apprentissage spatial, du poids cérébral et corporel, de la myélinisation, de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques, de la morphologie du noyau géniculé latéral, de l'« élagage » (*pruning*) synaptique et de la migration neuronale ont été décrites [165,166].

## Références


1. Balster RL, Chait LD. The behavioral effects of phencyclidine in animals. NIDA Res Monogr 1978; 21:53.
2. Contreras PC, Monahan JB, Lanthorn TH, et al. Phencyclidine. Physiological actions, interactions with excitatory amino acids, and endogenous ligands. Mol Neurobiol 1987; 1:191.
3. Johnson KM, Jones SM. Neuropharmacology of phencyclidine: basic mechanisms and therapeutic potential. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30:707.
4. Breese GR, Knapp DJ, Moy SS. Integrative role for serotonergic and glutamatergic receptor mechanisms in the action of NMDA antagonists: potential relationships to antipsychotic drug actions on NMDA antagonist responsiveness. Neurosci Biobehav Rev 2002; 26:441.
5. Bowyer JF, Spuhler KP, Weiner N. Effects of phencyclidine, amphetamine, and related compounds on dopamine release from uptake into striatal synaptosomes. J Pharmacol Exp Ther 1984; 229:671.
6. French ED, Dilapil C, Quiron R. Phencyclidine binding sites in the nucleus accumbens and phencyclidine-induced hyperactivity are decreased following lesions of the mesolimbic dopamine system. Eur J Pharmacol 1985; 116:1.
7. Vargas HM, Pechnick RN. Binding affinity and anti-muscarinic activity of sigma and phencyclidine receptor ligands. Eur J Pharmacol 1991; 195:151.
8. Rasmussen K, Fuller RW, Stockton ME, et al. NMDA receptor antagonists suppress behaviors but not norepinephrine turnover or locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal. Eur J Pharmacol 1991; 197:9.
9. Fryer JD, Lukes RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288:88.

10. Sagratella S. NMDA antagonists: antiepileptic-neuroprotective drugs with diversified neuropharmacological profiles. Pharmacol Res 1995; 32:1.
11. Zukin SR, Javitt DC. Mechanisms of phencyclidine (PCP)-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor interaction: implications for drug abuse research. NIDA Res Monogr 1990; 95:247.
12. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. Trends Pharmacol Sci 1990; 11:81.
13. Reynolds IJ, Miller RJ. Allosteric modulation of N-methyl-d-aspartate receptors. Adv Pharmacol 1990; 21:101.
13a. -Svenningsson P, Tzavara ET, Carruthers R, et al. Diverse psychotomimetics act through a common signaling pathway. Science 2003; 302:1412.
14. Su TP. Sigma receptors. Putative links between nervous, endocrine and immune systems. Eur J Biochem 1991; 200:633.
15. Quiron R, Clicheportiche R, Contreras PC, et al. Classification and nomenclature of phencyclidine and sigma receptor sites. Trends Neurosci 1987; 10:444.
16. Itzhak Y, Stein I, Zhang SH, et al. Binding of sigma-ligands to C57BL/6 mouse brain membranes: effects of monoamine oxidase inhibitors and subcellular distribution studies suggest the existence of sigma-receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257:141.
17. Connick J, Fox P, Nicholson D. Psychotomimetic effects and sigma ligands. Trends Pharmacol Sci 1990; 11:274.
18. Boyce S, Rupniak NM, Steventon MJ, et al. Psychomotor activity and cognitive disruption attributable to NMDA, but not sigma, interactions in primates. Behav Brain Res 1991; 42:115.
19. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Oye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. Eur J Pharmacol 1990; 187:513.
20. Koek W, Woods JH, Winger GD. MK-801, a proposed noncompetitive antagonist of excitatory amino acid neurotransmission, produces phencyclidine-like behavioral effects in pigeons, rats, and rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1988; 245:969.
21. Troupin AS, Mendius JR, Cheng F, Risinger MW. MK801. In: Meldrum BS, Porter RS, eds. Current Problems in Epilepsy. 4. New Anticonvulsant Drugs. London: John Libby, 1986; 191.
22. Sonders MS, Keana JFW, Weber E. Phencyclidine and psychomimetic sigma opiates: recent insights into their biochemical and physiological sites of action. Trends Neurosci 1988; 11:37.
23. Nabeshima T, Kitaichi K, Noda Y. Functional changes in neuronal systems induced by phencyclidine administration. N Y Acad Sci 1996; 801:29.
24. Steinpreis RE. The behavioral and neurochemical effects of phencyclidine in humans and animals: some implications for modeling psychosis. Behav Brain Res 1996; 74:45.
25. Anand A, Charney DS, Oren DA, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine and lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-d-aspartate receptor antagonists. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:270.
26. Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. J Neurosci 1997; 17:2921.
27. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonists in rats. Science 1998; 281:1349.
28. Ninan I, Kulkarni SK. 5HT2A receptor antagonists block MK-801-induced stereotypy and hyperlocomotion. Eur J Pharmacol 1998; 358:111.
29. Willetts J, Balster RL, Leander JD. The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. Trends Pharmacol Sci 1990; 11:423.
30. Klein M, Calderon S, Hayes B. Abuse liability assessment of neuroprotectants. Ann N Y Acad Sci 1999; 890:515.
31. Mansbach RS, Balster RL. Pharmacological specificity of the phencyclidine discriminative stimulus in rats. Pharmacol Biochem Behav 1991; 39:971.
32. France CP, Moerschbaecher JM, Woods JH. MK801 and related compounds in monkeys: discriminative stimulus effects on a conditional discrimination. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257:727.
33. Steinfels GF, Alberici CP, Tam SW, Cook L. Biochemical, behavioral, and electrophysiologic actions of the selective sigma receptor ligand (+)pentazocine. Neuropsychopharmacology 1988; 1:321.
34. Balster RL. Substitution and antagonism in rats trained to discriminate (+)-N-allylnormetazocine from saline. J Pharmacol Exp Ther 1989; 249:749.
35. Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, et al. Drug-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:354.
36. Moreton JE, Meisch RA, Stark L, Thompson T. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. J Pharmacol Exp Ther 1977; 203:303.
37. Risner ME. Intravenous self-administration of phencyclidine and related compounds in the dog. J Pharmacol Exp Ther 1982; 221:637.
38. Lukas SE, Griffiths RR, Brady JV, Wurster RM. Phencyclidine-analogue self-injection by the baboon. Psychopharmacology 1984; 83:316.
39. Carroll ME. PCP and hallucinogens. Adv Alcohol Subst Abuse 1990; 9:167.
40. Carroll ME. Performance maintained by orally delivered phencyclidine under second-order, tandem, and fixed interval schedules in food satiated and food deprived rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1985; 232:351.
41. Marquis KL, Moreton JE. Animal models of intravenous phencyclidine self-administration. Pharmacol Biochem Behav 1987; 27:385.
42. Beardsley PM, Hayes BA, Balster RL. The self-administration of MK801 can depend on drug-reinforcement history, and its discriminative stimulus properties are phencyclidine-like in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252:953.

43. Corbett D. Possible abuse potential of the NMDA antagonist MK801. Behav Brain Res 1989; 34:239.
44. McMillan DE, Hardwick WC, deCosta BR, Rice KC. Effects of drugs that bind to PCP and sigma receptors on punished responding. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:1015.
45. Balster RL. Disruption of schedule-controlled behavior during abstinence from phencyclidine and tetrahydrocannabinol. NIDA Res Monogr 1990; 95:124.
46. Wessinger WD, Owens SM. Phencyclidine dependence: the relationship of dose and serum concentrations to operant behavioral effects. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258:207.
47. Spain JW, Klingman GI. Continuous intravenous infusion of phencyclidine in unrestrained rats results in the rapid induction of tolerance and physical dependence. J Pharmacol Exp Ther 1985; 234:415.
48. Pradhan SN. Phencyclidine (PCP): some human studies. Neurosci Biobehav Rev 1984; 8:493.
49. Beardsley PM, Balster RL. Behavioral dependence upon phencyclidine and ketamine in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242:203.
50. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-d-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. Biol Psychiatry 1997; 41:135.
51. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. Anesth Analg 1998; 87:1186.
52. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 1989; 244:1360.
53. Allen HL, Iversen LL. Phencyclidine, dizocilpine, and cerebrocortical neurons. Science 1990; 247:221.
54. Sharp FR, Jasper P, Hall J, et al. MK801 and ketamine induce heat shock protein HSP72 in injured neurons in posterior cingulate and retrosplenial cortex. Ann Neurol 1991; 30:801.
55. Ellison G. The N-methyl-d-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. Brain Res Brain Res Rev 1995; 20:250.
56. Olney JW, Labruyere J, Wang G, et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. Science 1991; 254:1515.
57. DiMaggio DA, Contreras PC, Quirion R, O'Donohue TL. Isolation and identification of an endogenous ligand for the phencyclidine receptor. NIDA Res Monogr 1986; 64:24.
58. Coyle JT. The nagging question of the function of N-acetylaspartyl glutamate. Neurobiol Dis 1997; 4:231.
59. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum C, et al. Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. Arch Neurol 1959; 81:363.
60. Lerner SE, Burns RS. Phencyclidine use among youth: history, epidemiology, and acute and chronic intoxication. NIDA Res Monogr 1978; 21:66.
61. Young I, Lawson GW, Gacono CB. Clinical aspects of phencyclidine (PCP). Int J Addict 1987; 22:1.
62. Fishburne PM, Abelson HI, Cisin I. National Survey on Drug Abuse: Main Findings: 1979. Washington, DC: DHHS Publication No. (ADM) 80-976, 1980.
63. Schwartz RH, Hoffman NG, Smith D, et al. Use of phencyclidine among adolescents attending a suburban drug treatment facility. J Pediatr 1987; 110:322.
64. Silber TJ, Josefsohn M, Hicks JM, et al. Prevalence of PCP use among adolescent marijuana users. J Pediatr 1988; 112:827.
65. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975–1999, Vol. 1, 2-2000. Washington, DC: NIDA.

65a. -Dewan SK. A drug feared in the '70s is tied to suspect in killings. NY Times, April 6, 2003.

66. Lundberg GD, Gupta RL, Montgomery SH. Phencyclidine patterns seen in street drug analysis. Clin Toxicol 1976; 9:503.
67. Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. NIDA Res Monogr 1978; 21:119.
68. Shulgin AT, MacLean D. Illicit synthesis of phencyclidine (PCP) and several of its analogs. Clin Toxicol 1976; 9:553.
69. Budd RD. PHP, a new drug of abuse. N Engl J Med 1980; 303:588.
70. Gianini AJ, Price WA, Losielle RH, Malone DW. Treatment of phenylcyclohexylpyrolidine (PHP) psychosis with haloperidol. J Toxicol Clin Toxicol 1985; 23:185.
71. Smialek J, Monforte J, Gault R, Spitz W. Cyclohexamine ("rocket fuel")-phencyclidine's potent analog. J Anal Toxicol 1979; 3:209.
72. Jerrard DA. "Designer drugs"— a current perspective.J Emerg Med 1990; 8:733.
73. Jansen KLR. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users, and consequences. J Psychoactive Drugs 2000; 32:419.
74. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. Am J Health-Syst Pharm 2002; 59:1067.
75. Anon. Ketamine abuse. FDA Drug Bull 1979; 9:24.
76. Ahmed SN, Petchkovsky L. Abuse of ketamine. Br J Psychiatry 1980; 137:303.

76a. Jansen KLR, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine. II. A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs 2001; 33:151.

77. Nordt SP. "DXM": a new drug of abuse? Ann Emerg Med 1998; 31:794.
78. Wolfe TR, Caravati EM. Massive dextromethorphan ingestion and abuse. Am J Emerg Med 1995; 13:174.
79. Bobo WC, Miller SC, Jackson JC. Dextromethorphan as a drug of abuse. In: Graham AW, Schultz TK, Mayo-Smith MF, et al., eds. Principles of Addiction Medicine, 3rd edition. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003:154.

80. Giannini AJ, Loiselle RH, Giannini MC. Spacebase abstinence: alleviation of withdrawal symptoms in combinative cocaine–phencyclidine abuse. J Toxicol Clin Toxicol 1987; 25:493.
81. Holland JA, Nelson L, Ravikumar PR, et al. Embalming fluid-soaked marijuana: new high or new guise for PCP? J Psychoactive Drugs 1998; 30:215.
82. McCarron MM, Schultze BW, Thompson GA, et al. Acute phencyclidine intoxication: incidence of clin-ical findings in 1000 cases. Ann Emerg Med 1981; 10:237.
83. Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. Am J Psychiatry 1978; 135:1081.
84. Fauman MA, Fauman BJ. The psychiatric aspects of chronic phencyclidine use: a study of chronic PCP users. NIDA Res Monogr 1978; 21:18.
85. McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, et al. Acute phencyclidine intoxication: clinical patterns, complications, and treatment. Ann Emerg Med 1981; 10:290.
86. Stockard JJ, Werner SS, Albers JA, Chiappa KH. Electroencephalographic findings in phencyclidine intoxication. Arch Neurol 1976; 33:200.
87. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, et al. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. Anesthesiology 1998; 88:82.
88. Goldfrank LR, Lewin NA. Phencyclidine. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1105.
89. Kessler GF, Demers LM, Brennan RW. Phencyclidine and fatal status epilepticus. N Engl J Med 1974; 291:979.
90. Burns RS, Lerner SE. Perspectives: acute phencyclidine intoxication. Clin Toxicol 1976; 9:477.
91. Rappolt RT, Gay GR, Farris RD. Phencyclidine (PCP) intoxication: diagnosis in stages and algorithms of treatment. Clin Toxicol 1980; 16:509.
92. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Seizures associated with recreational drug abuse. Neurology 1989; 39:1037.
93. Rosenberg J, Pentel P, Pond S, et al. Hyperthermia associated with drug intoxication. Crit Care Med 1986; 14:964.
94. Armen R, Kanel G, Reynolds T. Phencyclidine-induced malignant hyperthermia causing submassive liver necrosis. Am J Med 1984; 77:167.
95. Cogen FC, Rigg G, Simmons JL, Domino EF. Phencyclidine-associated acute rhabdomyolysis. Ann Intern Med 1978; 88:210.
96. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. J Emerg Med 2000; 19:51.
97. Patel R, Das M, Palazzolo M, et al. Myoglobinuric acute renal failure in phencyclidine overdose: report of observations in eight cases. Ann Emerg Med 1980; 9:549.
98. Patel R. Acute uric acid nephropathy: a complication of phencyclidine intoxication. Postgrad Med J 1982; 58:783.
99. Noguchi TT, Nakamura GR. Phencyclidine-related deaths in Los Angeles County, 1976. J Forensic Sci 1978; 23:503.
100. Fauman MA, Fauman BJ. Violence associated with phencyclidine abuse. Am J Psychiatry 1979; 136:1584.
101. Grove VE. Painless self-injury after ingestion of "angel dust." JAMA 1979; 242:655.
102. Lowry PW, Hassig SE, Gunn RA, Mathison JB. Homicide victims in New Orleans: recent trends. Am J Epidemiol 1988; 128:1130.
103. Poklis A, Graham M, Maginn D, et al. Phencyclidine and violent deaths in St. Louis, Missouri: a survey of medical examiners' cases from 1977 through 1986. Am J Drug Alcohol Abuse 1990; 16:265.
104. Schwartz RH, Einhorn A. PCP intoxication in seven young children. Pediatr Emerg Care 1986; 2:238.
105. Schwartz RH. Passive inhalation of marijuana, phencyclidine, and free base cocaine ("crack") by infants. Am J Dis Child 1989; 143:644.
106. Gorelick DA, Wilkins JN. Inpatient treatment of PCP abusers and users. Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15:1.
107. Jackson JE. Phencyclidine pharmacokinetics after a massive overdose. Ann Intern Med 1989; 111:613.
108. Shannon M. Recent ketamine administration can produce a urine toxic screen which is falsely positive for phencyclidine. Pediatr Emerg Care 1998; 14:180.
109. Budai B, Iskandar H. Dextromethorphan can produce false positive phencyclidine testing with HPLC. Am J Emerg Med 2002; 20:61.
110. Aronow R, Done A. Phencyclidine overdose: an emergency concept of management. J Am Coll Emerg Phys 1978; 7:56.
111. Done AK, Aronow R, Miceli JN. The pharmacokinetics of phencyclidine in overdosage and its treatment. NIDA Res Monogr 1978; 21:210.
112. Giannini AJ, Loiselle RHD, DiMarzio LR, Giannini MC. Augmentation of haloperidol by ascorbic acid in phencyclidine intoxication. Am J Psychiatry 1987; 144:1207.
113. Eastman JW, Cohen SN. Hypertensive crisis and death associated with phencyclidine poisoning. JAMA 1975; 231:1270.
114. Montgomery PT, Mueller ME. Treatment of PCP intoxication with verapamil. Am J Psychiatry 1985; 142:882.
115. Price WA, Giannini AJ. Management of acute PCP intoxication with verapamil. Clin Toxicol 1986; 24:85.
116. McCann DJ, Winter J.C. Effects of phencyclidine, N-alkyl-N-normetazocine (SKF 10047), and verapamil on performance in a radial maze. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24:187.
117. Popoli P, Bendedetti M, Scotti-de-Carolis A. Influence of nimodipine and diltiazem, alone and in combination, on phencyclidine-induced effects in rats: an EEG and behavioral study. Eur J Pharmacol 1990; 191:141.

118. Godley PJ, Moore ES, Woodworth JR, Fineg J. Effects of ethanol and delta-9-tetrahydrocannabinol on phencyclidine disposition in dogs. Biopharm Drugs Dispos 1991; 12:189.
119. Luisada PV. The phencyclidine psychosis. NIDA Res Monogr 1978; 21:241.
120. Gorelick DA, Wilkins JN, Wong C. Outpatient treatment of PCP abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15:367.
121. Howard J, Kropenske V, Tyler R. The long-term effects on neurodevelopment in infants exposed prenatally to PCP. NIDA Res Monogr 1986; 64:237.
122. Ellenbrook BA, Cools AR. Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. Behav Pharmacol 2000; 11:223.
123. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42:165.
124. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991; 148:1301.
125. Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1035.
126. Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of metabolic "hypofrontality" in schizophrenia. Schizophr Bull 1988; 14:157.
127. Javitt DC, Schroeder CS, Arezzo JC, Vaughan HG. Selective inhibition of processing-contingent auditory event-related potential components by the PCP-like agent MK801. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 79:65P.
128. Simpson MD, Sister P, Royston MC, Deakin JF. Alterations in phencyclidine and sigma binding sites in schizophrenic brains. Effects of disease process and neuroleptic medication. Schizophr Res 1991; 6:41.
129. Malhotra AK, Adler CM, Kennison SD, et al. Clozapine blunts N-methyl-d-aspartate antagonist psychosis: a study with ketamine. Biol Psychiatry 1997; 42:664.
130. Jentsch JD, Redmond DE, Elsworth JD, et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. Science 1997; 277:953.
131. Svensson TH. Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic NMDA-receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs. Brain Res Brain Rev 2000; 31:320.
132. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1999; 20:201.
133. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, et al. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41:237.
134. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction of schizophrenia. J Psychiatric Res 1999; 33:523.
135. Sams-Dodd F. Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. Rev Neurosci 1999; 10:59.
136. Bakshi VP, Tricklebank M, Neijt HC, et al. Disruption of prepulse inhibition and increases in locomotor activity by competitive N-methyl-d-aspartate receptor antagonist in rats. J Pharmacol Exp Ther 1999; 222:643.
137. Curzon P, Decker MW. Effects of phencyclidine (PCP) and (+)MK-801 on sensorimotor gating in CD-1 mice. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry 1998; 22:129.
138. Thaker GK, Carpenter WT. Advances in schizophrenia. Nat Med 2001; 7:667.
139. Sharp FR, Tomitaka M, Bernaudin M, et al. Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychotomimetics and schizophrenia? Trends Neurosci 2001; 24:330.
140. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res Brain Res Rev 2000; 31:302.
141. Rainey JM, Crowder MK. Prolonged psychosis attributed to phencyclidine: report of three cases. Am J Psychiatry 1975; 132:1076.
142. Fauman B, Aldinger G, Fauman M. Psychiatric sequelae of phencyclidine abuse. Clin Toxicol 1976; 9:529.
143. Stillman R, Petersen RC. The paradox of phencyclidine (PCP) abuse. Ann Intern Med 1979; 90:428.
144. Weinrieb RM, O'Brien CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993, 11:663.
145. Illett KF, Jarott B, O'Donnell SR, Watstall JC. Mechanism of cardiovascular actions of 1-(phenylcyclohexyl)-piperidine hydrochloride (phencyclidine). Br J Pharmacol Chemother 1966; 28:73.
146. Altura B, Altura BM. Phencyclidine, lysergic acid diethylamide, and mescaline: cerebral artery spasm and hallucinogenic activity. Science 1981; 212:1051.
147. Altura BM, Huang Q-F, Gebrewold A, et al. Evidence for involvement of the N-methyl-d-aspartate receptor complex in regulation of pial microvasculature. Stroke 1992; 23:153.
148. Burns RS, Lerner SE. The effects of phencyclidine in man: a review. In: Domino EF, ed. PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives. Ann Arbor, MI: NPP Books, 1981; 449.
149. Crosley CJ, Binet EP. Cerebrovascular complications in phencyclidine intoxication. J Pediatr 1979; 94:316.
150. Boyko OB, Burger PC, Heinz ER. Pathological and radiological correlation of subarachnoid hemorrhage in phencyclidine abuse. Case report. J Neurosurg 1987; 67:446.
151. Besson HA. Intracranial hemorrhage associated with phencyclidine abuse. JAMA 1982; 248:585.
152. Sloan MA, Kittner SJ, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. Neurology 1991; 41:1358.

153. Ubogu EE. Amaurosis fugax associated with phencyclidine inhalation. Eur Neurol 2001; 46:98.

154. Hertzman M, Reba RC, Kotlyarov EV. Single photon emission computed tomography in phencyclidine and related drug abuse. Am J Psychiatry 1990; 147:255.

155. Piecuch S, Thomas U, Shah BR. Acute dystonic reactions that fail to respond to diphenhydramine: think of PCP. J Emerg Med 1999; 17:527.

156. Khansari N, Whitten HD, Fudenberg HH. Phencyclidine-induced immunodepression. Science 1984; 225:76.

157. Su T-P, London ED, Jaffe JH. Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. Science 1988; 240:219.

158. Golden NL, Sokol RJ, Rubin IL. Angel dust: possible effects on the fetus. Pediatrics 1980; 65:18.

159. Michaud J, Mizrahi EM, Urich H. Agenesis of the vermis with fusion of the cerebellar hemispheres, septo-optic dysplasia, and associated anomalies. Report of a case. Acta Neuropathol 1982; 56:161.

160. Ward SL, Schuetz S, Kirshna V, et al. Abnormal sleeping ventilatory pattern in infants of substance abusing mothers. Am J Dis Child 1986; 140:1015.

161. Golden NL, Kuhnert BR, Sokol RJ, et al. Neonatal manifestations of maternal phencyclidine exposure. J Perinat Med 1987; 15:185.

162. Wachsman L, Schuetz S, Chan LS, Wingert WA. What happens to babies exposed to phencyclidine (PCP) in utero? Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15:31.

163. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ, Scholl SH. Prenatal drug exposure: effects on neonatal and infant growth and development. Neurobehav Toxicol Teratol 1986; 8:357.

164. Tabor BL, Smith-Wallace T, Yonekura ML. Perinatal outcome associated with PCP versus cocaine use. Am J Drug Alcohol Abuse 1990; 16:337.

165. Deutsch SI, Mastropaolo J, Rosse RB. Neurodevelop-mental consequences of early exposure to phencyclidine and related drugs. Clin Neuropharmacol 1998; 21:320.

166. Abdel-Rahman MS, Ismail EE. Teratogenic effect of ketamine and cocaine in CF-1 mice. Teratology 2000; 61:291.

Chapitre 11

# Anticholinergiques

*Elle te préparera un breuvage et y mettra des sucs maléfiques afin de t'ensorceler.*
Homère, L'Odyssée

*... dans l'après-midi ton oncle vint furtivement pendant cette heure libre de tout souci, ayant dans un flacon le suc de l'hébénon maudit, et il versa dans les porches de mon oreille cette lépreuse essence dont l'effet est à tel point ennemi déclaré du sang de l'homme...*
William Shakespeare, *Hamlet*

*... ou avons-nous mangé de cette racine insensée qui fait la raison prisonnière ?*
William Shakespeare, *Macbeth*

*Ah ! ah ! donne-moi une potion de mandragore.*
William Shakespeare, *Antoine et Cléopâtre*

Plusieurs plantes de la famille des Solanacées contiennent de l'atropine (hyosciamine) et de la scopolamine (hyoscine), deux alcaloïdes de la belladone, particulièrement concentrés dans les graines et les racines (tableau 11.1, figure 11.1) [1,2]. L'une de ces plantes, *Datura stramonium*, pousse sur l'ensemble du territoire des États-Unis et sa consommation à des fins récréatives est fortement répandue.

## Pharmacologie

L'atropine et la scopolamine sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs muscariniques cholinergiques, situés sur les tissus innervés par les fibres nerveuses parasympathiques post-ganglionnaires. Elles ne sont efficaces au niveau des ganglions végétatifs ou de la jonction neuromusculaire qu'à des doses extrêmement élevées. La transmission cholinergique dans le système nerveux central (SNC) est principalement nicotinique dans la moelle épinière et à la fois muscarinique et nicotinique dans le cerveau [3].

Grâce aux antagonistes sélectifs, au moins cinq sous-types de récepteurs muscariniques ont pu être définis. Les récepteurs $M_1$ se trouvent dans les ganglions et les glandes sécrétrices, les récepteurs $M_2$ se trouvent dans le myocarde et les muscles lisses, et les récepteurs $M_3$ et $M_4$ sont localisés dans les glandes sécrétrices et les muscles lisses ; les cinq sous-types de récepteurs se trouvent dans le SNC. Les récepteurs muscariniques interagissent avec les protéines G. Les récepteurs $M_1$, $M_3$ et $M_5$ activent la protéine $G_q$, qui stimule la phospholipase S. Les récepteurs $M_2$ et $M_4$ activent les protéines $G_i$ et $G_o$, qui inhibent l'adénylcyclase et activent les canaux $K^+$. À la différence des récepteurs nicotiniques, qui sont des canaux ioniques ligand-dépendants dont l'activation produit un potentiel post-


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 11.1.** Plantes contenant des alcaloïdes de la belladone

| Nom latin | Nom commun | Toxine |
|---|---|---|
| *Atropa belladonna* | Belladone | Atropine |
| *Hyoscyamus niger* | Jusquiame, jusquiame noire | Atropine, scopolamine |
| *Mandragora officinarum* | Mandrake, pomme de Satan | Atropine, scopolamine |
| *Lycium halimifolium* | Lyciet | Atropine |
| *Lobelia inflata* | Lobelia | Atropine, scopolamine, lobeline |
| *Datura stramonium* | Herbe à la taupe, pomme épineuse, herbe du diable, herbe de sorcière | Atropine, scopolamine |
| *Datura* (ou *Brugmansia) suaveolens* | Trompette des anges | Atropine, scopolamine |

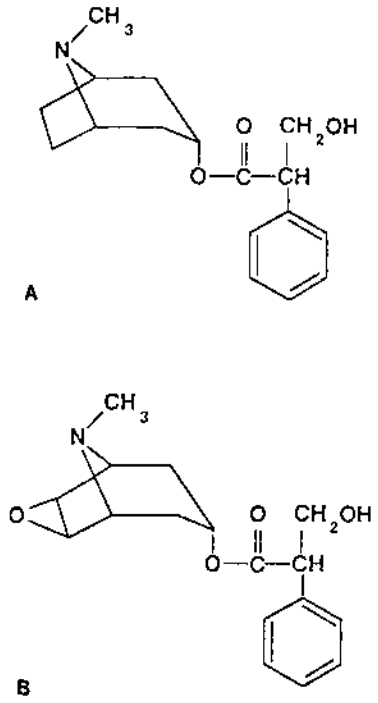



**Figure 11.1.** Atropine (a) et scopolamine (b).

synaptique excitateur rapide, les récepteurs muscariniques produisent des réponses plus lentes qui peuvent être excitatrices ou inhibitrices [3-5].

Aux doses appliquées à l'usage clinique, l'atropine n'a qu'une légère action sur le SNC, et ses effets périphériques sont dépendants de la dose administrée. Des doses toxiques provoquent une excitation du SNC, caractérisée par une agitation, un delirium ou des hallucinations, et suivie par le coma, une insuffisance respiratoire et un collapsus circulatoire. En revanche, de faibles doses de scopolamine provoquent l'euphorie, une somnolence, une amnésie et un sommeil sans mouvements oculaires rapides – probablement en raison de la capacité de cette substance à traverser plus facilement la barrière hématoencéphalique. Des doses plus élevées (ou parfois de faibles doses chez un patient douloureux) entraînent une excitation [3].

## Contexte historique et épidémiologie

L'utilisation des préparations de belladone à des fins médicinales était pratiquée par les médecins de l'Inde ancienne. Ce sont les Égyptiens et les Grecs qui ont les premiers découvert que les plantes anticholinergiques induisaient des hallucinations ; ils s'en servaient pour prédire l'avenir. En 38 après J.-C., les troupes de Marc Antoine mangèrent du datura lors de leur retraite au cours de la campagne contre les Parthes, ce qui provoqua des délires, des états de stupeur et des décès [1]. Au Moyen-Âge, les plantes anticholinergiques étaient utilisées lors des cultes sataniques pour communiquer avec les démons ; les « sorcières » qui participaient à ces cérémo-

nies se servaient de balais comme applicateurs vaginaux [6]. La popularité de la belladone a conduit Linné à nommer la plante *Atropa belladonna* d'après Atropos, le destin qui coupe le fil de la vie [3,6a].

En 1676, un comportement étrange au sein de la colonie de Jamestown a été attribué à l'ingestion de *Datura stramonium*, que l'on connaît depuis aux États-Unis sous le nom de *Jamestown weed* ou *jimson weed*. Thoreau a décrit son utilisation, et l'on pense que les symptômes ressentis par Arthur Dimmesdale dans *The Scarlett Letter* étaient le résultat d'un empoisonnement à l'atropine causé par Roger Chillingworth (un médecin) [7]. Aujourd'hui, les espèces appartenant au genre *Datura* sont utilisées au cours de cérémonies rituelles par les Indiens d'Amazonie dans un breuvage appelé *yage*, et elles ont contribué à la création des « zombies » haïtiens réduits à l'esclavage après être devenus amnésiques et soumis [8]. En Amérique du Sud (et parfois aux États-Unis), la scopolamine et des extraits d'espèces de *Datura* ou de *Brugmansia* sont utilisés de façon nettement moins glorieuse à des fins criminelles : les victimes ingèrent en toute innocence une confiserie ou une boisson qui leur est offerte, deviennent dociles, et sont dévalisées sans avoir par la suite le moindre souvenir de ce qui leur est arrivé [9,10].

Aux États-Unis, la consommation de *jimson weed* ou de « trompette des anges » s'est répandue parmi les adolescents dans les années soixante et continue de se propager aujourd'hui encore [11-18]. À l'automne, les fleurs blanches en forme de trompette donnent des fruits épineux remplis de graines noires, qui pèsent environ 10 mg et contiennent 4 % d'alcaloïde de la belladone [1]. La plupart du temps, les consommateurs ingèrent les graines ; il arrive parfois qu'ils mangent les fleurs, qu'ils fument les feuilles séchées, qu'ils mâchent les racines ou qu'ils boivent des infusions [18a]. Des graines, poudres, infusions, gélules et « cigarettes d'herbes » peuvent être achetées dans les boutiques diététiques, comme le produit Asthmador®, une préparation à inhaler vendue avec cynisme comme un médicament contre l'asthme [19,20] (en France, des cigarettes de *Datura* antiasthmatiques sont disponibles dans le commerce [21,22]). Une autre espèce de *Datura*, *Datura suaveolens* (trompette des anges) [23,24], est utilisée à des fins toxicomaniaques dans les États du Midwest et du Sud-Est américain, et a provoqué l'intoxication d'un homme de 76 ans qui avait bu du vin d'« ipomée » (*moonflower*) fait à partir de cette plante [25]. Dans l'état de l'Ohio, quatorze adolescents ont été intoxiqués par l'ingestion de graines ou l'absorption d'infusions de graines de *Datura inoxia*, également appelée familièrement « ipomée » (*moonflower*) [25a]. Différentes espèces de *Datura* sont populaires dans d'autres pays, comme nous l'indiquent les rapports provenant de Belgique [26], des Pays-Bas [27], de France [28,29], de Norvège [30], d'Allemagne [36], de Hongrie [32], d'Espagne [33], de Pologne [34], d'Israël [35], d'Australie [36], de Tunisie [37] et du Niger [38]. L'abus de jusquiame a été constaté en Allemagne et en Turquie [39,40].

Les alcaloïdes de la belladone sont parfois ajoutés à d'autres drogues ou produits illicites [41]. Deux femmes ont été empoisonnées par de l'atropine après avoir bu une préparation commerciale de « tisane de racine de bardane » ; la bardane ne contient pas de composés anticholinergiques [42-44].

L'ingestion d'herbes médicinales chinoises (dont le *Panax ginseng*) adultérées par l'ajout d'espèces de *Datura* ou de *Mandragora officinarum* a provoqué un empoisonnement aux anticholinergiques [45,46]. Des symptômes toxiques sont survenus chez une Brésilienne qui se brossait les dents avec un dentifrice additionné de feuilles et de fleurs d'une espèce de *Datura* ; il semble que l'absorption se faisait par la muqueuse buccale [47]. Au Venezuela, quinze personnes ont été empoisonnées aux anticholinergiques après avoir mangé du miel provenant de nids d'abeille situés à proximité de plants de *Datura* ; deux patients sont décédés d'un coup de chaleur [48]. Un rapport suédois décrit sept cas d'apparition brutale d'une mydriase unilatérale après une exposition oculaire accidentelle à la sève de trompette des anges [49].

Au milieu des années quatre-vingt-dix, les centres antipoison de plusieurs villes de l'est

des États-Unis ont signalé 370 cas d'intoxication par les anticholinergiques ; il s'agissait dans tous les cas de consommateurs d'héroïne dont le produit avait été adultéré par l'ajout de scopolamine. La drogue a été sniffée par un tiers des sujets. Plus de la moitié des patients présentaient des signes de toxicité de l'héroïne, mais une agitation et d'autres signes typiquement anticholinergiques se sont manifestés après l'administration de naloxone [50,51].

Un empoisonnement aux anticholinergiques a également été observé chez des consommateurs de cocaïne adultérée par addition d'atropine ou de scopolamine [52-54].

Il existe également d'autres anticholinergiques moins fréquemment utilisés à des fins toxicomaniaques : les anticholinergiques antiparkinsoniens [55-60]. Sur 21 consommateurs abusifs de trihexiphénidyle néozélandais, la plupart étaient jeunes et consommaient d'autres drogues récréatives, mais l'abus existe aussi chez les prisonniers et les schizophrènes recevant des anticholinergiques pour traiter leurs symptômes extrapyramidaux, et qui prennent parfois des doses de plus en plus importantes lorsqu'ils découvrent les propriétés euphorisantes du médicament [58].

On ne connaît pas totalement la mesure dans laquelle l'abus d'amitriptyline est lié aux propriétés anticholinergiques de la substance – qui a par ailleurs une action dopaminergique – mais le surdosage d'amitriptyline provoque des signes et symptômes anticholinergiques reconnaissables [61,62]. Des consommateurs de cocaïne qui avait été adultérée par de l'amitriptyline ont été intoxiqués aux anticholinergiques [54]. De nombreux antihistaminiques $H_1$ ont une activité anticholinergique et une utilisation récréative a parfois été constatée [63]. La tripelennamine est consommée à des fins toxicomaniaques par voie parentérale en association avec la pentazocine (*T's and blues*) [voir le chapitre 3]. Bien que les neuroleptiques à base de phénothiazine aient une action anticholinergique, ils ne font pas partie du circuit des drogues illicites. Les dispositifs transdermiques à la scopolamine (Transderm®) pour le mal des transports peuvent entraîner une désorientation, une perte de mémoire et des hallucinations, mais aucun abus délibéré de ce type de produit n'a été signalé [64]. L'abus de gouttes pour les yeux contenant du cyclopentolate (Cyclogel®) – administrées localement et probablement absorbées par la muqueuse nasale – a été décrit chez plusieurs patients [65,66].

## Effets aigus et traitement

Les plantes du genre *Datura* contiennent plus d'atropine que de scopolamine, et bien que cette dernière soit le principal responsable des effets mentaux, ceux-ci s'accompagnent d'une toxicité systémique prévisible aux anticholinergiques (tableau 11.2) [67-71]. Dans les 2 à 6 h qui suivent l'ingestion de graines survient une euphorie puis, lorsque la dose est suffisante, une excitation, un delirium ou des accès psychotiques accompagnés d'hallucinations généralement visuelles et souvent terrifiantes – par exemple des monstres, des démons ou des « immeubles qui fusionnent et qui vibrent » [23,72] ; le patient perd souvent tout discernement quant à leur réalité (bien que les hallucinations soient souvent un effet recherché, elles ne se produisent pas en l'absence d'une excitation ou d'un delirium – contrairement aux hallucinations induites par le diéthylamide de l'acide lysergique [LSD]). La vision est trouble, les pupilles sont dilatées et non réactives, et le sujet souffre de dysphagie, de rétention urinaire, de bouffées congestives sans transpiration, d'une forte fièvre, d'hypertension, de tachypnée et de tachycardie [9,72-75]. L'agitation peut succéder à un calme relatif. Les signes les plus visibles ont été résumés par la formule *hot as a hare, red as a beet, dry as a bone, blind as a bat, and mad as a hatter* (chaud comme un lièvre, rouge comme une betterave, sec comme un os, aveugle comme une chauve-souris et fou comme un chapelier).

D'autres symptômes sont parfois observés : nystagmus, hyperréflexie, signe de Babinski, hyperextension du corps, myoclonies, crises convulsives de type grand mal, coma, collapsus circulatoire, insuffisance respiratoire, qui peuvent conduire à la mort

**Tableau 11.2.** Effets de l'atropine en fonction de la dose

| Dose (mg) | Effets |
|---|---|
| 0,5 | Bradycardie légère ; xérostomie ; diminution de la transpiration |
| 1 | Soif ; tachycardie ; dilatation pupillaire légère |
| 2 | Tachycardie, palpitations ; xérostomie importante ; pupilles dilatées ; vision trouble de près |
| 5 | Tous les symptômes ci-dessous plus prononcés ; dysarthrie ; dysphagie ; agitation ; fatigue ; céphalées ; peau sèche et chaude ; miction difficile ; diminution du péristaltisme intestinal |
| 10 ou plus | Symptômes ci-dessus encore plus prononcés ; pouls rapide et faible ; mydriase extrême ; vision très trouble ; bouffées congestives, peau chaude et sèche ; ataxie ; delirium, hallucinations ; coma |

*Source :* Adapté de Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In : Hardman JG, Limbird LE, éds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9e éd. New York : McGraw Hill ; 2001. p. 155 [avec l'autorisation de l'éditeur].

[73,76,77]. Les délires et les hallucinations peuvent conduire à des accidents mortels [72]. Dans un rapport décrivant 10 cas de psychose induite par la trompette des anges, une paralysie flasque a été observée chez des sujets ayant ingéré plus de six fleurs – une quantité suffisante pour fournir au moins 1,2 mg d'atropine et 3,9 mg de scopolamine ; dans un cas, le décès a été imputé à une noyade après une chute dans une flaque d'à peine 8 cm de profondeur du fait d'une paralysie brutale [23]. Le tracé électroencéphalographique présente un ralentissement diffus et des paroxysmes de pointes-ondes [74]. Les hallucinations peuvent être plus importantes pendant la convalescence. Les symptômes durent entre plusieurs heures et plusieurs jours, et les patients qui survivent ont peu de risque d'avoir des séquelles neurologiques, bien que la dilatation des pupilles puissent durer quelques jours de plus que les autres symptômes [14,17,72,73].

L'intoxication aux anticholinergiques est rarement directement mortelle, mais son pouvoir létal est très variable d'un individu à l'autre. Certains ont survécu à une administration de 500 mg de scopolamine et de 100 mg d'atropine, alors que des enfants sont décédés après avoir absorbé moins de 10 mg de l'une ou l'autre substance. Les réactions idiosyncratiques alarmantes sont plus fréquentes avec la scopolamine [3].

Les alcaloïdes de la belladone ne sont pas détectés par les tests de dépistage classiques des drogues, mais ils peuvent être identifiés dans l'urine au moyen de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse [78].

Le diagnostic d'un empoisonnement par les anticholinergiques est confirmé par la réaction à une injection intramusculaire de 1 mg de physostigmine : un patient intoxiqué aux anticholinergiques sera incapable de saliver ou de transpirer, ne présentera aucune hyperactivité intestinale ; les symptômes peuvent toutefois s'améliorer en quelques minutes [3]. Un traitement peut ensuite être administré (tableau 11.3) : l'ipécacuanha ou le lavage gastrique sont employés même lorsque l'ingestion remonte à plusieurs heures – les anticholinergiques ralentissent le péristaltisme intestinal – et seront suivis de charbon activé et de sulfate de magnésium. La physostigmine est utilisée chez les patients qui souffrent de crises convulsives, de fièvre élevée, d'hypertension grave, d'agitation ou d'hallucinations sévères, qui ont sombré dans le coma ou qui présentent des arythmies assombrissant le pronostic vital [1]. La dose est de 0,5 à 3 mg, administrée par voie intraveineuse en 2 min, et l'administration est répétée autant que nécessaire toutes les 30 min à 2 h ; le médicament est métabolisé beaucoup plus rapidement que l'atropine et la scopolamine,

**Tableau 11.3.** Traitement de l'intoxication aux anticholinergiques

| |
|---|
| Ipécacuanha ou lavage gastrique |
| Charbon actif, sulfate de magnésium |
| Physostigmine, 0,5 à 3 mg par voie intraveineuse, toutes les 30 min à 2 h lorsque nécessaire |
| Aspirine, couverture refroidissante, poches de glace, éponges imbibées d'alcool ou refroidissement en circulation extracorporelle |
| Cathétérisme de la vessie |
| Surveillance cardiaque et respiratoire, contrôle de la pression artérielle |
| Diazépam et phénytoïne contre les crises convulsives |
| Éviter les neuroleptiques |

ce qui explique qu'il doit être administré à plusieurs reprises, pendant 18 h pour les cas les plus préoccupants [30]. La physostigmine ne doit pas être utilisée chez les patients qui ne présentent que des symptômes légers, car elle peut par elle-même déclencher des crises convulsives ou une arythmie cardiaque [76]. La fièvre peut nécessiter l'administration d'aspirine ainsi que l'utilisation d'une couverture refroidissante, de poches de glace, d'éponges imbibées d'alcool, ou le refroidissement du sang en circulation extracorporelle. Un cathéter est introduit dans la vessie, et des fluides sont injectés. Les crises convulsives sont traitées le cas échéant par le diazépam et la phénytoïne [1]. Les phénothiazines, en raison de leur activité anticholinergique, sont contre-indiquées, et les sédatifs doivent être utilisés avec précaution [72,73].

L'intoxication par les antidépresseurs tricycliques cause des problèmes supplémentaires, notamment une hypotension, un bloc de conduction cardiaque, une bradyarythmie, une arythmie ventriculaire ou une asystolie. Des crises convulsives et un coma surviennent fréquemment, et l'on administre du bicarbonate de sodium lorsque l'électrocardiogramme présente un complexe QRS d'une durée supérieure à 100 ms ou une déviation vers la droite de l'axe de la partie terminale du complexe QRS supérieure à 120° [78a].

## Effets à long terme

Les consommateurs abusifs d'anticholinergiques prennent rarement cette substance quotidiennement. Lorsque c'est le cas, ils développent une tolérance aux effets anticholinergiques (y compris à l'euphorie et la sédation) et des signes de dépendance physique. Un patient schizophrène, qui abusait auparavant de la trihexiphénidyle, a commencé à consommer de la diphénhydramine (dans le médicament Sominex® en vente libre aux États-Unis) et a progressivement augmenté sa dose jusqu'à prendre 1 600 mg par jour ; lorsqu'il a interrompu cette consommation, il est devenu irritable et présentait une augmentation des clignements des yeux, de la défécation, ainsi que des signes de besoin aigu de la drogue [63]. Une femme ayant abusé des gouttes oculaires au cyclopentolate a souffert d'un sevrage caractérisé par des nausées, des vomissements, une faiblesse musculaire et des tremblements [66].

L'administration chronique de scopolamine augmente le nombre de récepteurs muscariniques dans l'hippocampe du rat [79]. Des animaux à qui l'on a donné à manger du *Datura stramonium* pendant plusieurs semaines présentaient une perte pondérale, une diminution des taux sériques d'albumine et de calcium et une augmentation des taux sanguins d'azote uréique et de phosphatase alcaline [80]. *Datura stramonium* contient par ailleurs du γ-L-glutamyl-L-aspartate, qui inhibe la liaison du glutamate dans l'hippocampe de la souris et altère l'apprentissage [81]. Les rats soumis à une administration chronique de graines de *Datura* présentent également une diminution des protéines cérébrales, d'ADN et d'ARN [82]. On ne connaît pas à ce jour la pertinence de ces observations chez l'être humain.

## Références


1. Shih RD, Goldfrank LR. Plants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1243.
2. Hung OL, Lewin NA, Howland MA. Herbal preparations. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1221.
3. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 155.
4. Caulfield MP. Muscarinic receptors—characterization, coupling, and function. Pharmacol Ther 1993; 58:319.
5. Siegelbaum SA, Schwartz JH, Kandel ER. Modulation of synaptic transmission: second messengers. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of Neural Science, 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2000; 229.
6. Siegel RK. The natural history of hallucinogens. In: Jacobs BL, ed. Hallucinogens: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives. New York: Raven Press, 1984:1.

6a. Holzman RS. The legacy of Atropos, the fate who cut the thread of life. Anesthesiology 1998; 89:241.

7. Khan JA. Atropine poisoning in Hawthorne's The Scarlet Letter. N Engl J Med 1984; 311:414.
8. Davis W. Passage to the Darkness. The Ethnobiology of the Haitian Zombie. Chapel Hill, NC: University of North Carolina Press, 1988.
9. Brizer DA, Manning DW. Delirium induced by poisoning with anticholinergic agents. Am J Psychiatry 1982; 139:1343.
10. Ardila A, Moreno C. Scopolamine intoxication as a model of transient global amnesia. Brain Cogn 1991; 15:236.
11. Keeler MH, Kane FJ. The use of hyoscyamine as a hallucinogen and intoxicant. Am J Psychiatry 1967; 124:852.
12. Muller DJ. Unpublicized hallucinogens. JAMA 1967; 202:650.
13. Gabel MC. Purposeful ingestion of belladonna for hallucinatory effects. J Pediatr 1968; 72:864.
14. Cummins BM, Obetz SW, Wilson MR. Belladonna poisoning as a facet of psychedelia. JAMA 1968; 204:1011.
15. Teitelbaum DT. Stramonium poisoning in "teenyboppers." Ann Intern Med 1968; 68:174.
16. DeYoung C, Cross EG. Stramonium psychedelia. Can Anaesth Soc J 1969; 16:429.
17. Levy R. Jimson seed poisoning: a new hallucinogen on the horizon. J Am Coll Emerg Physic 1977; 6:58.
18. Mahler DA. The jimson-weed high. JAMA 1975; 231:138.

18a. Greene JS, Patterson SG, Warner E. Ingestion of angel's trumpet: an increasingly common source of toxicity. South Med J 1996; 89:365.

19. Siegel RK. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. JAMA 1976; 236:473.
20. Jacobs KW. Asthmador: a legal hallucinogen. Int J Addict 1974; 9:503.
21. Ballantyne A, Lippiett D, Park J. Herbal cigarettes for kicks. BMJ 1976; II:1539.
22. Larcan A. Conduites toxicomaniaques utilisant des cigarettes antiasthmatiques à base de Datura. Bull Acad Natl Med 1984; 168:455.
23. Hall RCW, Popkin MK, McHenry LE. Angel's trumpet psychosis: a central nervous system anticholinergic syndrome. Am J Psychiatry 1977; 134:312.
24. Hayman J. Datura poisoning: the Angel's Trumpet. Pathology 1985; 17:465.
25. Smith EA, Meloan CE, Pickell JA, Oehme FW. Scopolamine poisoning from home made "moon flower" wine. J Anal Toxicol 1991; 15:216.

25a. Goetz R, Siegel E, Scaglione J. Suspected moonflower intoxication-Ohio 2002. MMWR 2003; 52:788.

26. Coremans P, Lambrecht G, Schepens P, et al. Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:589.
27. Koevoets PF, van Harten PN. Thorn apple poisoning. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141:888.
28. Strobel M, Chevalier J, DeLavarelle B. Coma febrile avec polynucleose du à une intoxication par Datura stramonium. Presse Med 1991; 20:2214.
29. Birmes P, Chounet V, Mazerolles M, et al. Self-poisoning with Datura stramonium. 3 case reports. Presse Med 2002; 31:69.
30. Amlo H, Haugeng KL, Wickstrom E, et al. Poisoning with Jimson weed. Five cases treated with physostigmine. Tidsskr Norsk Laegeforen 1997; 117:2610.
31. Mobus U, Felscher D, Schulz K. Nightshade plants act almost like LSD. Poisoning cases are on the rise. MMW Fortschr Med 1999; 141:46.
32. Osvath P, Nagy A, Fekete S, et al. A case of Datura stramonium poisoning—general problems of differential diagnosis. Orvosi Hetil 2000; 141:133.
33. Castanon Lopez L, Martinez Badas JP, Lapena Lopez DA, et al. Datura stramonium poisoning. Anal Esp Pediatr 2000; 53:53.
34. Groszek B, Gawlikowski T, Szkolnicka B. Self-poisoning with Datura stramonium. Przeglad Lakarski 2000; 57:577.
35. Kurzbaum A, Simsolo C, Kvasha L, et al. Toxic delirium due to Datura stramonium. Isr Med Assoc J 2001; 3:538.
36. Francis PD, Clarke CF. Angel trumpet lily poisoning in five adolescents: clinical findings and management. J Pediatr Child Health 1999; 35:93.
37. Thabet H, Brahmi N, Amomou M, et al. Datura stramonium poisonings in humans. Vet Hum Toxicol 1999; 41:320.

38. Djibo A, Boouzou SB. Acute intoxication with "sobi-lobi" (Datura). Four cases in Níger. Bull Soc Pathol Exot 2000; 93:294.
39. Betz P, Janzen J, Roider G, Penning R. Psychopathol-ogische Befunde nach oraler Aufnahme von Inhaltsstoffen heimischer Nachtschattengewachse. Arch Kriminol 1991; 188:175.
40. Tugrul L. Abuse of henbane by children in Turkey. Bull Narc 1985; 37:75.
41. Harrison G. The abuse of anticholinergic drugs by adolescents. Br J Psychiatry 1980; 137:495.
42. Bryson PD, Watanabe AS, Rumack BH, Murphy RC. Burdock root tea poisoning. Case report involving a commercial preparation. JAMA 1978; 239:2157.
43. Bryson PD. Burdock root poisoning. JAMA 1978; 240:1586.
44. Rhoads PM, Tong TG, Banner W, Anderson R. Anticholinergic poisonings associated with commercial burdock. J Toxicol Clin Toxicol 1984–1985; 22:581.
45. But PP. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitutes. J Trop Med Hyg 1994; 97:371.
46. Chan TY. Anticholinergic poisoning due to Chinese herbal medicines. Vet Hum Toxicol 1995; 37:156.
47. Pereira CA, Nishioka SD. Poisoning by the use of Datura leaves in a homemade toothpaste. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:329.
48. Ramirez M, Rivera E, Ereu C. Fifteen cases of atropine poisoning after honey ingestion. Vet Hum Toxicol 1999; 41:19.
49. Havelius U, Asman P. Accidental mydriasis from exposure to Angel's trumpet (Datura sauveolens) Acta Ophthalmol Scand 2002; 80:332.
50. Perrone J, Shaw L, DeRoos F. Laboratory confirma-tion of scopolamine co-intoxication in patients using tainted heroin. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:491.
51. Hamilton RJ, Perrone J, Hoffman R, et al. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38:597.
52. Quandt CM, Sommi RW, Pipkin T, et al. Differentiation of cocaine toxicity. Role of the toxicology drug screen. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22:582.
53. Nogue S, Sanz P, Munne P. Acute scopolamine poisoning after sniffing adulterated cocaine. Drug Alcohol Depend 1991; 27:115.
54. Weiner AL, Bayer MJ, McKay CA, et al. Anticholinergic poisoning with adulterated intranasal cocaine. Am J Emerg Med 1998; 16:517.
55. Pakes GE. Abuse of trihexyphenidyl. JAMA 1978; 240:2434.
56. Goggin DA, Solomon GF. Trihexyphenidyl abuse for euphorigenic effect. Am J Psychiatry 1979; 136:459.
57. Kaminer Y, Munitz H, Wijsenbeck H. Trihexyphenidyl (Artane) abuse: euphoriant and anxiolytic. Br J Psychiatry 1982; 140:473.
58. McInnis M, Petursson H. Trihexyphenidyl dependence. Acta Psychiatr Scand 1984; 69:538.
59. Crawshaw JA, Mullen PE. A study of benzhexol abuse. Br J Psychiatry 1984; 145:300
60. Wells BG, Marken PA, Rickman LA, et al. Characterizing anticholinergic abuse in community mental health. J Clin Psychopharmacol 1989; 9:431.
61. Cohen MJ, Hanbury R, Stimmell B. Abuse of amitriptyline. JAMA 1978; 240:1372.
62. Callahan M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. Ann Emerg Med 1985; 14:1.
63. Feldman MD, Behar M. A case of massive diphenhydramine abuse and withdrawal from use of the drug. JAMA 1986; 225:3119.
64. Johnson P, Hansen D, Matarazzo D, et al. Transderm Scop patches for prevention of motion sickness. N Engl J Med 1984; 311:468.
65. Ostler HB. Cycloplegics and mydriatics: tolerance, habituation, and addiction to topical administration. J Paediatr Child Health 1990; 26:106.
66. Sato EH, deFreitas D, Foster CS. Abuse of cyclopentolate hydrochloride (Cyclogyl) drops. N Engl J Med 1992; 326:1363.
67. Arena JM. Atropine poisoning: a report of two cases from jimson weed. Clin Pediatr 1963; 2:182.
68. Farnsworth NR. Hallucinogenic plants. Science 1968; 162:1086.
69. Dewitt MS, Swain R, Gibson LPB. The dangers of jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha Valley of West Virginia. West Virginia Med J 1997; 93:182.
70. Sopchak CA, Stork CM, Cantor RM, et al. Central anticholinergic syndrome due to Jimson weed. Physostigmine therapy revisited? J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36:43.
71. Fussell K, Kirjis JN. A 21-year-old man with mental status changes. Tenn Med 1998; 91:151.
72. Gowdy JM. Stramonium intoxication. Review of symptomatology in 112 cases. JAMA 1972; 221:585.
73. Mikolich JR, Paulson GW, Cross CJ. Acute anticholinergic syndrome due to jimson seed ingestion. Ann Intern Med 1975; 83:321.
74. Mikolich JR, Paulson GW, Cross CJ, Calhoun R. Neurologic and electroencephalographic effects of jimsonweed intoxication. Clin Electroencephalogr 1976; 7:49.
75. Klein-Schwartz W, Oderda GM. Jimsonweed intoxication in adolescents and young adults. Am J Dis Child 1984; 138:737.
76. Oberndorfer S, Grisold W, Hinterholzer G, et al. Coma with focal neurological signs caused by Datura stramonium intoxication in a young man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:458.
77. Giuhelli D, Contri L, Bott A, et al. Atropine poisoning: importance of the clinical diagnosis. Minerva Anestesiol 1998; 64:567.
78. Nogue S, Pujol L, Sanz P, et al. Datura stramonium poisoning. Identification of tropane alkaloids in urine by gas chromatography–mass spectrometry. J Int Med Res 1995; 23:132.

78a. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. Cleveland Clin J Med 2000; 67:709.
79. Ben-Barak J, Dudai Y. Scopolamine induces an increase in muscarinic receptor level in rat hippocampus. Brain Res 1980; 193:309.
80. Dugan GM, Gumbmann MR, Friedman M. Toxicological evaluation of jimson weed (Datura stramonium) seed. Food Chem Toxicol 1989; 27:501.
81. Ungerer A, Schmitz-Bourgeois M, Melan C, et al. Gamma-l-glutamyl-l-aspartate induces specific deficits in long-term memory and inhibits [$^3$H]glutamate binding on hippocampal membranes. Brain Res 1988; 446:205.
82. Hasan SS, Kushwaha AK. Chronic effect of Datura (seed) extract on the brain of albino rats. Jpn J Pharmacol 1987; 44:1.

Chapitre 12

# Éthanol

*Bois du vin, et non des larmes – a dit le sage,*
*Le vin est l'antidote contre le poison de la mélancolie.*
Le Rubayiat d'Omar Khayyam

*Qu'adviendra-t-il d'un enfant conçu dans le gin, dont une distillation empoisonnée le nourrit par le ventre et le sein de sa mère ?*
Henry Fielding

## Histoire et épidémiologie

L'éthanol est un sous-produit du métabolisme énergétique du sucre par la levure. Il y a plusieurs dizaines de milliers d'années, les peuples du paléolithique ont découvert l'hydromel et le vin, qu'ils obtenaient par la fermentation naturelle du miel, des dattes ou de la sève. Le développement de l'agriculture dans l'est de la Turquie, la Mésopotamie et l'Égypte est à l'origine de la fabrication de la bière, issue de la fermentation de l'orge et du blé, et du vin, à partir de variétés de raisin cultivées pour leur contenu élevé en sucre. Pendant les quelques milliers d'années qui ont suivi, la difficulté à trouver de l'eau pure non contaminée – notamment dans les centres urbains – a conduit de nombreuses populations à la remplacer par la bière et le vin, qui représentaient des alternatives sûres. Hippocrate avait constaté qu'il était dangereux de boire l'eau qui ne provenait ni de sources, ni de puits profonds, et au Moyen Âge, l'alcool était appelé *aqua vitæ* – l'« eau de vie » [1,2,2a] (en Asie, l'utilisation des boissons alcoolisées était moins répandue, car la pratique de bouillir l'eau permettait la consommation de thés non alcoolisés ; une autre raison de ne pas boire d'alcool était – et est toujours – l'incapacité de nombreux Japonais et Chinois à métaboliser totalement l'éthanol [voir plus bas]).

Les levures produisent un éthanol concentré à seulement 16 %. Aux alentours de 700 après Jésus-Christ, des alchimistes arabes ont su tirer avantage des différents points d'ébullition de l'éthanol et de l'eau (78 °C contre 100 °C) pour mettre au point le procédé de distillation (de fait, le mot « alcool » provient du terme arabe *al kohl*, qui désigne l'essence de base d'une matière). Ils sont ainsi parvenus à obtenir de l'esprit distillé contenant une quantité élevée d'éthanol, dont la consommation s'est répandue dans toute l'Europe après l'an 1100 [1,2] (aujourd'hui, 180 ml de vin, 360 ml de bière et 45 ml


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'alcool à 60° contiennent environ 12 g d'éthanol).

Au cours des trois derniers siècles, des périodes de forte consommation d'éthanol ont alterné avec des phases de tempérance en Europe et aux États-Unis. L'« épidémie de gin » qu'a connue Londres entre 1710 et 1750, représentée de façon très réaliste sur les gravures de William Hogarth, a conduit le Collège des médecins de Londres à déclarer que l'utilisation d'éthanol par voie parentérale pourrait provoquer des lésions cérébrales chez les nouveau-nés [3,4]. Aux États-Unis, pendant les années 1790, la consommation moyenne annuelle d'éthanol était de 22 l par adulte ; c'est à cette période que le Docteur Benjamin Rush rédigea son *An Inquiry into the Effects of Ardent Spirits upon the Human Mind and Body* (*Une étude des effets des alcools forts sur l'esprit et le corps de l'homme*), qui prônait de s'abstenir de consommer tout esprit distillé, tout en reconnaissant les effets bénéfiques de la bière et du vin. En 1830, la consommation annuelle des Américains était passée à 27 l ; 20 ans plus tard, alors qu'un mouvement de tempérance se propageait, elle est tombée à 8 l. À l'exception de brefs sursauts dans les années 1860 et 1900, ce chiffre est resté stable jusqu'à la Première Guerre mondiale. Pendant cette période, sous la pression de groupes tels que la Women's Christian Temperance Union, plusieurs États ont voté des lois instaurant la prohibition, mais celles-ci ont souvent été annulées par les tribunaux. Cependant, l'émergence de la Ligue anti-saloon au début du xx$^{e}$ siècle a finalement conduit à la Prohibition nationale adoptée sous la forme du 18$^{e}$ amendement à la constitution. Bien que la Prohibition se soit avérée un échec total à l'échelle de la société américaine, elle a malgré tout entraîné une baisse de la consommation moyenne d'éthanol à 3,5 l et une diminution par deux de l'incidence de la cirrhose du foie par rapport à 1907, où elle avait atteint un record. Suite au retrait de la Prohibition en 1933, la consommation moyenne d'éthanol est remontée progressivement pendant 50 ans, pour atteindre un pic à 10,5 l en 1980. Pendant les années quatre-vingt, un nouveau mouvement de tempérance a vu le jour ; le groupe Mothers Against Drunk Driving (MADD) a été créé, tous les États américains ont monté l'âge légal pour boire de l'alcool à 21 ans et des étiquettes de mise en garde ont commencé à être placées sur les bouteilles de boissons alcoolisées. Depuis 1980, la consommation d'éthanol a diminué de façon continue, particulièrement la consommation des esprits distillés [5,6]. Une étude réalisée en 1992 aux États-Unis a découvert que 44 % des adultes buvaient régulièrement de l'alcool, 22 % étaient d'anciens buveurs et 34 % étaient abstinents à vie [7].

Néanmoins, l'éthanol continue à causer plus de 100 000 décès par an aux États-Unis, contribuant ainsi à 5 % de la mortalité globale de ce pays [6,8-11]. La tendance à la baisse de la consommation d'alcool est réelle au sein de la population blanche, mais pas chez les Noirs ou les Hispaniques [12]. En outre, la consommation d'éthanol chez les adolescents américains n'a pas varié entre 1985 et 2000. L'âge moyen de consommation de la première boisson alcoolisée est aujourd'hui de 12 ans ; en 1998, 74 % des lycéens en classe de terminale et 44 % des élèves en quatrième déclaraient avoir bu de l'alcool au cours de l'année précédente, et un tiers des terminales avaient été saouls au cours du mois précédent. Les adolescents ayant commencé à boire avant l'âge de 15 ans ont quatre fois plus de risque de devenir alcooliques que ceux qui ont commencé à boire après 21 ans (40 % contre 10 %) [13].

Une enquête nationale sur l'alcool réalisée en 1994 aux États-Unis a révélé que l'influence de la consommation d'éthanol sur la mortalité pouvait être représentée par une courbe en forme de J chez l'homme, mais que cette influence était insignifiante chez la femme. Les hommes ayant une consommation légère à modérée ont un taux de mortalité inférieur à celui des abstinents, ce qui concorde avec les impressions des médecins depuis Hippocrate, ainsi qu'avec les résultats d'autres enquêtes [14,15]. Cependant, au sein de ce groupe, le mode de consommation avait son importance ; les buveurs légers à modérés qui déclaraient avoir occasionnellement une consommation forte présentaient un risque de mortalité plus élevé [14].

En 1990, le coût des problèmes liés à l'éthanol – y compris les maladies et la perte de productivité – était estimé aux États-Unis à 136 milliards de dollars [8-11]. Dix ans plus tard, ce chiffre était monté à 185 milliards de dollars [16]. Les estimations de la mortalité fournies par les Centers for Disease Control (CDC) sont basées sur le risque relatif lié à l'alcool pour certaines pathologies, notamment le cancer de l'œsophage, la cirrhose, la pancréatite et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et les accidents de voiture, les homicides et les suicides (tableaux 12.1 et 12.2). Chaque décès représente en moyenne 26 « années de vie potentielles perdues » [10].

Combien d'Américains sont alcooliques ? Selon le National Institute on Alcoholism and Alcohol Abuse, la réponse est 10,4 millions : 7,1 millions d'hommes et 3,3 millions de femmes [17]. Ces chiffres posent un problème logistique mais aussi terminologique : les questionnaires de dépistage [18,19] ont tendance à sous-estimer la consommation, et la plupart des soi-disant marqueurs de laboratoire ne sont ni sensibles, ni spécifiques (tableau 12.3) [20-32] (certains éléments prouvent que les concentrations sanguines de transferrine déglycosylée et de γ-glutamyl transférase reflètent l'*intensité* de la consommation d'alcool, mais en aucun cas la *fréquence* [32a]). En outre, il n'existe aucun consensus sur ce qu'englobe le terme « alcoolisme ». Il désigne généralement un mode de consommation, qui est soit épisodique, soit continu, qui perturbe la santé ainsi que les activités professionnelles, domestiques et sociales. La consommation d'alcool aux États-Unis s'étale sur un large spectre de gravité, de rare à obsessive, et rien ne sépare clairement les alcooliques des non-alcooliques. Le terme de *consommation problématique* s'applique aux personnes dépendantes à l'éthanol – c'est-à-dire présentant une dépendance psychique mais pas nécessairement physique – ainsi qu'à ceux qui, bien qu'étant abstinents la plupart du temps, ont des problèmes dès qu'ils boivent (par exemple, une diminution des compétences professionnelles ou une arrestation). Le DSM-IV de l'American Psychiatric Association définit l'*abus d'alcool* en termes d'altération du fonctionnement professionnel ou social et la *dépendance alcoolique* en termes de cette même altération accompagnée de la présence établie d'une tolérance ou de symptômes de sevrage (voir le chapitre 1) [33].

On estime que 19 millions des Américains à partir de 18 ans – ou 7 % des adultes et 19 % des adolescents – ont une consommation d'alcool problématique [9]. En appliquant les critères du DSM, on estime que la prévalence à long terme de l'abus d'éthanol et de la dépendance alcoolique aux États-Unis est compris entre 13,7 % et 23,5 % [7]. Dans une étude, la prévalence à long terme de la dépendance à l'éthanol était de 20,1 % chez les hommes et de 8,2 % chez les femmes [34]. Dans une étude réalisée en 1988 dans l'État américain du Wisconsin, il est apparu que 25 % des adultes avaient une consommation occasionnelle (cinq verres d'alcool ou plus lors d'au moins une occasion au cours du mois précédent), 8,6 % buvaient plus de 60 verres par mois et 6,2 % avaient récemment pris le volant sous l'emprise de l'alcool [35]. Une enquête réalisée à l'échelle nationale auprès d'adultes américains âgés de 18 ans et plus a estimé qu'entre 1993 et 2001, le nombre d'épisodes de consommation occasionnelle avait augmenté de 17 % par an (passant de 6,3 % à 7,4 %) ; les taux étaient les plus importants parmi les sujets âgés de 18 à 25 ans, bien que les deux tiers des buveurs occasionnels fussent âgés de 25 ans ou plus [36]. Une enquête menée auprès d'étudiants a découvert que 40 % d'entre eux avaient eu une forte consommation d'alcool occasionnelle au cours des 2 semaines précédentes [37]. Ceux que l'on appelle aux États-Unis les *skid row alcoholics* (les alcooliques qui fréquentent les quartiers malfamés) représentent moins de 5 % des personnes ayant un problème avec l'alcool, la vaste majorité étant des ouvriers appartenant à la classe moyenne, des employés ou des femmes au foyer [38]. On estime que le taux à long terme d'abus d'éthanol chez les médecins américains est de 4 % à 14 % [39,40].

Le recoupement d'informations en provenance de plusieurs bases de données nationales a conduit à découvrir que les mineurs (c'est-à-dire les jeunes de 12 à 20 ans) qui

**Tableau 12.1.** Estimations des fractions attribuables à l'alcool, mortalité totale estimée et estimations de la mortalité associée à l'éthanol en fonction du sexe et du diagnostic, par les Centers for Disease Control (États-Unis, 1987)

| | | Hommes | | Femmes | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Diagnostic** | **FAA** | **Décès** | **MAA** | **Décès** | **MAA** |
| **Néoplasmes malins** | | | | | |
| – Cancer de la lèvre, de la cavité buccale, du pharynx | 0,50 | 5259 | 2630 | 2622 | 1049 |
| – Cancer de l'œsophage | 0,75 | 6705 | 5029 | 2365 | 1774 |
| – Cancer de l'estomac | 0,20 | 8178 | 1636 | 5428 | 1086 |
| – Cancer du foie, des voies biliaires intrahépatiques | 0,15 | 4215 | 632 | 2831 | 425 |
| – Cancer du larynx | 0,50 | 2968 | 1484 | 690 | 276 |
| **Troubles mentaux** | | | | | |
| – Psychoses alcooliques | 1,00 | 302 | 302 | 80 | 80 |
| – Syndrome de dépendance à l'alcool | 1,00 | 3353 | 3353 | 908 | 908 |
| – Abus d'alcool | 1,00 | 537 | 537 | 136 | 136 |
| **Maladies cardiovasculaires** | | | | | |
| – Hypertension essentielle | 0,08 | 1663 | 126 | 2368 | 180 |
| – Cardiomyopathie alcoolique | 1,00 | 688 | 688 | 109 | 109 |
| – Maladie cérébrovasculaire | 0,07 | 58 302 | 3790 | 90 068 | 5854 |
| **Maladies respiratoires** | | | | | |
| – Tuberculose respiratoire | 0,25 | 911 | 228 | 396 | 99 |
| – Pneumonie et grippe | 0,05 | 32 379 | 1619 | 34 852 | 1743 |
| **Maladies digestives** | | | | | |
| – Maladies de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum | 0,10 | 4545 | 455 | 4520 | 452 |
| – Gastrite alcoolique | 1,00 | 60 | 60 | 13 | 13 |
| – Stéatose alcoolique du foie | 1,00 | 672 | 672 | 242 | 242 |
| – Hépatite alcoolique aiguë | 1,00 | 518 | 518 | 276 | 276 |
| – Cirrhose alcoolique du foie | 1,00 | 5517 | 5517 | 1991 | 1991 |
| – Lésions hépatiques alcooliques, non spécifiées | 1,00 | 1514 | 1514 | 535 | 535 |
| – Autre cirrhose du foie | 0,50 | 7508 | 3754 | 5097 | 2549 |
| – Pancréatite aiguë | 0,42 | 1117 | 469 | 1005 | 422 |
| – Pancréatite chronique | 0,60 | 121 | 73 | 74 | 44 |
| **Blessures accidentelles** | | | | | |
| – Accidents de véhicules motorisés | 0,42 | 33 904 | 14 240 | 14 386 | 6042 |
| – Autres accidents de la route | 0,20 | 159 | 32 | 72 | 14 |
| – Accidents de transport marin ou fluvial | 0,20 | 853 | 171 | 95 | 19 |
| – Accidents de transport aérien | 0,16 | 1032 | 165 | 231 | 37 |
| – Empoisonnements à l'alcool | 1,00 | 151 | 151 | 37 | 37 |
| – Chutes accidentelles | 0,35 | 6091 | 2132 | 5485 | 1920 |
| – Accidents causés par un incendie | 0,45 | 2863 | 1288 | 1847 | 831 |
| – Noyades accidentelles | 038 | 3529 | 1341 | 831 | 316 |
| – Autres blessures | 0,25 | 4469 | 1117 | 1410 | 353 |
| **Blessures intentionnelles** | | | | | |
| – Suicide | 0,28 | 24 073 | 6740 | 6472 | 1812 |
| – Homicide | 0,46 | 15 007 | 6903 | 4792 | 2204 |
| **Troubles métaboliques** | | | | | |
| – Diabète sucré | 0,05 | 15795 | 790 | 21 959 | 1098 |
| **Autres diagnostics liés à l'alcool** | | | | | |
| – Polyneuropathie alcoolique | 1,00 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| – Taux sanguin d'éthanol excessif | 1,00 | 9 | 9 | 2 | 2 |
| **Total** | | | 70 168 | | 34 927 |

FAA : fractions attribuables à l'alcool ; MAA : mortalité associée à l'alcool.
Adapté de Alcohol-related mortality and years of potential life lost, United States, 1987, MMWR 1990 ; 39 : 173.

**Tableau 12.2.** Estimations de la mortalité associée à l'éthanol et du rapport homme/femme, en fonction du sexe et de la catégorie diagnostique, par les Centers for Disease Control (États-Unis, 1987)

| Décès par catégorie diagnostique (%) | Décès chez les hommes | (%) | Décès chez les femmes | (%) | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Néoplasmes malins | 11 410 | (13,3) | 4609 | (13,2) | 16 019 | (15,2) |
| Troubles mentaux | 4192 | (6,0) | 1124 | (3,2) | 5316 | (5,1) |
| Maladies cardiovasculaires | 4604 | (6,6) | 6143 | (17,6) | 10 747 | (10,2) |
| Maladies respiratoires | 1847 | (2,6) | 1842 | (5,3) | 3688 | (3,5) |
| Maladies digestives | 13 032 | (18,6) | 6524 | (18,7) | 19 556 | (18,7) |
| Blessures accidentelles | 20 637 | (29,4) | 9569 | (27,4) | 30 205 | (28,7) |
| Blessures volontaires | 13 644 | (19,4) | 4016 | (11,5) | 17 660 | (16,8) |
| Autres diagnostics liés à l'alcool | 803 | (1,1) | 1100 | (3,1) | 1903 | (1,8) |
| Total | 70 160 | (100,0) | 34 927 | (100,0) | 105 094 | (100,0) |

Adapté de Alcohol-related mortality and years of potential life lost, United States, 1987, MMWR 1990 ; 39 : 173.

**Tableau 12.3.** Tests de laboratoire pour identifier les alcooliques

| |
|---|
| Liaison de l'acétaldéhyde aux érythrocytes [20] |
| Quantité d'hydrates de carbone contenus dans la transferrine (transferrine-déficient en hydrates de carbone [DCT]) [21,32,32a] |
| Taux de γ-glutamyl transférase [22] |
| Taux de monoamine oxydase plaquettaire [23] |
| Taux de dopamine β-hydroxylase plasmatique [23] |
| Activité Na, K-ATPase des érythrocytes et des muscles squelettiques [24] |
| Concentration sanguine en dolichol [25] |
| Taux sériques de β-hexosaminidase [26] |
| Taux sériques de méthanol [27] |
| Taux plasmiques de carnitine [28] |
| Potentiels évoqués auditifs [30] |

consomment de l'alcool consomment 20 % de la quantité totale d'éthanol bue aux États-Unis et que les consommateurs excessifs adultes en consomment 30 % [41]. Ce rapport a été critiqué pour des questions de méthodologie, notamment sur la définition du terme « excessif » donnée comme étant de plus de deux verres d'alcool par jour pour les hommes et de plus d'un verre pour les femmes [16,42].

Dans le centre hospitalier de Harlem, dans la ville de New York, 47 % de 118 patients admis consécutivement dans le service de médecine générale ont été jugés comme étant alcooliques [43]. À l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore, l'alcoolisme a été diagnostiqué chez 25 % des patients admis dans le service de médecine, 30 % en psychiatrie, 19 % en neurologie, 12,5 % en obstétrique et gynécologie et 23 % en chirurgie [44]. Douze pour cent des dépenses de santé pour les adultes aux États-Unis sont destinées à l'abus d'alcool [35] (il est également intéressant de mentionner que la grande majorité des alcooliques sont en outre de gros fumeurs [45,46]).

La consommation d'éthanol dans plusieurs pays européens, notamment l'Irlande, la France et l'Allemagne, est supérieure à celle recensée aux États-Unis. Au Royaume-Uni et au Danemark, la consommation de vin par enfant de moins de 16 ans a doublé entre 1993 et 2003 [46a].

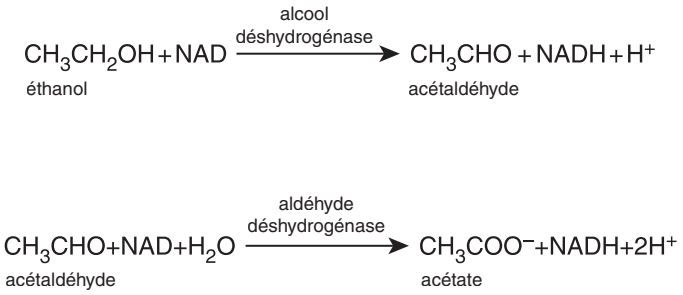



**Figure 12.1.** Métabolisme de l'éthanol.

## Métabolisme de l'éthanol

Après avoir été ingéré, l'éthanol est métabolisé de plusieurs façons [47,48]. Pour 90 %, il est oxydé dans le foie en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH). Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), un cofacteur enzymatique, est ainsi réduit en NADH (figure 12.1). L'ADH agit normalement sur une variété de substrats, qui englobent probablement les stéroïdes et les acides gras. L'éthanol est également oxydé par un système microsomial d'oxydation de l'éthanol (*microsomal ethanol-oxidizing system* [MEOS]), induit par l'ingestion à long terme d'éthanol. Enfin, une troisième voie de métabolisme de l'éthanol passe par la catalase péroxysomiale. De très faibles quantités d'éthanol ingérées sont excrétées dans l'urine ou par les poumons (l'« haleine alcoolique » est en fait l'odeur de l'isoamylacétate, de l'éthyle acétate et d'autres composés selon les différentes boissons alcoolisés [49]).

Le métabolisme de l'éthanol par chacune de ces trois voies produit de l'acétaldéhyde, qui est ensuite oxydé en acétate puis en acétyl-CoA par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui dépend du NAD et que l'on trouve dans les mitochondries hépatiques. L'ingestion d'éthanol marqué au C14 fait apparaître les marqueurs dans le cholestérol, le glycérol et les acides gras.

Ces réactions biochimiques expliquent plusieurs effets de l'éthanol. Les équivalents hydrogènes produits par l'oxydation de l'éthanol s'infiltrent dans les mitochondries et contournent le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs) ; l'oxydation des acides gras est ainsi ralentie, et une grande partie du squelette carbone est incorporée aux acides gras par l'acétyl-CoA, ce qui entraîne une accumulation de lipides dans le foie. Selon la quantité d'alcool bue et le mode de consommation, l'éthanol exerce également une influence sur le poids corporel. Un gramme d'éthanol apporte 7 kcal d'énergie. Absorbé à des quantités faibles à modérées, l'éthanol, métabolisé par l'ADH, diminue l'oxydation des lipides et augmente la synthèse des acides gras, favorisant de cette façon le stockage des lipides et la prise pondérale. Une forte consommation d'éthanol stimule le système MEOS, qui génère uniquement de la chaleur entraînant une perte de poids [50,51]. Les autres effets de l'éthanol sont notamment la conséquence de déplacements du rapport NADH/NAD. Une augmentation de ce rapport aboutit à un ralentissement du métabolisme du phosphoénolpyruvate en dihydroacétate et en glucose-6-phosphate et de ce dernier en glycogène, empêchant la gluconéogenèse et posant les bases de l'hypoglycémie (tableau 12.4) [52]. Une élévation du rapport NADH/NAD perturbe en outre la conversion du lactate en pyruvate, ce qui contribue à l'apparition d'une acidose métabolique.

L'enzyme principale qui intervient dans le système MEOS est un cytochrome unique inductible par l'éthanol, le P450E1 (également appelé CYP2E1), dont l'induction favorise la tolérance métabolique à l'éthanol ainsi qu'à d'autres drogues, y compris les barbituriques et les benzodiazépines [47,52,53]. En outre, le CYP2E1 catalyse l'hydroxylation

**Tableau 12.4.** Contributions à l'hypoglycémie alcoolique

| |
|---|
| Privation de nourriture |
| Déplétion du glycogène hépatique |
| Diminution du rapport NAD/NADH, limitant la gluconéogenèse |
| Diminution de la dégradation des acides gras en acétyl-CoA, limitant davantage la gluconéogenèse |
| Émoussement de la réponse à l'hormone de croissance |

*Source :* Lieber CS. Medical and nutritional complications of alcoholisme : mechanisms and management. New York : Plenum Press ; 1992.

des acides gras, ce qui contribue à l'accumulation lipidique, et convertit un certain nombre de xénobiotiques – dont les solvants industriels, les anesthésiques volatils, l'acétaminophène, l'isoniazide et la cocaïne – en métabolites toxiques.

Chacune des trois voies métaboliques de l'éthanol peut produire des radicaux libres exerçant un stress sur les systèmes antioxydants. L'éthanol, l'hyperlactacidémie et une augmentation du NADH augmentent tous trois l'activité de la xanthine oxydase ainsi que la production de superoxyde. Le CYP2E1 aggrave le stress oxydatif en générant des espèces réactives de l'oxygène et en altérant les systèmes de défense tels que le glutathion ; la péroxydation lipidique et la production de superoxyde sont corrélées à la quantité de CYP2E1 induite [54,55]. La catalase créé du peroxyde d'hydrogène.

La baisse du taux de NAD ralentit l'oxydation de l'acétaldéhyde, une toxine plus puissante que l'éthanol. En plus d'interférer avec le métabolisme des tissus, notamment ceux du cœur, du foie et du cerveau, l'acétaldéhyde pourrait contribuer à la tolérance, à la dépendance et au sevrage de l'éthanol. Certains rats s'autoadministrent l'acétaldéhyde par voie intraventriculaire, mais pas l'éthanol [56] ; les souris développent une dépendance physique à l'acétaldéhyde ; et l'éthanol et l'acétaldéhyde atténuent respectivement les signes du sevrage induits par l'autre substance [57]. Bien que l'éthanol produise rarement des taux d'acétaldéhyde sanguins pharmacologiquement significatifs chez l'animal ou l'être humain naïfs, celui-ci s'accumule dans le cerveau des buveurs chroniques et les alcooliques présentent des taux sanguins plus élevés [58].

L'acétaldéhyde pourrait avoir des effets indirects en provoquant une accumulation, dans le système nerveux central (SNC), d'une famille de composés appelés les tétrahydroisoquinoléines (TIQ). Il en existe deux types : les TIQ avec une substitution alkyle, qui se forment par condensation de l'acétaldéhyde avec la noradrénaline pour donner le 4,6,7-trihydroxy-TIQ ou avec la dopamine pour donner le salsolinol, et les TIQ avec une substitution benzyle, qui se forment par condensation des catécholamines avec certains de leurs propres métabolites, présents en quantités anormalement élevées en raison de la compétition avec l'acétaldéhyde pour l'ALDH. Par exemple, la dopamine se condense avec la phénacétaldéhyde pour former la tétrahydropapaveroline (THP). L'acétaldéhyde se condense également avec les indoles pour former les additifs β-carbolines. Les TIQ sont les précurseurs de la morphine dans le pavot et, dans le cerveau, ils se lient aux récepteurs des opiacés. Chez l'animal, l'injection directe d'acétaldéhyde, des TIQ ou des β-carbolines dans le cerveau entraîne une préférence de type addictive pour l'éthanol, et ce comportement est atténué par la naloxone ou le naltrexone [60,61]. On ne connaît pas encore l'intérêt clinique de ces observations ; comme nous l'avons remarqué précédemment, l'éthanol interagit lui-même avec les récepteurs aux opiacés et les endorphines.

## Neurobiologie de l'éthanol

L'éthanol exerce ses effets sur un grand nombre de systèmes de neurotransmission et de second messager (tableau 12.5), et il y a encore une dizaine d'années, la sagesse populaire voulait que ces effets soient secondaires à l'action de l'éthanol sur les lipides membranaires des cellules. L'éthanol et les autres alcools, ainsi que les anesthésiques volatils, altèrent la double couche lipidique de la

**Tableau 12.5.** Effets neurochimiques de l'éthanol

| | |
|---|---|
| Glutamate | La consommation aiguë inhibe l'activation des récepteurs au NMDA ; module l'expression des gènes des récepteurs NMDA |
| Acide γ-inhibant (GABA) | La consommation aiguë intensifie la fonction du récepteur GABA ionotropique et la fonction du récepteur $GABA_B$ métabotropique |
| Sérotonine (5-HT) | Potentialise la fonction du récepteur $5\text{-}HT_3$ ionotropique ; rapports contradictoires sur les récepteurs au 5-HT |
| Canaux calciques voltage-dépendants | La consommation aiguë inhibe les canaux de type L et de type N |
| Canaux potassiques calcium-dépendants | L'administration aiguë augmente la conductance des canaux |
| Dopamine | La consommation aiguë augmente la décharge des neurones dopaminergiques dans l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc |
| Opiacés | La consommation aiguë facilite la liaison aux récepteurs μ, inhibe la liaison aux récepteurs δ et n'a aucun effet sur les récepteurs κ |
| Acétylcholine (ACh) | Augmente l'affinité des récepteurs nicotiniques de l'ACh pour l'ACh |
| Adénosine | Inhibe le transport de l'adénosine vers l'intérieur des cellules |
| Récepteurs de l'ATP | Inhibe la fonction des récepteurs |
| Neuropeptide Y | Interagit avec un sous-type particulier de récepteurs |

membrane cellulaire ; ils augmentent de ce fait la fluidisation de la membrane et réduisent l'excitabilité de la membrane des neurones [62]. Il semblerait que la tolérance soit corrélée à une diminution de la « fluidisabilité » (c'est-à-dire à une augmentation de la « rigidité » membranaire) et que la dépendance physique soit corrélée à une persistance de cet état de « rigidité » suite à l'abstinence [63]. L'augmentation de la rigidité constatée lors de la consommation chronique d'éthanol a été imputée à l'élévation de la quantité de cholestérol et d'acides gras, qui réduisent l'aptitude de l'éthanol à pénétrer les membranes [64]. On considérait alors que les effets sur les protéines membranaires étaient secondaires ; l'existence d'un récepteur spécifique de l'éthanol paraissait peu vraisemblable.

Il s'est cependant avéré que l'aptitude de l'éthanol à diminuer l'excitabilité des neurones en agissant de façon non sélective sur la microfluidité des membranes biologiques n'est réelle que pour des concentrations bien supérieures à celles que l'on rencontre en pratique clinique [64,65]. En outre, en comparant des alcools à chaîne de plus en plus longue, l'existence d'une « limite » biologique a pu être observée. Ainsi, par exemple, les alcools à chaîne longue ont une meilleure solubilité dans les lipides membranaires ; pourtant, contrairement aux alcools à chaîne plus courte, ils n'inhibent pas les canaux ioniques activés par le récepteur au *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) [66], et les anesthésiques dont la liposolubilité est identique ont des effets différents sur des protéines membranaires spécifiques [64,67]. Il a par la suite été montré que l'inhibition d'un récepteur nicotinique à l'acétylcholine par l'éthanol impliquait le domaine aminoterminal extracellulaire du récepteur, et non un site intramembranaire [68]. Toutes les découvertes qui ont été faites indiquent aujourd'hui que bien qu'il soit peu probable qu'il existe des récepteurs spécifiques à l'éthanol comparables aux récepteurs des opiacés ou de la sérotonine, l'éthanol interagit directement avec les protéines membranaires.

## Récepteurs au glutamate

À des concentrations sanguines toxiques, l'éthanol inhibe l'activation des récepteurs au NMDA [69-72] et produit un effet de stimulus discriminant semblable à celui produit par

les antagonistes du NMDA [73]. Au début du sevrage de l'éthanol, le fonctionnement des récepteurs au NMDA est régulé à la hausse, et, chez l'animal, la fréquence et la gravité des crises convulsives induites par le sevrage de l'éthanol sont atténuées par les antagonistes des récepteurs au NMDA. En retour, chez le rat, l'éthanol prévient les crises convulsives induites par le NMDA. Les changements neuropathologiques associés à une exposition chronique à l'éthanol sont en toute vraisemblance imputables au phénomène de régulation à la hausse du récepteur au NMDA et à l'excitotoxicité du glutamate [73,74].

L'inhibition de l'activité neuronale dépendant du NMDA est différente selon les régions cérébrales, car l'éthanol agit différemment en fonction des sous-types du récepteur au NMDA. Il s'agit des sous-unités NR1, dont les différentes isoformes sont générées par épissage alternatif du même gène, ainsi que de quatre sous-unités NR2 codées par quatre gènes différents. La composition du récepteur au NMDA varie selon les régions du cerveau. Dans des études impliquant l'expression de récepteurs recombinants au NMDA dans des ovocytes ou des lignées cellulaires, l'éthanol modifie préférentiellement les récepteurs contenant des variants épissés NR1-1a ou NR1-1b et des sous-unités NR2A ou NR2B [65,75]. On ignore encore le site d'action de l'éthanol sur le récepteur au NMDA. L'éthanol n'influence pas directement les propriétés de liaison des agonistes du récepteur au NMDA, et il ne semble pas interagir sur les sites du glutamate, de la glycine ou des polyamines, ni, à l'intérieur du canal, sur les sites du $Mg^{2+}$ ou de la phencyclidine/dizocilpine [65]. L'éthanol interagit probablement avec un site allostérique qui module la cinétique de l'ouverture du canal, et l'effet de « limite » observé avec les alcools à chaîne de plus en plus longue concorde avec la liaison à une poche hydrophobe distincte située à l'intérieur des protéines du récepteur [66,76,77].

L'inhibition aiguë des récepteurs au NMDA par l'éthanol entraîne une diminution du flux entrant de $Ca^{2+}$, une diminution de l'accumulation de GMP cyclique ainsi qu'à des effets à large spectre au niveau des voies intracellulaires de transduction des signaux [69]. Lorsque l'exposition à l'éthanol est chronique, ces effets produisent des augmentations compensatoires du nombre et de la fonction des récepteurs au NMDA. Les sites de liaison du glutamate (mais pas de la glycine) sont plus nombreux et, selon la région cérébrale (par exemple le cortex, l'hippocampe ou le cervelet), une régulation à la hausse de sous-unités spécifiques a lieu de manière préférentielle. Il semble tout à fait possible que ces adaptations sous-tendent la dépendance physique.

L'éthanol module l'expression génique du récepteur au NMDA à la fois au niveau de la transcription génique dans le noyau et au niveau de la post-transcription et de la post-traduction dans le cytoplasme [73]. Les sous-unités NR1 et NR2 des récepteurs au NMDA possèdent des sites pour la phosphorylation par les kinases telles que la phosphokinase A, la phosphokinase C, la kinase calcium/calmoduline-dépendante II (CaMKII) et les tyrosine-kinases. Par ses effets sur les systèmes de second messager, l'éthanol module la phosphorylation de sous-unités spécifiques dans des régions cérébrales données, régulant ainsi à la hausse ou à la baisse leur activité fonctionnelle [77,78]. Par exemple, l'éthanol donné à des souris augmente la phosphorylation par la kinase Fyn de la sous-unité NR2B du récepteur au NMDA. Les souris déficientes en kinase Fyn sont hypersensibles aux effets hypnotiques de l'éthanol et ne présentent pas de tolérance aiguë [73].

L'éthanol inhibe également les récepteurs à l'AMPA/kaïnate mais à des concentrations bien supérieures à celles nécessaires pour inhiber le récepteur au NMDA, et les récepteurs à l'AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate)/kaïnate exposés de manière chronique à l'éthanol ne subissent pas d'adaptations suffisantes pour provoquer la dépendance physique [72,78,79]. Dans des cultures de neurones de Purkinje du cervelet, l'exposition chronique à l'éthanol a augmenté la signalisation $Ca^{2+}$ en réponse à l'AMPA. Il a été considéré que l'effet était indirect ; en dépolarisant la membrane cellulaire par le biais de l'ouverture des canaux $Na^{+}$, les récepteurs à l'AMPA ont abaissé le seuil

d'entrée du calcium par les récepteurs au NMDA et les canaux calciques voltage-dépendants [80].

## Acide γ-aminobutyrique (GABA) et récepteurs de la glycine

À des concentrations toxiques, l'éthanol stimule la fonction des récepteurs $GABA_A$ ionotropiques [81]. Les agonistes et les inhibiteurs de la recapture du $GABA_A$ augmentent les réponses comportementales à l'éthanol, tandis que les antagonistes et les inhibiteurs de la synthèse du $GABA_A$ diminuent les conduites induites par l'éthanol. Les souris élevées pour être hyper- ou hyporéactives à l'éthanol sont dans le même temps hyper- et hyporéactives aux substances GABAergiques. Comme pour les récepteurs au NMDA, les sous-types du récepteur $GABA_A$ ont différentes sensibilités à l'éthanol, selon la composition de la sous-unité et le traitement post-traductionnel, en particulier la phosphorylation [82] (au moins 17 isoformes des sous-unités du récepteur $GABA_A$ ont été identifiées, certaines sous des formes épissées alternatives, avec différentes répartitions dans le cerveau [77]). Illustrant l'importance à la fois des sous-types du récepteur déterminés par transcription et des modifications post-traductionnelles, des études ont montré que la sensibilité du $GABA_A$ à l'éthanol nécessite la présence d'un variant épissé spécifique de la sous-unité γ2 du récepteur, et que lorsque cette sous-unité est génétiquement modifiée de façon à empêcher sa phosphorylation par la protéine kinase C au niveau d'un site particulier, la sensibilité pour l'éthanol disparaît [83-85].

Tout comme les récepteurs au NMDA, les récepteurs $GABA_A$ subissent l'influence de divers alcools et anesthésiques volatils, et leur puissance augmente avec l'allongement de la chaîne de l'alcool jusqu'à ce qu'une « limite » soit atteinte, ce qui concorde avec l'existence d'une cavité de liaison hydrophobe de taille limitée. L'emplacement de ce site de liaison est inconnu ; il ne semble pas se trouver au niveau du site de liaison des benzodiazépines ou des barbituriques sur le récepteur [77,86]. Il est possible qu'il se trouve à proximité du site extracellulaire d'une partie transmembranaire du récepteur [87].

L'éthanol facilite également le fonctionnement les récepteurs $GABA_B$ métabotropiques couplés à la protéine G, qui inhibent la décharge neuronale par des effets de transduction des signaux sur les canaux potassiques et calciques. L'éthanol facilite aussi le fonctionnement des récepteurs de la glycine inhibiteurs. Chez la souris, l'administration intracérébroventriculaire de glycine a accentué les effets comportementaux de l'éthanol et cette accentuation a été bloquée par la strychnine, un antagoniste de la glycine [84].

Lors d'une exposition chronique à l'éthanol, les réponses adaptatives générées diminuent la fonction des canaux chlorure-dépendants du récepteur $GABA_A$, et cette modification est associée à des altérations sélectives des sous-unités du récepteur $GABA_A$ [77]. La réduction de la fonction du récepteur $GABA_A$ pourrait contribuer à l'apparition de la tolérance et de la dépendance physique.

Chez l'être humain sain, l'éthanol prolonge la durée de la période de silence corticale induite par stimulation magnétique transcrânienne et augmente l'inhibition intracorticale après une stimulation magnétique double. Les résultats obtenus concordaient avec une potentialisation des courants médiés par les récepteurs au GABA [88].

Les complexes de récepteurs GABA contiennent des sites de liaison des benzodiazépines. Dans les cultures de neurones, le faible agoniste inverse des benzodiazépines RO15-4513 (une imidazobenzodiazépine) inhibe le flux de chlorure stimulé par l'éthanol [89]. Chez le rat, le RO15-4513 bloque l'intoxication légère à l'éthanol sans affecter les changements comportementaux induits par l'agent GABAergique pentobarbital [90,91]. Le RO15-4513 induit des crises convulsives lors du sevrage de l'éthanol mais ne provoque pas de lui-même de crises convulsives ni de signes de sevrage [92]. Il n'inverse pas l'intoxication sévère à l'éthanol (c'est-à-dire le coma) [93].

Des anciens alcooliques récemment désintoxiqués présentaient une diminution du volume de répartition des récepteurs aux benzodiazépines dans les cortex frontal, cingulaire antérieur et cérébelleux. On ignore si

cette anomalie était la conséquence d'un effet toxique de l'éthanol ou d'un facteur de vulnérabilité à l'alcoolisme [94].

## Récepteurs de la sérotonine (5-HT)

Il n'est pas surprenant que des rapports contradictoires décrivent les effets de l'éthanol sur les systèmes sérotoninergiques (5-HT), en raison de l'existence d'au moins 14 sous-types du récepteur 5-HT. La plupart d'entre eux activent des voies de signalisation médiées par la protéine G mais le récepteur 5-$HT_3$ est ionotropique, avec un canal ligand-dépendant par lequel les cations dépolarisent la membrane. Les antagonistes de ce récepteur diminuent la consommation d'éthanol chez l'animal [95] ; ils altèrent la perception subjective de l'intoxication et diminuent la consommation d'alcool chez l'être humain [96,97]. D'un autre côté, la surexpression du récepteur 5-$HT_3$ chez les souris transgéniques diminue également la consommation d'éthanol [98].

L'éthanol potentialise la fonction du récepteur 5-$HT_3$ et, comme c'est le cas pour les récepteurs au NMDA et au GABA, d'autres alcools ont des effets semblables, avec l'apparition d'une limite pour les alcools à chaîne longue. On pense qu'il existe un site de liaison hydrophobe qui, comme pour les récepteurs au GABA et à la glycine (qui partagent des parties conservées du récepteur 5-$HT_3$), fait intervenir des acides aminés près du côté extracellulaire d'une partie transmembranaire du récepteur [99].

Les récepteurs 5-$HT_{1B}$ sont principalement présynaptiques et semblent inhiber la libération de neurotransmetteurs [100]. On trouve ces récepteurs sur les terminaisons GABAergiques qui projettent du noyau accumbens (Acc) vers l'aire tegmentale ventrale (ATV). Par rapport à des souris de type sauvage, des souris KO (« *knock-out* ») dépourvues des récepteurs 5-$HT_{1B}$ ont bu deux fois moins d'éthanol, étaient moins sujettes à l'ataxie induite par l'éthanol et ont développé une tolérance plus lente, mais elles présentaient une dépendance physique d'un degré similaire (exemple : crises convulsives) [101].

## Canaux calciques voltage-dépendants

Des concentrations d'éthanol responsables d'une intoxication aiguë inhibent les canaux calciques voltage-dépendants de types L, N et peut-être T. L'éthanol agit probablement directement sur les protéines des canaux. Il pourrait en outre inhiber indirectement la fonction du canal de type L en interagissant avec les protéines G de type $G_i$, et pourrait inhiber indirectement les canaux de type N et PQ en activant la protéine kinase A [102-104]. Lors d'une exposition chronique à l'éthanol, les canaux calciques de type L subissent une régulation à la hausse et cette réponse compensatoire nécessite l'activation de la protéine kinase C. L'inhibition aiguë des canaux de type L est corrélée à la suppression de la libération de vasopressine de la neurohypophyse induite par l'éthanol [104]. Il est possible que la régulation à la hausse contribue à l'apparition des signes de la dépendance physique, y compris les crises convulsives [105]. Les inhibiteurs des canaux de type L atténuent chez l'animal la trémulation et les crises convulsives provoquées par le sevrage et diminuent la consommation d'éthanol chez les rats exprimant une préférence pour l'éthanol [107]. La régulation à la hausse des canaux calciques est supérieure chez les souris élevées pour leur sensibilité aux effets comportementaux aigus de l'éthanol par rapport à des souris moins sensibles [108]. La régulation à la hausse est également plus importante chez les souris élevées pour les crises convulsives graves provoquées par le sevrage par rapport aux souris présentant des signes de sevrage moins marqués [109].

## Canaux potassiques calcium-dépendants et canaux potassiques voltage-dépendants

Les canaux potassiques calcium-dépendants, hautement sélectifs pour le $K^+$, sont activés par l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire ; le flux sortant de $K^+$ repolarise ou hyperpolarise la membrane cellulaire. À des concentrations pharmacologiques utiles, l'éthanol augmente la conductance de ces canaux, sans doute en inter-

agissant directement avec les protéines des canaux et en augmentant la durée de l'ouverture [110].

Sur quatre types différents de canaux calciques à ouverture voltage-dépendante clonés chez *Drosophila* et exprimés dans des ovocytes, un seul a été inhibé par l'éthanol [111].

## Dopamine

La consommation aiguë d'éthanol augmente la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc [71]. Chez le rat en sevrage d'une consommation chronique d'éthanol, la libération de dopamine dans l'Acc diminue, et cette diminution persiste même après que les signes cliniques du sevrage ont disparu ; la libération de dopamine augmente de nouveau lorsque l'administration d'éthanol reprend [112,113]. Les rats éduqués pour avoir une préférence pour l'éthanol se l'autoadministrent directement dans l'ATV ; chez ces rats, un agoniste du récepteur dopaminergique de type $D_2$ diminue la consommation d'éthanol tandis qu'un antagoniste de ce récepteur l'augmente [114]. Les souris KO dépourvues de récepteurs dopaminergiques $D_1$ ou $D_2$ ou de DARPP32 (*dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein-32*) [voir le chapitre 2] consomment moins d'éthanol et ont une moindre préférence de place conditionnée à l'éthanol. Les taux de dopamine extracellulaire dans l'Acc augmentent chez les rats exposés à un environnement associé à l'éthanol. On ignore jusqu'à quel point l'éthanol est impliqué de façon directe avec la neurotransmission dopaminergique ; la libération de dopamine induite par l'éthanol est inhibée par les antagonistes des opioïdes et de la sérotonine [71,115].

## Opiacés

Chez le rat, la consommation chronique d'éthanol a entraîné une augmentation de la synthèse de β-endorphine dans l'hypothalamus, une diminution de la synthèse de β-endorphine dans l'hypophyse et une diminution des taux de métenképhaline dans le cerveau [116,117]. Les effets de l'éthanol sur la biosynthèse et la régulation des peptides opiacés varient en fonction des espèces, des régions cérébrales et de la durée d'exposition [118].

La consommation aiguë d'éthanol inhibe la liaison des opiacés aux récepteurs de type δ ; l'exposition chronique à l'éthanol provoque quant à elle une régulation à la hausse des récepteurs δ compensatoire. En revanche, la liaison au récepteur μ est facilitée par l'exposition aiguë tandis que la liaison au récepteur κ ne change pas [119,120]. Chez les rongeurs et les primates, les antagonistes des récepteurs opiacés (la naloxone ou le naltrexone) diminuent l'autoadministration d'éthanol [115,121,122]. Une diminution de même nature a été observée avec le naltribène, un antagoniste sélectif du récepteur opiacé δ2 [123]. Lorsqu'il est administré en association avec ces substances antagonistes des récepteurs opiacés, l'éthanol cesse d'induire la libération de dopamine dans l'Acc [124], et l'inhibition de la neurotransmission glutamatergique est inversée [125]. Ces observations ont fait émerger de nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'alcoolisme (détaillées plus tard dans ce chapitre), mais on ignore la manière dont l'éthanol interagit avec les systèmes opiacés endogènes.

## Acétylcholine (ACh)

Les récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine (nnACh) ont une structure très différente des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine des muscles. Appartenant à une superfamille de canaux ioniques ligand-dépendants qui comprend les récepteurs au $GABA_A$, à la glycine et à la 5-$HT_3$, les récepteurs nnACh ont une structure pentamérique composée de différentes sous-unités qui diffèrent selon les régions cérébrales. Les récepteurs nnACh présynaptiques modulent la libération de dopamine, de noradrénaline, de glutamate, de GABA et d'autres neurotransmetteurs [126].

La particularité de l'éthanol est qu'il augmente l'affinité des récepteurs nnACh pour l'ACh à des concentrations fortement inférieures à ce qu'il lui est nécessaire pour agir au niveau des récepteurs au GABA, au glutamate et à la 5-$HT_3$ ainsi que des canaux

calciques voltage-dépendants (de 100 µM à 10 mm contre 30 µM à 200 mm) [127]. L'étude de récepteurs hybrides exprimés dans des ovocytes ou des cultures de cellules embryonnaires a permis d'établir que la combinaison des sous-unités α3β4 était la plus sensible à l'éthanol [128].

Dans des cultures de neurones corticaux, la consommation aiguë d'éthanol inhibe l'activation du métabolisme du phosphoinositide par le récepteur muscarinique à l'ACh. En revanche, l'exposition chronique à l'éthanol provoque une régulation à la hausse des récepteurs muscariniques à l'ACh et une potentialisation de la production d'AMPc [71]. Contre toute attente, il s'est avéré qu'aux concentrations cliniquement toxiques, l'éthanol augmente la transmission muscarinique d'ACh [129].

### Récepteurs et transporteurs de l'adénosine

L'adénosine, qui agit dans les membranes des cellules neuronales via les sous-types de récepteurs $A_1$, $A_2$ et d'autres encore, est un neuromodulateur inhibiteur global qui perturbe la libération de neurotransmetteurs excitateurs [71]. L'adénosine est transportée dans les cellules par plusieurs types de transporteurs, dont un est inhibé de façon aiguë par l'éthanol [130]. L'inhibition est indirecte ; l'éthanol potentialise la production d'AMPc activée par le récepteur, ce qui entraîne la phosphorylation du transporteur (ou d'un élément de régulation) par la phosphokinase A [131]. L'inhibition du transporteur de l'adénosine aboutit à une accumulation d'adénosine extracellulaire, qui, en agissant au niveau des récepteurs de l'adénosine, inhibe la neurotransmission excitatrice. L'exposition chronique à l'éthanol diminue la production d'AMPc stimulée par le récepteur et une tolérance pour la sensibilité des transporteurs de l'adénosine envers l'éthanol [132].

Les effets toxiques de l'éthanol, et notamment l'ataxie, sont évités par les antagonistes des récepteurs de l'adénosine et accentués par les agonistes de ces récepteurs ainsi que par des substances qui interfèrent avec la capture de l'adénosine. Il existe une tolérance croisée entre les agonistes de l'adénosine et l'éthanol consommé de manière chronique [71]. Tout comme l'éthanol, l'adénosine stimule la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et une exposition chronique conduit à la désensibilisation de cet effet. Dans des cultures de neurones, l'adénosine désaminase prévient les effets aigus et chroniques de l'éthanol sur la transduction des signaux via l'AMPc [123].

### Récepteurs (P2X) de l'ATP

L'**ATP** extracellulaire commande l'ouverture des canaux ioniques dans les récepteurs P2X situés sur les neurones des systèmes nerveux central et périphérique. L'activation de ces récepteurs se fait sur un mode excitateur et il est probable que l'éthanol les inhibe en se liant à une région limitée spécifique des acides aminés hydrophobes, conduisant à une modification allostérique qui diminue l'affinité pour les agonistes [134].

### Neuropeptide Y

Le NPY, très répandu dans le cerveau, contribue au contrôle de la prise alimentaire. Des souris KO dépourvues du NPY augmentent leur consommation volontaire d'éthanol ; lorsque le NPY est surexprimé, la consommation cesse. L'éthanol interagit directement avec le sous-type Y1 du récepteur du NPY [115,135].

## Aspects génétiques

### Origine ethnique, ADH et ALDH

Seule une minorité des personnes qui consomment de l'alcool souffrent d'alcoolisme. En fait, la moitié de la quantité d'éthanol bue en Amérique est consommée par 10 % de la population [136]. Les modes de consommation de l'éthanol varient fortement selon l'origine ethnique et culturelle. La très faible incidence de l'alcoolisme chez les Asiatiques de type mongoloïde, par rapport aux peuples blancs ou noirs, est probablement liée à des facteurs génétiques. La plus forte prévalence d'abstention chez les femmes noires par rapport aux femmes blanches est probablement

d'origine non génétique ; mais les femmes noires qui boivent ont plus de risque que les femmes blanches de devenir alcooliques [9].

L'ADH, qui est l'enzyme cinétiquement limitante du métabolisme de l'éthanol, est composé de plusieurs isoenzymes issues de cinq gènes structuraux encodant cinq sous-unités polypeptidiques différentes. Ces isoenzymes n'ont pas la même réactivité envers l'éthanol et contribuent aux différentes vitesses de métabolisme de l'éthanol. La consommation de quantités équivalentes d'éthanol peut ainsi donner des concentrations sanguines maximales en éthanol très différentes, même chez des individus d'âge et poids similaires, et n'ayant jamais été alcooliques [137,138].

L'ALDH est également génétiquement polymorphe, et ses diverses formes expliquent les différences étonnantes des réponses à l'éthanol selon les origines ethniques [137,138]. La proportion de réactions aiguës à l'éthanol est plus importante chez les Asiatiques de type mongoloïde que chez les Blancs ; ces réactions sont notamment des bouffées congestives au niveau du visage, une tachycardie, une sensation de chaleur dans l'abdomen et une dysphorie. Ce phénomène est la conséquence d'une déficience génétique d'une isoenzyme de l'ALDH, conduisant à une élévation dans les tissus du taux d'acétaldéhyde, qui est un agent vasodilatateur et sympathomimétique plus puissant que l'éthanol [139,140]. Chez les 40 % de Chinois, de Japonais et d'Indiens d'Amérique du Sud qui présentent cette déficience d'une isoenzyme, la prévalence de l'alcoolisme est inférieure aux populations exemptes de cette déficience [141].

## Sous-types cliniques héréditaires

Aucune déficience comparable de l'ALDH n'affecte les Blancs et les Noirs, bien qu'il existe également des facteurs génétiques contribuant à l'alcoolisme dans ces deux groupes [142,143]. La concordance pour l'alcoolisme est deux fois plus élevée chez des jumeaux identiques que chez des jumeaux hétérozygotes et les enfants adoptés dont les parents étaient alcooliques présentent un risque d'alcoolisme plus élevé, même lorsqu'ils sont élevés par des parents adoptifs non alcooliques [144,145]. En se basant sur des données de ce type, Cloninger a émis l'hypothèse de l'existence de deux sous-types principaux d'alcoolisme (tableau 12.6) [1,136]. Les alcooliques de type I possèdent les caractéristiques psychologiques des personnalités anxieuses ou passives-dépendantes :

1. souci élevé de sa sécurité (« prudent, craintif, pessimiste, inhibé, timide et sensible à la fatigue ») ;
2. forte dépendance aux récompenses (« volontaire pour aider les autres, émotionnellement dépendant, très sympathique, sentimental, sensible aux indices sociaux et persistent ») ;
3. faible recherche de la nouveauté (« rigide, porté sur la réflexion, loyal, ordonné et attentif aux détails »).

   En revanche, les alcooliques de type II ont une personnalité antisociale :
4. faible souci de sa sécurité (« confiant, sûr, relaxé, optimiste, désinhibé, insouciant et énergique ») ;
5. faible dépendance aux récompenses (« socialement détaché, émotionnellement

**Tableau 12.6.** Sous-types génétiques proposés pour l'alcoolisme [1]

| |
|---|
| **Type I** |
| Forts évitement du danger et dépendance à la récompense, faible recherche de la nouveauté |
| Perte de contrôle lorsque le sujet n'est pas abstinent |
| Apparition de l'alcoolisme à un âge adulte avancé |
| Concerne les hommes et les femmes *(limité au milieu)* |
| **Type II** |
| Forte recherche de la nouveauté, faibles évitement du danger et dépendance à la récompense |
| Impossibilité de s'abstenir de boire |
| Apparition de l'alcoolisme pendant l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec un comportement antisocial |
| À prédominance masculine *(limité aux hommes)* |

peu démonstratif, pratique, réaliste et volontaire indépendamment d'autrui ») ;
6. forte recherche de la nouveauté (« impulsif, tempérament explorateur, excitable, désordonné, facilement distrait »).

Le mode de consommation des alcooliques du groupe I est de type « perte de contrôle » : ils peuvent s'abstenir d'éthanol pendant de longues périodes mais dès qu'ils commencent à boire, ils ne sont pas capables de s'arrêter. Leur consommation problématique débute souvent tard à l'âge adulte après plusieurs années d'exposition à une forte consommation dans un contexte social encourageant, et ils ont peur et se sentent coupables de leur problème d'alcool. Cela touche les hommes et les femmes. L'association de facteurs héréditaires et environnementaux est nécessaire pour que l'alcoolisme s'installe chez des individus de type I (limité au milieu).

Le mode de consommation des alcooliques du second groupe est de type « incapacité à s'abstenir totalement de boire ». Ce sont principalement les hommes qui sont concernés ; leur trouble commence dès l'adolescence ou au début de l'âge adulte et dépend relativement peu des influences de l'environnement (limité aux hommes). L'incidence de la dépression et du suicide est élevée [136,146].

L'existence des sous-types d'alcoolisme définis par Cloninger n'est pas reconnue par toutes les études [147]. Sur 456 garçons suivis jusqu'à l'âge de 47 ans, 116 sont devenus alcooliques, 18 % avant 20 ans et 45 % après 21 ans ; il n'existait aucune corrélation entre l'âge de début de l'alcoolisme et le fait d'avoir des parents alcooliques [148]. Dans une étude réalisée chez des jumeaux, une forte influence génétique est très clairement apparue chez les hommes devenus alcooliques tôt mais pas chez les hommes devenus alcooliques à un âge plus avancé ni chez les femmes devenues alcooliques à tout âge [149]. Une autre étude a découvert que l'influence des parents biologiques était plus importante dans le cas d'un alcoolisme sévère que d'un alcoolisme léger [150]. L'alcoolisme de type II pourrait très bien n'être qu'une manifestation d'une pathologie psychiatrique plus large – un trouble de la personnalité antisociale – plutôt qu'une forme primaire d'alcoolisme [151]. Avec ses sous-types, Cloninger simplifie probablement les aspects du milieu contre ceux de la nature d'un groupe polygénique de troubles (voir le chapitre 2) réunis sous le terme d'abus d'alcool/dépendance à l'alcool et présentant un continuum, et non une dichotomie, de signes et symptômes.

## Études chez l'animal

La plupart des animaux n'apprécient pas l'éthanol et des stratégies (comme la vaporisation dans les cages) ont dû être déployées pour produire l'intoxication. Toutefois, des souches de souris et de rats ont été élevées non seulement pour leur préférence envers l'éthanol par rapport à l'eau, mais également pour leur comportement de recherche de l'éthanol ainsi que la tolérance et la dépendance physique qu'ils manifestent [152-154]. Les rongeurs ayant une préférence pour l'éthanol s'autoadministrent la substance jusqu'à l'intoxication, que ce soit par voie orale ou intragastrique ou par une injection directe dans l'ATV. D'autres souches de rongeurs présentent des réponses physiologiques différentes à l'éthanol [155]. Par exemple, les souris *long-sleep* (LS) sont sensibles aux perturbations du réflexe de redressement, à la baisse de la température corporelle, à l'élévation de la corticostérone plasmatique et à l'inhibition de la décharge des cellules de Purkinje du cervelet provoquées par l'éthanol ; les souris *short-sleep* (SS) sont plus résistantes à ces effets et présentent une préférence plus marquée pour les boissons contenant de l'éthanol [156]. Dans des ovocytes dans lesquels l'ARNm de souris LS avait été injecté, l'éthanol facilitait les réponses au GABA, alors que dans des ovocytes dans lesquels l'ARNm de souris SS avait été injecté, l'éthanol avait une action inhibitrice [157]. Ces effets font intervenir différentes propriétés biophysiques des récepteurs GABA chez les souris LS et SS [158]. Ces spéculations sont appuyées par des observations réalisées sur d'autres souches de souris, montrant qu'une mutation ponctuelle du gène codant pour la sous-unité α6 du récepteur $GABA_A$, spécifique aux cellules granulaires du cervelet, rendait les animaux intolérants à l'éthanol et aux benzodiazépines [159].

D'autres souches de souris ayant un comportement de recherche de l'éthanol, analogues aux alcooliques humains de type II, présentent également un tempérament explorateur avec une très légère peur ; par rapport aux souris qui évitent l'éthanol, ces souris ont de faibles taux de dopamine de base dans le cerveau et un renouvellement accru de la dopamine [136]. Comme nous l'avons vu précédemment, la manipulation de la sérotonine provoque des réponses différentes dans certaines souches. La souche P de rats ayant une préférence pour l'éthanol présente une diminution des taux de sérotonine dans plusieurs zones cérébrales, y compris l'Acc [160] ; la consommation d'éthanol augmente les taux de sérotonine dans l'Acc et les inhibiteurs de la capture de sérotonine tels que la fluoxétine bloquent la préférence pour l'éthanol [161]. Le renforcement à l'éthanol constaté dans cette souche pourrait être en partie dû à la facilitation des neurones sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal. Chez une autre souche de souris, le retrait du gène codant pour le récepteur 5-$HT_{1B}$ a abouti à une augmentation de l'agressivité et de l'ingestion d'éthanol. Les souris KO étaient moins sensibles que des souris de type sauvage à l'ataxie induite par l'éthanol, et une tolérance s'est installée beaucoup plus lentement [162,163]. En revanche, des rats de la souche AA ayant une préférence pour l'éthanol avaient des taux cérébraux élevés de sérotonine et la destruction du noyau du raphé dorsal n'a eu aucun effet sur la préférence pour l'éthanol [164].

Chez d'autres souches de rats ayant une préférence pour l'éthanol, la densité des terminaisons nerveuses contenant du GABA dans l'Acc est supérieure, et l'éthanol modifie de façon différente les taux d'ARNm pour la sous-unité du récepteur $GABA_A$ chez les souris sujettes aux crises convulsives induites par le sevrage par rapport aux souris résistantes à ces crises [165,166]. Des différences entre les taux cérébraux de métenképhaline ou de β-endorphine ont été observées chez certaines souches de rongeurs [167,168].

Les études in vivo n'ont pas été limitées aux rongeurs. Un modèle de primate non humain a révélé des niveaux élevés de consommation d'éthanol qui été corrélé avec l'alcoolisme de type I (motivé par l'anxiété) ou de type II (difficultés à contrôler ses impulsions, exclusion des groupes sociaux à un jeune âge) tels qu'établis par Cloninger ; les sujets se rapprochant de l'alcoolisme de type II avaient tendance à présenter de faibles taux du métabolite de la sérotonine acide 5-hydroxy-indoleacétique (5-HIAA) dans le liquide cérébrospinal [169].

La drosophile, ou mouche du vinaigre, a également été étudiée au moyen d'un « ébriomètre » (un réservoir contenant des vapeurs d'éthanol) permettant de distinguer les mouches ivres des mouches sobres. Des mutations des gènes « *amnesiac* » (qui code pour une protéine activant l'adénylcyclase) et « *rutabaga* » (qui code pour l'adénylcyclase elle-même) sont associées chez ces mouches à une augmentation de la sensibilité à l'éthanol [170]. Différentes formes de l'enzyme ADH ont en outre été identifiées chez plusieurs espèces de drosophile [171].

Conscients de la nature polygénique de la dépendance à l'éthanol, des investigateurs utilisent actuellement des modèles animaux pour chercher à identifier des locus de caractères quantitatifs (*quantitative trait loci* [QTL]) liés au degré de la préférence pour l'éthanol, de la sensibilité à l'éthanol et du sevrage de l'éthanol [172-175] (voir le chapitre 2). Des études portant sur des lignées de souris congéniques ont révélé quatre QTL sur les chromosomes 1, 2, 11 et 15 qui sont responsables de 60 % de variation génétique pour la sensibilité à la sédation induite par l'éthanol. Des QTL pour la préférence à l'éthanol ont été repérés sur les chromosomes 1 et 9 ; sur ce dernier, les candidats possibles sont les gènes codant pour le récepteur dopaminergique de type $D_2$ et le récepteur 5-$HT_{1B}$. Trois QTL responsables de 68 % de variation génétique pour l'intensité du sevrage de l'éthanol ont été localisés sur les chromosomes 1 et 11 [176].

## Marqueurs génétiques chez l'être humain

Les alcooliques primaires (c'est-à-dire n'ayant pas d'autre pathologie psychiatrique) et leurs enfants non alcooliques ont été étu-

diés afin de rechercher l'existence de marqueurs génétiques ou de prédicteurs de maladie [29,177]. Par rapport aux fils de parents non alcooliques, les fils de parents alcooliques sont moins intoxiqués (l'intoxication étant mesurée par la titubation et la performance psychomotrice) à des concentrations sanguines d'éthanol équivalentes [144]. On peut ainsi penser qu'un individu ayant une moindre réaction à l'éthanol peut avoir des difficultés à apprendre quand s'arrêter (chez les mêmes sujets, le diazépam n'a pas produit des réponses différentes, indiquant une spécificité pour l'éthanol [178]). Dans une étude de suivi, 227 adolescents de sexe masculin dont les parents étaient alcooliques ont été comparés à 227 fils de parents non alcooliques. Quarante pour cent des garçons présentant un risque élevé d'alcoolisme et moins de 10 % des sujets de contrôle avaient des réponses de faible intensité à l'éthanol. Dix ans plus tard, 56 % des fils d'alcooliques qui avaient eu des réponses faiblement marquées étaient devenus alcooliques contre 14 % des fils de parents non alcooliques ayant présenté une réponse plus marquée. Les antécédents familiaux, tout comme la réponse à l'éthanol, n'ont pas permis de prédire l'abus d'une autre drogue quelle qu'elle soit ni toute autre affection psychiatrique [179]. Une fois l'alcoolisme établi, le mode de consommation était le même chez les sujets ayant eu une réponse peu marquée et chez les sujets plus sensibles [180].

Par rapport à des sujets-témoins, les alcooliques et leurs fils préadolescents présentent une diminution des amplitudes du potentiel P300 (réponse corticale associée à la détection d'événements), une activité encéphalographique α réduite avant la consommation d'éthanol et une augmentation de l'activité α après la consommation d'éthanol [144,181-183]. Une faible activité de la monoamine oxydase B plaquettaire a été observée chez des alcooliques (en particulier de type I), et persistait lors de l'abstinence ; on ignore si ces modifications apparaissent chez les enfants de parents non alcooliques [29,184]. La diminution de la réponse de l'adénylcyclase plaquettaire aux stimulants se prolonge chez les alcooliques abstinents et la diminution de la réponse de l'adénylcyclase lymphocytaire à l'adénosine se prolonge dans des cultures cellulaires plusieurs générations après le retrait de l'éthanol du milieu de culture [185,186]. Certains enfants d'alcooliques ont des taux bas d'adénylcyclase plaquettaire, même lorsque eux-mêmes ne boivent pas [11]. La β-endorphine hypophysaire et le cortisol surrénal des non-alcooliques à risque élevé ou faible réagissent différemment à l'éthanol [187], et les non-alcooliques à risque élevé présentent une diminution de l'activité plasmatique de type GABAergique [188]. Par rapport à des sujets contrôles, les fils de famille d'alcooliques ont des taux sériques maximum de thyrotropine plus élevé après avoir reçu de la thyrolibérine [189]. Il existe un lien entre un déterminant génétique de l'alcoolisme et les gènes du système MNS des groupes sanguins (chromosome 4) ou de l'estérase D (chromosome 13) [190,192].

Les patients dépendants à l'éthanol ont souvent des pathologies psychiatriques comorbides, notamment de l'anxiété, un trouble panique, une schizophrénie, une personnalité antisociale, une dépression ou un trouble du déficit d'attention avec hyperactivité [192-196]. Selon certaines études de cohorte, chez les patients souffrant de dépression et d'alcoolisme, la dépression est plus souvent la conséquence de l'alcoolisme que sa cause [197,198].

## Récepteurs dopaminergiques $D_2$ et allèle A1

En 1990, une étude qui utilisait une endonucléase Taq 1 et des cerveaux congelés a identifié un allèle – appelé A1 – en aval du gène codant pour le récepteur dopaminergique $D_2$ situé sur le chromosome 11. L'allèle A1 était présent chez 64 % des alcooliques mais seulement 17 % des contrôles et parmi les alcooliques, sa présence augmentait la gravité de la maladie [199]. Cette découverte fut à l'origine d'une décennie de controverse. Bien que certaines études aient confirmé ces observations [200-204], d'autres n'ont pu établir aucune différence dans la prévalence de l'allèle A1 entre les alcooliques et les non-alcooliques, ni établir aucun lien au sein de familles entre l'allèle A1 et l'alcoolisme [205-

212]. Dans une étude, le polymorphisme de l'allèle A1 n'était pas associé à l'âge d'apparition de l'alcoolisme [213]. Dans un autre rapport, bien que l'A1 ne permette pas par lui-même d'isoler l'alcoolisme, il a été associé, au sein de familles, à l'alcoolisme et à des complications médicales graves [214]. Un autre rapport décrit que l'allèle A1 augmentait significativement non seulement chez les patients alcoolodépendants (42,3 % contre 14,5 % pour les contrôles non alcooliques), mais également chez les patients atteints du syndrome de la Tourette (44,9 %), du trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (46,2 %) et autistes (54,5 %) [215]. D'autres ont découvert une association entre l'allèle A1 et la consommation de tabac et de cocaïne, l'abus de substance chez les jeunes commettant des crimes violents, l'obésité et les joueurs pathologiques [216-221]. Une méta-analyse de plusieurs études a montré l'existence d'une association positive avec l'alcoolisme lorsque uniquement les études réalisées par les investigateurs d'origine étaient incluses dans l'analyse, mais aucune association lorsque toutes les autres études y étaient incluses [222]. Une vaste étude portant sur des familles – l'étude COGA (*Collaborative Study on Genetics of Alcoholism*) – a été réalisée par analyse de liaison et incluait pour chaque sujet au moins deux parents de premier degré dépendants à l'éthanol et au moins un parent non alcoolique ; aucune association n'est apparue entre l'allèle A1 et l'alcoolisme [223].

Des études réalisées par autopsies ou au moyen de la tomographie par émission de positons (TEP) [utilisant des ligands du récepteur $D_2$ marqués] ont révélé une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques dans le striatum des sujets possédant l'allèle A1 par rapport aux patients qui en étaient dépourvus [218,224]. La structure des récepteurs ne semblait pas être différente, mais l'expression des récepteurs était modifiée. Une étude ultérieure a découvert une diminution de la densité des récepteurs dopaminergiques $D_2$ et $D_3$ dans l'Acc et l'amygdale des alcooliques de type I [225]. L'allèle A1 était également associé à une diminution de l'amplitude du potentiel P300 chez les fils de pères alcooliques ainsi qu'à une diminution de l'appétence pour l'alcool chez les alcooliques recevant l'agoniste du récepteur $D_2$ bromocriptine [226]. Dans un autre rapport, l'allèle A1 était significativement plus prévalent chez les alcooliques ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme que chez les alcooliques sans antécédents familiaux [227].

Dans une analyse des séquences complètes du gène codant pour le récepteur dopaminergique $D_2$, les alcooliques ne présentaient aucune anomalie structurale [228]. Le rôle de l'allèle A1, si tant est qu'il en ait un, en tant que facteur de risque d'alcoolisme serait ainsi indirect, peut-être par un phénomène d'épistasie (interaction entre plusieurs gènes), et concorderait avec la constatation que sa présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour provoquer l'alcool [229].

Pour ceux qui pensent que l'allèle A1 a une importance certaine, le gène du récepteur dopaminergique $D_2$ n'apparaît pas comme un « gène de l'alcoolisme » mais plutôt comme un « gène de renforcement ou de récompense ». Ils réunissent en fait les comportements impulsifs, compulsifs et addictifs (y compris l'alimentation, le jeu et le sexe compulsifs) sous la catégorie « syndrome du déficit de récompense », l'abus de substance et d'autres comportements inappropriés servant à compenser la diminution du fonctionnement du circuit de récompense activé par la dopamine [230]. Ils estiment que les études ne parvenant pas à montrer l'existence d'une association entre l'allèle et l'alcoolisme sont critiquables du fait que d'autres syndromes du déficit de récompense n'ont pas été convenablement exclus des groupes de contrôle ou que les populations étudiées comprenaient des alcooliques sévères (chez qui l'hérédité jouerait un rôle majeur) et des alcooliques légers (chez qui l'hérédité jouerait un rôle moins important) [231]. Ils remarquent également (en réponse à l'étude COGA) qu'avec les troubles polygéniques, dans lesquels de nombreux gènes ne jouent chacun qu'un faible rôle principalement modificateur, les études d'association (utilisant des contrôles basés sur une population) sont moins sensibles que les études de liaison génétique (nécessitant de grandes familles) [218,232].

**Tableau 12.7.** Corrélation des symptômes à la concentration sanguine en éthanol

| Concentration sanguine en éthanol (mg/dl) | Symptômes |
|---|---|
| 50–150 | Euphorie ou dysphorie, timidité ou extraversion, convivialité ou recherche du conflit<br>Troubles de la concentration, du jugement et des inhibitions sexuelles |
| 150–250 | Difficulté à articuler et démarche ataxique, diplopie, nausées, tachycardie, somnolence ou humeur labile avec des explosions brutales de colère ou d'actes antisociaux |
| 300 | Stupeur alternant avec une agressivité ou un discours incohérent, respiration forte, vomissements |
| 400 | Coma |
| 500 | Paralyse respiratoire, décès |

### Autres récepteurs et QTL

En plus d'une association avec l'allèle A1 du récepteur dopaminergique $D_2$ selon certains rapports, l'alcoolisme sévère a également été associé à un polymorphisme à proximité de la région régulatrice 5' du gène codant pour le récepteur $D_2$, un allèle appelé B2 [233]. Cet allèle, comme l'A1, est associé à l'abus de cocaïne et d'autres substances [218]. D'autres mutations liées à l'alcool sur le gène du récepteur dopaminergique $D_2$ (d'un intron ou d'un exon) ont été décrites et un allèle à sept répétitions du récepteur dopaminergique $D_4$ a été observé à des fréquences beaucoup plus élevées chez les alcooliques ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme que chez ceux qui en étaient dépourvus [227].

Les alcooliques occasionnels ou ayant un comportement impulsif ou sociopathe comorbide présentaient une association avec les gènes de certains récepteurs de la sérotonine ou de certains transporteurs [234,235]. Dans un rapport, une perturbation de la fonction sérotoninergique était associée à une diminution de la sédation induite par l'éthanol et à une consommation excessive d'éthanol [236].

Comme chez les animaux, la nature polygénique de l'alcoolisme chez l'être humain a conduit les investigateurs à adopter des stratégies de recherche des QTL pour identifier les influences génétiques [236a]. Dans une étude finnoise réalisée sur des paires de frères et sœurs, un lien a été identifié entre l'alcoolisme antisocial et l'autorécepteur 5-$HT_{1B}$ sur le chromosome 6 [237]. Au sein d'une population indienne d'Amérique du Sud-Ouest, la dépendance à l'éthanol a été associée aux gènes du récepteur dopaminergique $D_4$ et de la tyrosine hydroxylase sur le chromosome 11 et au gène d'un sous-type de récepteur $GABA_A$ sur le chromosome 4 [238]. Dans l'étude COGA, des locus de susceptibilité à l'alcool suggestifs ont été trouvés sur les chromosomes 1, 2 et 7 et un locus protecteur a été identifié sur le chromosome 4 près des gènes de l'ADH. Aucun lien sur le chromosome 11 n'a pu être établi [239].

## Intoxication à l'éthanol

### Signes et symptômes

L'intoxication à l'éthanol est si fréquente que les médecins ont tendance à oublier qu'elle peut être fatale, en particulier lorsque d'autres drogues ont été prises simultanément (tableau 12.7). L'éthanol, qui est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, est diffusé dans l'ensemble des liquides corporels [240]. Environ 50 g d'éthanol à 100 % – ce qui correspond approximativement à 120 ml d'alcool fort, 415 ml de vin ou 1420 ml de bière – donnerait une concentration sanguine d'éthanol de 10 ml/dl légèrement toxique chez un homme de 70 kg. Chez les personnes intolérantes, l'éthanol est métabolisé à 70–150 mg/kg de poids corporel par heure

avec une baisse de la concentration sanguine d'éthanol de 10–25 mg/dl toutes les heures (pour une moyenne de 16 mg/dl par heure). Il faut donc 6 h à la plupart des adultes pour métaboliser une dose de 50 g. L'ingestion de 8 g supplémentaires par heure maintient la concentration sanguine d'éthanol à 100 mg/dl ; elle augmente lorsque l'on boit plus rapidement. Chez les femmes, l'activité de l'ADH gastrique est inférieure à celle des hommes, entraînant ainsi des concentrations sanguines d'éthanol plus importantes [241,242].

La saturation rapide de l'ADH explique le taux constant (cinétique d'ordre zéro) du métabolisme de l'éthanol. L'induction du système MEOS par l'éthanol (ainsi que par d'autres substances, comme les barbituriques) est en partie responsable de la tolérance pour l'éthanol qui est toutefois principalement de nature pharmacodynamique (voir le chapitre 1). [La cinétique d'ordre zéro s'interrompt lorsque la concentration en éthanol est très élevée – c'est-à-dire que l'élimination devient alors plus dépendante de la concentration ; le mécanisme n'a pas encore été découvert, mais il ne semble pas faire intervenir le MEOS [244].] La présence de nourriture dans l'estomac ralentit le temps d'absorption de l'éthanol et les alcooliques apprennent à augmenter l'intoxication en se privant de nourriture. L'aspirine, la cimétidine et la ranitidine diminuent l'activité de l'ADH gastrique et, lorsqu'elles sont consommées avec l'éthanol, entraînent des taux sanguins nettement supérieurs [245].

Sur le plan clinique, l'éthanol est un dépresseur du SNC ; l'euphorie et l'hyperactivité associées à l'intoxication sont la conséquence d'une désinhibition cérébrale, et non d'une stimulation directe. Quelle que soit la concentration sanguine en éthanol, l'intoxication est plus importante lorsque le taux d'éthanol s'élève que lorsqu'il baisse, lorsqu'il s'élève rapidement et enfin au début de l'élévation du taux d'éthanol [8]. Ces facteurs, associés au degré de tolérance de chaque individu, signifient qu'il est impossible de se fier à une seule mesure de la concentration sanguine d'éthanol pour connaître l'état d'ébriété du sujet ; le tableau 12.7 présente une généralisation grossière [246] (le comité américain National Council on Alcoholism définit la tolérance comme étant soit un taux sanguin d'éthanol supérieur à 150 mg sans signes visibles d'une intoxication, soit la consommation quotidienne d'au moins 75 cl d'alcool fort – ou l'équivalent en vin ou en bière – chez une personne de 80 kg). Le coma, la dépression respiratoire et le décès se produisent normalement chez 50 % des sujets à une concentration sanguine d'éthanol de 500 mg/dl, mais un taux de moins de 400 mg/dl a déjà été mortel et un taux de plus de 800 mg/dl a déjà été mesuré chez des patients éveillés [247-250]. La plupart des États américains définissent l'intoxication légale comme une concentration sanguine d'éthanol d'au moins 100 mg/dl. L'aptitude à la conduite est cependant perturbée dès 50 mg/dl [251].

Les concentrations sanguines d'éthanol faibles à modérées sont accompagnées de saccades oculaires lentes, de mouvements oculaires de poursuite lents avec des soubresauts et parfois d'une perte de l'acuité visuelle. À ces concentrations, l'activité encéphalographique β augmente (« *buzz* β »). *Des taux plus élevés entraînent un nystagmus, une ésophorie ou une exophorie ainsi qu'une diplopie, accompagnés d'un ralentissement du tracé électroencéphalographique [252,253]. L'éthanol supprime la phase de mouvements oculaires rapides du sommeil, puis un « rebond » de cette phase se produit lorsque le taux d'éthanol baisse (une phase de rêves très vivaces peut également survenir). L'hypoxémie nocturne est fréquente chez les alcooliques, qui peuvent présenter un risque accru d'apnée du sommeil [254]. Des concentrations sanguines d'éthanol légères ou élevées provoquent une hypothermie ; lorsque les buveurs se trouvent dans un environnement à basse température, comme cela n'est pas rare, l'hypothermie peut être sévère – un rapport décrit une moyenne de 29,2 °C dans un groupe de 31 patients – et comporte alors un danger d'arythmie cardiaque [255,256].*

Le « nystagmus positionnel alcoolique » désigne l'apparition d'un nystagmus et de vertiges lors de l'intoxication à l'éthanol. La densité de l'éthanol est inférieure à celle de

l'endolymphe ou de l'eau dans les canaux semi-circulaires. Lorsque l'éthanol pénètre (de façon préférentielle) dans les canaux semi-circulaires avec une concentration sanguine supérieure à 40 mg/dl, la différence osmotique entre les canaux et l'endolymphe transforme les canaux en récepteurs sensibles à la gravité ; ceci entraîne l'apparition de vertiges et d'un nystagmus battant du côté de l'oreille la plus basse. Après une période d'équilibre de quelques heures, l'éthanol se diffuse (de façon préférentielle) hors des canaux semi-circulaires, entraînant un retour des vertiges, accompagnés cette fois d'un nystagmus battant du côté de l'oreille la plus haute [257].

Deux formes d'intoxication à l'éthanol méritent d'être classées à part. L'« intoxication pathologique », également appelée « intoxication idiosyncratique » ou « état paranoïde alcoolique aigu », est caractérisée par une excitation extrême et brusque, parfois avec des délires, des hallucinations et un comportement violent pouvant conduire jusqu'à l'homicide. Après quelques minutes à quelques heures, le sommeil survient et une amnésie efface cet épisode. Certains cas d'intoxication pathologique peuvent présenter des réactions psychologiques dissociatives ; d'autres pourraient être le résultat d'une excitation paradoxale du type de ce qui se produit avec les barbituriques. Les « *blackouts* » alcooliques sont des périodes d'alcoolisation dont le sujet n'a aucun souvenir bien qu'il ait été conscient et que son comportement ait semblé normal sur le moment. Ces « voiles noirs », qui sont souvent associés à un véritable alcoolisme, peuvent également survenir chez des buveurs modérés. L'amnésie de l'intoxication paradoxale et les « *blackouts* » sont des effets directs de l'éthanol ; dès 40 mg/dl d'éthanol dans le sang, des troubles de la mémoire se manifestent et s'aggravent avec l'élévation du taux d'éthanol. Des études expérimentales ont montré que l'effet se situe au niveau de l'encodage, et non de la consolidation ou du souvenir. En fait, il se trouve que lorsque l'éthanol est consommé après qu'un événement a été encodé, la consolidation est améliorée [258,259].

L'éthanol peut déclencher une arythmie cardiaque, notamment par fibrillation auriculaire et tachycardie ventriculaire, en l'absence de cardiomyopathie alcoolique ou d'autres cardiopathies (« *holiday heart syndrome* » des Anglo-Saxons). L'éthanol libère des catécholamines issues de la médullosurrénale et modifie ainsi directement la conduction cardiaque. Il est important de prendre connaissance des antécédents complets de tout patient qui présente des palpitations inexpliquées ou une fibrillation auriculaire « isolée » [260].

L'intoxication à l'éthanol accompagne fréquemment d'autres pathologies graves et peut aggraver une baisse de conscience, quelle qu'en soit la cause. Une stupeur survenant chez une personne ayant une « haleine alcoolique » et des signes de vasodilatation (bouffées congestives, tachycardie, hypotension et hypothermie) indique clairement un surdosage d'éthanol ; ces signes peuvent néanmoins masquer la présence d'un hématome sous-dural, d'une méningite, d'une encéphalopathie hépatique, d'une hypoglycémie, d'une acidocétose ou d'un empoisonnement par une autre substance.

Chaque augmentation de 100 mg/dl de la concentration sanguine d'éthanol entraîne une élévation de l'osmolarité sérique de 22 mOsm/l. Cette hyperosmolarité n'est pas symptomatique, car l'éthanol traverse aisément les membranes cellulaires sans entraîner de déplacement des fluides, mais un empoisonnement à l'éthanol doit être recherché chez les patients comateux dont l'osmolarité sérique est supérieure à ce que les taux sériques de sodium, glucose et urée avaient permis de prédire. L'éthanol supprime l'hormone antidiurétique et, lorsqu'il est consommé avec de grandes quantités de liquide, peut provoquer une hyponatrémie symptomatique (« potomanie des buveurs de bière ») [261].

## Traitement de l'intoxication

Le traitement d'un empoisonnement sévère à l'éthanol est identique à celui des autres agents dépresseurs (tableau 12.8). Le décès survient par une dépression respiratoire, c'est pourquoi il est nécessaire d'apporter une assistance ventilatoire aux patients en unité de soins intensifs. Une hypovolémie, un déséquilibre acide-base ou électrolytique, une hypoglycémie et une température anormale

**Tableau 12.8.** Traitement de l'intoxication aiguë à l'éthanol

| |
|---|
| **Pour les patients combatifs ou violents** |
| – Isolation, environnement apaisant, paroles rassurantes – éviter les sédatifs |
| – Observation attentive |
| **Pour les patients stuporeux ou comateux** |
| – En cas d'hypoventilation, respiration artificielle en unité de soins intensifs |
| – En cas de doute sur le taux de glucose sérique, glucose à 50 % par intraveineuse |
| – Thiamine 100 mg et multivitamines, par voie intramusculaire ou intraveineuse |
| – Surveillance attentive de la pression artérielle ; correction de l'hypovolémie ou du déséquilibre acide-base |
| – Envisager l'hémodialyse si le patient est gravement acidosique, profondément comateux ou apnéique |
| – Éviter les émétiques ou le lavage gastrique |
| – Éviter les analeptiques |
| – Ne pas omettre d'autres causes possibles de coma chez un alcoolique, ainsi que l'abus concomitant de drogue |

sont souvent présentes ; lorsque l'on ne connaît pas le taux sanguin de glucose, on administre de la dextrose à 50 % par voie intraveineuse ainsi que de la thiamine et des multivitamines parentérales. L'absorption gastro-intestinale rapide de l'éthanol signifie que le lavage gastrique n'a d'utilité que si d'autres substances ont également été ingérées. La prise de sédatifs ou de neuroleptiques par des patients violents peut entraîner un coma et une dépression respiratoire. Une caractéristique de l'intoxication à l'éthanol est la tendance des patients à paraître éveillés durant l'examen et à sombrer dans la stupeur ou la dépression respiratoire dès qu'ils se retrouvent seuls.

Chez une personne n'ayant pas l'habitude de boire, une concentration sanguine d'éthanol de 400 mg/dl peut nécessiter 20 h pour redescendre à zéro. Le métabolisme de l'éthanol augmente avec l'ingestion de fructose qui cause cependant des troubles digestifs, une acidose lactique, une hyperuricémie et une diurèse osmotique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale accélèrent l'élimination de l'éthanol et doivent être envisagées chez les patients ayant une concentration sanguine d'éthanol très élevée, une acidose sévère ou ayant ingéré d'autres substances (y compris le méthanol ou l'éthylène glycol) ainsi que chez les enfants gravement intoxiqués. Les analeptiques, tels que l'ethamivan, la caféine ou l'amphétamine, n'ont aucun intérêt et peuvent déclencher des crises convulsives ou une arythmie cardiaque [247].

Beaucoup d'autres substances ont été étudiées dans le cadre d'un empoisonnement à l'éthanol [262]. Chez la souris, de faibles doses de propanolol ont diminué la dépression induite par l'éthanol, mais l'ont augmentée à des doses plus élevées, et, chez l'être humain, le propanolol a augmenté les évaluations d'ébriété induites par l'éthanol [263]. Selon plusieurs rapports, la L-Dopa, l'aminophylline et l'éphédrine diminuent l'intoxication à l'éthanol chez l'être humain, peut-être par des voies noradrénergiques [264] ; l'apomorphine, un agoniste de la dopamine, en aggrave cependant les symptômes [265]. Par des mécanismes encore inconnus, la naloxone a semblé inverser le coma induit par l'éthanol dans un petit sous-ensemble de patients ; il n'est toutefois pas possible d'identifier avant le traitement les sujets susceptibles de réagir favorablement, et ils ont tendance à rechuter après quelques minutes seulement [266].

Le RO15-4513, une imidazobenzodiazépine non encore commercialisée, inverse les symptômes de l'intoxication légère chez les animaux mais pas la stupeur ni la dépression respiratoire [93].

## Interactions avec les autres substances

L'éthanol est souvent ingéré avec d'autres drogues, que ce soit dans un but récréatif ou suicidaire. Bien que l'éthanol et les barbituriques présentent une tolérance croisée l'un envers l'autre, la dose toxique ou létale peut baisser considérablement pour chacun d'eux lorsqu'ils sont associés. Un taux sanguin de sécobarbitol de 50 µg/ml couplé à une concentration sanguine de 100 mg/dl ont provoqué une apnée ayant entraîné le décès du patient [267]. L'association d'éthanol et d'hydrate de chloral a une réputation particulière (« Mickey Finn ») [268].

**Tableau 12.9.** Interactions entre l'éthanol et certaines substances [269-272]

**Sédation additive ou supra-addictive (dans certains cas en dépit d'une tolérance croisée)**
– Anesthésiques généraux
– Barbituriques
– Benzodiazépines
– Sédatifs non benzodiazépines et non barbituriques (exemples : hydrate de chloral, glutéthymide, méprobamate)
– Antihistaminiques
– Antidépresseurs tricycliques
– Neuroleptiques
– Opiacés

**Effet métaboliques**
– Phénytoïne (la consommation aiguë d'éthanol diminue le métabolisme de la phénytoïne ; la consommation chronique d'éthanol l'augmente)
– Warfarine (la consommation aiguë d'éthanol diminue le métabolisme de la warfarine ; la consommation chronique d'éthanol l'augmente)
– Aspirine, cimétidine, ranitidine (diminution de l'activité de l'ADH gastrique, ce qui augmente le taux d'éthanol dans le sang)

**Autres effets additifs**
– Antihypertenseurs (hypotension orthostatique)
– Insuline et hypoglycémiants oraux (hypoglycémie)
– Neuroleptiques (diminution du seuil de crise convulsive, lésions hépatiques)
– Hydrate de chloral (vasodilatation)

**Réactions analogues au disulfirame**
– Hypoglycémiants sulfonylurées
– Chloramphénicol
– Griséofulvine
– Isoniazide
– Métronidazole
– Quinacrine

**Interactions avec les congénères**
– Les inhibiteurs de la monoamine oxydase et la tyramine dans certains vins – exemple : le chianti – entraînent une crise hypertensive aiguë
– Le cobalt dans la bière produit une cardiomyopathie – cet effet est-il additif à la cardiotoxicité directe de l'éthanol ?

De tels effets additifs ou synergiques se produisent également lorsque l'on associe éthanol et antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques et autres sédatifs ou tranquillisants, comme la méthaqualone (qui est aujourd'hui inscrit à l'annexe I du Controlled Substance Act), le méprobamate ou les benzodiazépines (tableau 12.9) [269,270]. Le diazépam et le flurazépam ont des demi-vies d'élimination sanguine de plus de 24 h et ils contribuent à l'intoxication lorsque de l'éthanol est consommé le jour suivant. Les opiacés et l'éthanol aggravent chacun les effets de l'autre et de nombreux utilisateurs d'héroïne ou de méthadone sont également alcooliques. L'ingestion d'éthanol et de propoxyphène a été à l'origine de décès. Les antidépresseurs tricycliques peuvent soit antagoniser, soit aggraver les effets de l'éthanol. La tolérance croisée de l'éthanol pour les anesthésiques généraux tels que l'éther diéthylique, le chloroforme ou les agents fluorés ralentit l'arrivée du sommeil mais une interaction synergique augmente ensuite la profondeur et la durée du niveau de l'anesthésie. L'équilibre entre la tolérance croisée et les effets synergiques est complexe et imprévisible, et cette incertitude, couplée à une diminution de la réponse adrénocorticale au stress, un possible sevrage et une maladie associée (en particulier une car-

diomyopathie), fait courir des risques anesthésiques élevés aux personnes alcooliques [271].

L'éthanol interagit de plusieurs manières avec de nombreuses substances (voir le tableau 12.9) [272]. Par exemple, il retarde dans un premier temps puis accélère le métabolisme de la phénytoïne, entraînant des effets toxiques ou un contrôle inadapté des crises convulsives. L'éthanol inhibe le métabolisme de la warfarine. Chez les patients soumis à un traitement antihypertenseur, il aggrave l'hypotension orthostatique. Lorsqu'il est consommé avec des médicaments hypoglycémiants de type sulfonylurée, de la procarbazine, des sulfonamides, du chloramphénicol, du griséofulvine, de la quinacrine ou du métronidazole, l'éthanol produit une réaction du type de celles rencontrées avec le disulfirame (voir ci-après). Lorsque l'éthanol est associé au disulfirame lui-même, la réaction peut être fatale.

## Sevrage de l'éthanol

### Signes et symptômes

#### La « gueule de bois » et la dépendance physique

La « gueule de bois », caractérisée par une céphalée, un malaise, de la fatigue, des nausées, des sueurs et des tremblements, ne nécessite pas une consommation chronique pour apparaître. Il ne s'agit toutefois pas d'un état totalement anodin. Des études de la coordination motrice (par exemple des performances lors de séances de conduite ou de pilotage en simulateur) ont révélé des altérations [273]. Bien que l'intensité de la « gueule de bois » soit associée à la quantité d'éthanol ingérée, il existe probablement des facteurs supplémentaires contributeurs. L'acétaldéhyde est impliqué et les substances du même type que l'on trouve dans les alcools ambrés comme le whisky et le cognac pourraient expliquer la tendance de ces alcools à provoquer plus fréquemment une « gueule de bois » par rapport aux alcools blancs comme la vodka et le gin [274]. L'absence de prise alimentaire, le manque de sommeil et la déshydratation aggravent également les symptômes. Les taux de thromboxane $B_2$ sont élevés pendant la « gueule de bois » et une étude réalisée sur des volontaires indiquait que l'acide tolfénamique, un inhibiteur de la prostaglandine, diminuerait les symptômes lorsqu'il est administré de manière préventive [275]. L'administration prophylactique de vitamine $B_6$ atténue également les symptômes, selon certains rapports [276].

**Tableau 12.10.** Syndromes de sevrage de l'éthanol

| |
|---|
| **Précoces** |
| – Tremblements |
| – Hallucinose |
| – Crises convulsives |
| **Tardifs** |
| – Delirium tremens |

La présence de symptômes plus graves ou qui durent plus longtemps indique une dépendance physique. Le sevrage de l'éthanol est généralement classé en syndrome précoce et syndrome tardif (tableau 12.10) [253,277, 278].

#### Tremblements

Le symptôme le plus fréquent du syndrome de sevrage précoce à l'éthanol est le tremblement, qui s'installe après plusieurs jours au moins d'une forte consommation d'alcool et disparaît rapidement avec la prise d'éthanol. La poursuite de l'abstinence intensifie les tremblements, qui s'accompagnent de sursauts, anxiété, insomnies, nystagmus, bouffées congestives, sudation, anorexie, nausées, vomissements, faiblesse musculaire, tachypnée, tachycardie et hypertension systolique. À l'exception de l'agitation et du manque d'attention, l'activité mentale est préservée au début du sevrage ; un dysfonctionnement de l'activité mentale indique la présence d'autres troubles, tels que des crises convulsives, un syndrome de Wernicke-Korsakoff, une méningite ou un hématome sous-dural. Les trémulations sont distales, importantes, irrégulières, rapides et s'aggravent lors des mouvements, gênant le sujet lorsqu'il s'alimente ou même tente de se tenir debout. Sans traitement, les tremblements disparaissent après

plusieurs jours, bien que certains patients aient la sensation de trembler encore pendant quelques semaines [277,279].

### Hallucinose

Environ un quart de ces patients présentent des troubles des perceptions, caractérisés notamment par des rêves, des cauchemars, des illusions et des hallucinations réalistes, ces dernières pouvant être de nature auditive, visuelle, tactile, olfactive ou associer plusieurs types d'hallucinations (hallucinose alcoolique). Les hallucinations visuelles sont les plus fréquentes, avec des visions d'insectes, d'animaux, de personnes ou de têtes séparées de leur corps. Elles ne se produisent parfois que lorsque le sujet ferme les yeux, sont principalement fragmentaires et durent généralement quelques minutes à la fois, pendant plusieurs jours. L'intuition varie et des délires paranoïdes surviennent souvent [277,280]. Les hallucinations se produisent parfois pendant une consommation active d'alcool ou après plus de 1 semaine d'abstinence [281]. Ces patients ont conduit certains investigateurs à penser que l'« hallucinose alcoolique », composée de symptômes principalement visuels, d'un sensorium clair et dépourvue de tous les autres signes du sevrage, est un trouble distinct des « hallucinations induites par le sevrage alcoolique », principalement caractérisées par des hallucinations auditives et d'autres signes tels que la fièvre, la tachycardie, les trémulations ou une altération du sensorium [282].

À l'hôpital de Harlem, un patient aveugle en raison de lésions oculaires bilatérales qui était en sevrage de l'éthanol a eu des hallucinations visuelles, qu'il a reconnues comme telles (il « voyait » par exemple des petites silhouettes orange passer à travers les murs), ainsi qu'un syndrome d'Anton – il croyait que ses visions étaient réapparues et inventait des descriptions [283]. Chez des patients atteints d'héminégligence gauche, les hallucinations du sevrage étaient limitées au champ visuel droit, ce qui concorde avec les hypothèses de « représentation interne » du syndrome de négligence [284].

Sur 70 patients souffrant d'hallucinose alcoolique (auditive, visuelle ou les deux), 24 n'avaient aucun autre symptôme et les autres patients présentaient diverses associations de trémulations, crises convulsives et délires ; quatre d'entre eux ont par la suite été atteints d'un delirium tremens [280]. Huit patients ont continué d'avoir des hallucinations pendant des mois ou des années, avec parfois des idées de référence, des associations fantaisistes et un émoussement affectif. L'éthanol ou le sevrage de l'éthanol pourraient avoir déclenché la schizophrénie chez certains de ces patients, mais ce diagnostic n'était apparu chez aucun d'entre eux avant le début de l'hallucinose [280]. Une autre étude, ayant eu recours à des sujets contrôles, n'a identifié aucune augmentation de l'incidence de la schizophrénie chez les patients avant le début de leur hallucinose ou chez les membres de leur famille [285].

### Parkinsonisme, chorée, myoclonie et panique

Des cas de parkinsonisme et de chorée transitoires sont survenus lors de sevrages de l'éthanol [279,286]. Le parkinsonisme concerne les patients âgés de plus de 50 ans et apparaît dans les quelques jours suivant le dernier verre ou parfois alors que le sujet boit [285]. Il tend généralement à disparaître en quelques jours ou semaines, sans traitement, et certains patients à risque ont été suivis pendant des années sans être atteints de la maladie de Parkinson [288] (une étude cas-témoin n'a pu établir aucun lien entre la consommation globale d'éthanol et la maladie de Parkinson ; de plus, une corrélation inverse a été trouvée entre l'alcoolisme et la maladie de Parkinson [rapport de cotes : 0,41] [289]). Les dyskinésies buccolinguales choréiformes, qui s'étendent parfois aux muscles du cou ou des bras, touchent principalement les patients les plus jeunes au cours de la 2$^{e}$ semaine d'abstinence [290]. La consommation aiguë d'éthanol diminue la libération de dopamine dans le striatum, ce qui pourrait être à l'origine du parkinsonisme. La chorée pourrait être secondaire à l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques [279,291]. Les dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques sont plus fréquentes chez les buveurs que chez les non-buveurs [292].

Une myoclonie, qui différait sur les plans clinique et électroencéphalographique des crises convulsives partielles et qui ne répondait pas aux anticonvulsivants, a été décrite chez deux patients qui étaient en sevrage de l'éthanol. Aucune autre anomalie structurale ou métabolique n'a été observée [293].

Le trouble panique est étonnamment prévalent chez les alcooliques, en particulier chez les individus qui ont connu plusieurs périodes de sevrage [294].

### Crises convulsives

L'éthanol peut déclencher des crises convulsives chez des épileptiques connus mais on ignore quelle est la quantité nécessaire [295-297]. Chez les épileptiques non alcooliques, une consommation bihebdomadaire de vodka à des quantités « sociales » (entre 10 et 30 g d'éthanol) pendant 16 semaines n'a eu aucun effet sur la fréquence des crises convulsives, le taux sanguin d'anticonvulsivant ou le tracé électroencéphalographique [298]. On ne connaît pas la quantité qu'un épileptique non alcoolique peut boire sans danger.

En revanche, l'éthanol induit des crises convulsives chez les alcooliques, qu'ils soient ou non épileptiques [299]. Une étude fréquemment citée qui s'intéresse aux crises convulsives associées à l'éthanol a analysé 241 patients suivis pendant 15 ans et souffrant d'alcoolisme et de crises convulsives, prévalentes ou incidentes [300]. Cette étude, et des études qui ont suivi, ont renforcé le concept selon lequel les crises convulsives chez l'alcoolique qui ne peuvent pas être expliquées autrement (« crises convulsives alcooliques ») sont le résultat du sevrage [301]. Entre 6 et 48 h après l'arrêt d'une consommation chronique, une crise convulsive motrice isolée et de grande ampleur ou plusieurs crises réparties sur plusieurs heures surviennent. Un état de mal épileptique se produit dans moins de 10 % des cas mais, dans les communautés où la prévalence de l'alcoolisme est élevée, l'éthanol est responsable d'une proportion non négligeable de cas d'épilepsie [302-304]. Les caractéristiques focales, qui ne peuvent pas être systématiquement imputées à une blessure antérieure à la tête ni à des lésions cérébrales, sont présentes dans 25 % des cas [300,302]. Des crises convulsives induites par l'alcool apparaissent parfois chez des patients qui ne présentent aucun autre symptôme et peuvent accompagner des trémulations ou une hallucinose.

Quelle est la quantité d'éthanol nécessaire pour provoquer des crises convulsives alcooliques ? Dans un article, Victor et Adams [277] affirment que ces crises convulsives « tendent à ne toucher les alcooliques qu'après de nombreuses années de consommation excessive ». Isbell et al., ayant étudié 10 volontaires dépendants aux opiacés, ont observé que pour deux d'entre eux, les crises convulsives les avaient rendus brutalement abstinents après quelques semaines de consommation ininterrompue ; toutefois, ces deux sujets avaient été alcooliques par le passé et avaient déjà souffert d'épisodes convulsifs liés à l'éthanol. Cependant, une prévalence des crises convulsives de 20 % lors d'un sevrage de l'éthanol est exceptionnellement élevée ; une étude portant sur 1024 alcooliques désintoxiqués sans médicaments psychoactifs a montré que seuls 1 % d'entre eux avaient eu des crises convulsives pendant le sevrage [305]. Dans une étude cas-témoin de crises convulsives incidentes au Centre hospitalier de Harlem, l'ingestion quotidienne chronique de 50 g d'éthanol avait augmenté le rapport de cotes au-delà de 1, et à 200 g par jour il passait à 20, mais la durée minimale de consommation à partir de laquelle le risque augmentait n'a pas pu être déterminée [306,307]. Dans cette étude, l'analyse statistique n'a pas pu établir de lien chronologique clair entre les crises convulsives et le début de l'abstinence ; de nombreuses crises se produisaient pendant un épisode de consommation active ou après plus de 1 semaine de sevrage, et les sujets ayant récemment augmenté leur consommation d'éthanol avaient tendance à souffrir de crises convulsives moins longtemps après le dernier verre que ceux qui avaient réduit leur consommation.

Les études chez l'homme et l'animal ont permis la reconnaissance générale du concept de crises convulsives induites par le sevrage de l'éthanol [301,308]. Le sevrage relatif et à retardement a été invoqué pour expliquer les crises convulsives survenant en dehors de la période située au début du sevrage. Une autre

possibilité pourrait être que l'éthanol provoque des crises convulsives par différents mécanismes [309]. Par le passé, le diagnostic de ce type de crises était réalisé par élimination chez les gros buveurs. L'étude de l'hôpital de Harlem, qui suggère que certaines crises convulsives attribuées au sevrage ne le sont pas forcément, concorde avec une tendance qui s'est développée dans la littérature : avec l'augmentation de la précision diagnostique, le nombre de crises convulsives chez l'alcoolique présumées induites par le sevrage a diminué, passant de 88 % en 1967 [300] à 59 % en 1976 [302] et 31 % en 1980 [310]. Les études chez l'animal indiquent que les épisodes convulsifs qui surviennent pendant le sevrage de l'éthanol sont de plusieurs types, avec un déroulement chronologique, une phénoménologie et des mécanismes neuronaux présumés différents [311]. Par exemple, les crises convulsives de sevrage chez les rongeurs sont facilement déclenchées par le bruit (crises convulsives audiogènes) et semblent partir du colliculus inférieur [312].

Une étude italienne cas-témoin multicentrique comparait 237 patients souffrant de crises convulsives d'apparition précoce à 474 contrôles admis en hôpital. Les résultats étaient remarquablement similaires à ceux de l'étude de l'hôpital de Harlem. L'augmentation du risque de crises convulsives n'était constatée qu'au-delà de 50 g d'éthanol pur chez les hommes et 25 g chez les femmes, quotidiennement, et suivait un schéma dose-dépendant avec un rapport de cotes de 16,6 pour les patients consommant plus de 200 g par jour. Cette étude ne prenait pas en compte les liens chronologiques entre les crises et la consommation active d'alcool [313].

Au cours d'une autre étude, les mêmes investigateurs ont observé que l'éthanol n'augmentait pas le risque de crises convulsives d'apparition récente symptomatiques chez les patients présentant un trauma crânien, un AVC ou une tumeur cérébrale [314]. Toutefois, la consommation moyenne d'éthanol n'était que de 39 g par jour et aucun patient n'a bu plus de 200 g par jour, une quantité qui conférait un risque de crises de crises convulsives d'apparition récente symptomatiques dans l'étude de l'hôpital de Harlem.

Les crises convulsives associées à l'éthanol surviennent souvent chez des patients ayant été blessés à la tête par le passé et des PLED (*periodic lateralizing epileptiform discharges* : décharges épileptiformes latéralisées périodiques) sont parfois observées pendant le sevrage de l'éthanol [315,316]. Selon certaines études, le risque de crises convulsives augmente proportionnellement au nombre de désintoxications et serait compatible avec un phénomène d'embrasement [317-319]. Cette observation a conduit à penser que la répétition de symptômes sévères de sevrage, notamment des crises convulsives, pouvait entraîner une perturbation synaptique permanente et l'installation d'une épilepsie alcoolique non associée au sevrage [296].

Le diagnostic de crises convulsives alcooliques exige l'exclusion de toute autre lésion. La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont indiquées lorsque les crises convulsives sont d'apparition récente, même si leur rendement est faible en l'absence de signes neurologiques focaux [320], et il est nécessaire de pratiquer une ponction lombaire en cas de suspicion de méningite ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne, lorsque l'imagerie ne détecte pas de sang intracrânien. La survenue de crises convulsives antérieures n'exclut pas la possibilité qu'une crise récurrente ait une cause plus grave. Chez les patients souffrant de crises convulsives alcooliques, le tracé électroencéphalographique est généralement normal ; l'allégation [300] selon laquelle les réponses convulsives ou myocloniques induites par la lumière sont fréquentes au début du sevrage – accompagnées ou non de crises convulsives – n'est confirmée par aucune autre étude [319,321], y compris une analyse prospective réalisée au Centre hospitalier de Harlem auprès de 49 patients non traités dont seulement deux (4 %) ont présenté une réponse myoclonique induite par la lumière et aucun n'a eu de réponse convulsive [322].

### Delirium tremens

Contrairement aux trémulations, à l'hallucinose et aux crises convulsives, le delirium tremens débute généralement entre 48 et 72 h après le dernier verre. En raison de la

croyance populaire selon laquelle tout alcoolique ayant des tremblements et des hallucinations souffre de delirium tremens, celui-ci est surdiagnostiqué. En fait, le delirium tremens se caractérise non seulement par des trémulations et une perturbation des perceptions sensorielles (illusions ou hallucinations), mais également par un delirium (défini comme un manque d'attention extrême et une apparente inconscience de l'environnement, habituellement accompagnée d'une agitation et parfois d'une vigilance déprimée), une hyperactivité végétative et, souvent, une issue fatale. Dans une série de cas, le syndrome était présent chez moins de 5 % des patients hospitalisés et souffrant d'un sevrage symptomatique de l'éthanol [277]. Environ un tiers des patients qui présentent des crises convulsives au début du sevrage ont ensuite un delirium tremens, mais la survenue de crises convulsives pendant le delirium tremens est exceptionnelle et suggère plutôt une pathologie supplémentaire, telle qu'une méningite.

Le delirium tremens a tendance à commencer et à se terminer de manière brutale et dure de quelques heures à quelques jours. Le manque d'attention et la confusion peuvent alterner rapidement avec la lucidité ou les symptômes peuvent disparaître progressivement. Une maladie concomitante, comme une insuffisance hépatique, une pneumonie ou une pancréatite aggrave le delirium tremens, et des rechutes peuvent se produire pendant plusieurs semaines [315,323,324]. Les patients âgés ont des symptômes plus sévères [325]. Le patient type est agité et présente de forts tremblements, avec une fièvre, une tachycardie et une hypersudation. Les trémulations peuvent être étendues au point de toucher le visage, la langue et le pharynx [279]. Le patient tire ses draps ou a le regard fixe et perdu, crie après des objets qui appartiennent à ses hallucinations ou tente de les repousser. La perte de fluide peut être importante et un coup de chaleur ou une myoglobinurie surviennent parfois [324]. Les patients présentant un « delirium silencieux » sont difficiles à diagnostiquer, de même que ceux ayant un symptôme unique prédominant tel que la confusion, les hallucinations ou les délires. Les patients calmes peuvent avoir des troubles des perceptions étonnantes, comme par exemple de croire qu'ils sont dans un bar en train de boire ou, avec un réalisme extrême, prétendre voir des objets décrits par l'examinateur mais qui ne sont pas réellement présents. Contrairement aux patients qui souffrent d'une hallucinose précoce, et qui peuvent ensuite décrire leurs hallucinations ou illusions, les patients souffrant d'un véritable delirium tremens se souviennent rarement de ce qui leur est arrivé.

Chez certains patients atteints de delirium tremens, les trémulations et les signes de l'hyperactivité végétative disparaissent au terme de quelques jours bien que le delirium persiste jusqu'à quelques semaines. Ce « delirium à retardement du sevrage alcoolique » n'est pas encore bien compris [326,327].

Le niveau de gravité qui sépare les syndromes de sevrage précoce et tardif n'est pas facile à définir. Un patient qui souffre de trémulations précoces, d'hallucinations et qui présente un sensorium inaltéré se distingue facilement d'un patient atteint de delirium tremens, mais certains patients semblent tomber entre ces deux extrêmes et souffrent de différentes associations de signes et symptômes (tableau 12.11) [328]. Le sevrage de l'éthanol peut être vu comme un continuum de gravité, déterminée non seulement par la quantité d'alcool ingéré récemment mais également, encore une fois de façon analogue à un embrasement, par la durée totale de la consommation d'alcool et le nombre d'épisodes de sevrage antérieurs. En outre, les alcooliques chroniques connaissent au moins une période de sevrage par jour. Même chez les buveurs n'ayant jamais eu de symptômes de sevrage apparents, un modèle d'embrasement pourrait expliquer l'observation selon laquelle le delirium tremens se produit plus souvent après au moins 10 ans d'alcoolisme [329].

Par le passé, le taux de mortalité attribué au delirium tremens était de 15 %, un chiffre élevé principalement en conséquence de pathologies associées comme la pneumonie ou la septicémie ; les patients souffrant d'un delirium tremens sont souvent hospitalisés pour une autre raison. Le décès suit parfois un choc inexplicable ou survient brutalement

**Tableau 12.11.** Signes et symptômes du sevrage de l'éthanol

| |
|---|
| **Humeur/affect** |
| – Anxiété |
| – Nervosité |
| – Irritabilité |
| – Dépression |
| **Troubles digestifs** |
| – Anorexie |
| – Nausées |
| – Vomissements |
| – Autres troubles digestifs |
| **Troubles du système nerveux végétatif** |
| – Fièvre |
| – Hypothermie |
| – Sudation |
| – Bouffées congestives |
| – Tachycardie |
| – Palpitations |
| – Hypertension |
| – Céphalées |
| **Troubles neurologiques** |
| – Trémulations |
| – Altération de la coordination |
| – Baisse de la concentration |
| – Étourdissements |
| – Conscience altérée |
| **Troubles du sommeil** |
| – Insomnie |
| – Autres troubles du sommeil |
| **Caractéristiques psychotiques** |
| – Illusions |
| – Hallucinations (visuelles, auditives, tactiles) |
| – Délires |
| **Crises convulsives** |

sans cause apparente. Il est généralement imputé à une arythmie cardiaque, une embolie graisseuse ou un coup de chaleur. Les soins intensifs modernes ont fortement réduit la mortalité due au delirium tremens.

## Pathophysiologie du sevrage de l'éthanol

Les nombreuses anomalies neurophysiologiques contribuent sans aucun doute aux signes et symptômes du sevrage de l'éthanol. Les tests de suppression par la dexaméthasone et les tests à l'hormone de libération de la corticotrophine chez les alcooliques révèlent une libération trop élevée de corticotrophine et de vasopressine pendant le sevrage [330]. La régulation à la hausse glutamatergique stimule la libération de corticotrophine elle-même [331]. Il se produit une augmentation du taux plasmatique de rénine et d'aldostérone et, chez la souris, l'injection intracérébroventriculaire de peptide auriculaire natriurétique a diminué l'intensité des convulsions induites par la manipulation des animaux [332]. Dans une étude menée auprès d'hommes alcooliques japonais présentant différents syndromes de sevrage (delirium tremens, crises convulsives ou hallucinations), un polymorphisme particulier de gène codant pour le NPY a été associé aux crises convulsives du sevrage [333].

Le déterminant principal du sevrage de l'éthanol dans ses formes diverses est la régulation à la hausse du récepteur glutamatergique [74]. La régulation à la baisse concomitante des récepteurs GABA y contribue probablement [334]. La période de régulation à la hausse des récepteurs au glutamate (NMDA et AMPA) dans l'ATV, le locus cœruleus et d'autres structures coïncide avec le déroulement chronologique des crises convulsives du sevrage et l'instabilité végétative chez l'animal pendant le sevrage, et la dizocilpine, un inhibiteur du récepteur au NMDA, diminue l'occurrence et la gravité des crises convulsives induites par le sevrage de l'éthanol [335]. L'excitotoxicité neuronale qui apparaît pendant le sevrage pourrait sans doute expliquer le mode d'embrasement des épisodes de sevrage à répétition, y compris la probabilité et la gravité des crises convulsives [336-338]. L'excitotoxicité pourrait également être à la base des crises convulsives chez l'alcoolique qui surviennent en l'absence de sevrage, comme cela s'est produit au Centre hospitalier de Harlem [74,306,339,340] (l'excitotoxicité joue probablement un rôle majeur dans la pathophysiologique du syndrome de Wernicke-Korsakoff et la démence alcoolique ; voir plus bas).

## Traitement du sevrage de l'éthanol

### Principes du traitement

Des dizaines de médicaments ont été étudiés chez des patients en sevrage de l'éthanol ;

**Tableau 12.12.** Traitement du sevrage de l'éthanol

**Prévention ou diminution des symptômes légers précoces :**
– Chlordiazépoxide 25–100 mg ou diazépam 5–20 mg per os toutes les 8 h le premier jour, puis en diminuant progressivement la dose pendant 3 à 6 j
– Thiamine 100 mg et multivitamines

**Pour les symptômes plus graves, y compris le delirium tremens :**
– Diazépam 10 mg par voie intraveineuse ou lorazépam 2 mg intraveineux ou intramusculaire, toutes les 5 à 15 min jusqu'à ce que le patient se calme ou que les signes vitaux se stabilisent ; doses de maintenance toutes les 1 à 4 h si nécessaire
– Si le patient est réfractaire aux benzodiazépines, phénobarbital 260 mg par intraveineuse toutes les 30 min si nécessaire
– Si le patient est réfractaire au phénobarbital, pentobarbital 3–5 mg/kg en intraveineuse, avec intubation endotrachéale et répétition des doses pour obtenir l'anesthésie générale
– Surveillance attentive de l'équilibre des fluides et des électrolytes ; plusieurs litres de sérum physiologique par jour, ou même d'hypertenseurs, peuvent être nécessaires
– Couverture de refroidissement ou éponges imbibées d'alcool pour les fortes fièvres
Prévenir ou corriger l'hypoglycémie
– Thiamine et multivitamines
– Rechercher des pathologies coexistantes, exemples : insuffisance hépatique, pancréatite, septicémie, méningite ou hématome sous-dural

malheureusement, une grande partie de la littérature sur le sujet est inutilisable. Les sujets de contrôle en sont absents et elles présentent rarement le but de la thérapie, qui peut être par exemple d'atténuer les trémulations, de prévenir ou de prendre en charge le delirium tremens [247,341]. Certains chercheurs pensent qu'un traitement précoce du sevrage de l'éthanol permet d'éviter le delirium tremens ; d'autres doutent qu'une telle intervention puisse le prévenir ou réduire la mortalité qui lui est associée.

Certains recommandent une prise en charge non pharmacologique des patients peu symptomatiques, qui consiste à rassurer le patient, à diminuer les stimulus sensoriels, à veiller à ce qu'il se repose et qu'il soit bien hydraté et nourri [315,342,343]. En plus d'éviter de prendre des médicaments inutiles, ces patients pourraient ressentir des symptômes inducteurs de renforcement négatif qui diminueraient le risque de rechute ultérieure [315]. D'autres recommandent la prise de sédatifs pour prévenir ou réduire les symptômes précoces et légers du sevrage (tableau 12.12) [344]. C'est en tout cas ainsi que l'on procède au Centre hospitalier de Harlem, une institution orientée vers les soins aigus et manquant de personnel, qui admet fréquemment des patients pour une pathologie associée à l'éthanol. Bien évidemment, les sédatifs doivent être employés avec précaution chez les patients souffrant d'une maladie hépatique, d'une blessure à la tête ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ; en effet, la dépression respiratoire qui suit l'administration d'un sédatif peut entraîner des lésions mentales hypoxiques diagnostiquées à tort comme une aggravation des symptômes de sevrage [315].

Une prise en charge pharmacothérapeutique raisonnable du sevrage de l'éthanol consiste à administrer un agent ayant une tolérance croisée avec l'éthanol et ce sont aujourd'hui les benzodiazépines qui sont utilisés, de préférence au paraldéhyde et aux barbituriques [282,345-347]. Pour prévenir ou diminuer les symptômes précoces légers, une benzodiazépine à durée d'action longue, comme le chlordiazépoxyde ou le diazépam, peut être prescrite par voie orale en réduisant progressivement les doses. Pour traiter les symptômes plus graves, il peut être nécessaire de recourir à une thérapie par injections, mais les spécialistes ne s'accordent pas sur la benzodiazépine à privilégier [348,349]. La durée d'action longue du diazépam (dont la demi-vie est de 43 ± 13 h, comprenant celle de son métaboliste actif, le desméthyldiazépam) implique d'administrer des doses de manière

irrégulière lorsque les patients sont stabilisés [350]. Cependant, l'absorption intramusculaire du diazépam est imprévisible, tandis que le lorazépam est rapidement et complètement absorbé à partir des sites intramusculaires et que sa demi-vie intermédiaire (14 ± 5 h) signifie qu'un état de stabilité est atteint en 36 à 48 h sans accumulation importante [282]. En outre, à la différence du diazépam, ni le lorazépam ni l'oxazépam à durée d'action plus courte (demi-vie de 8 ± 2,4 h) ne sont oxydés dans le foie [347]. Enfin, bien que le lorazépam soit moins susceptible de s'accumuler que le diazépam, son action anticonvulsivante dure plus longtemps [351].

Lorsque l'on utilise une benzodiazépine à action longue, celle-ci peut être administrée par des doses de charge ou par diminution progressive de la dose. Avec des doses de charge, une forte dose (par exemple 20 mg de diazépam) est administrée par voie orale toutes les heures jusqu'à intoxiquer légèrement le patient (relaxation, dysarthrie, ataxie, nystagmus fin) ; le traitement est ensuite interrompu puis n'est repris que lorsque les symptômes du sevrage réapparaissent, le cas échéant. Lorsqu'un traitement par diminution progressive de la dose est choisi, de petites doses (par exemple entre 5 et 10 mg de diazépam) sont administrées pendant un jour ou plus à plusieurs heures d'intervalle puis sont progressivement réduites pendant les quelques jours qui suivent.

Il est impératif de titrer avec soin le dosage des benzodiazépines à action longue, car leur accumulation peut provoquer une hypersédation (et déclencher une encéphalopathie hépatique) ou une recrudescence des signes de sevrage. Les patients qui présentent des symptômes modérés à graves peuvent être traités en fonction de leurs symptômes [352] : on administre par exemple 2 mg de lorazépam ou 10 mg de diazépam par voie parentérale toutes les 5 à 15 min, jusqu'à ce que le patient se calme et que ses signes vitaux se normalisent, et une dose de maintenance est injectée toutes les heures ou plus selon les besoins [353]. Une diminution de l'apparition du delirium tremens grâce à ce mode d'administration a été rapportée [354]. On peut également choisir une benzodiazépine dont la demi-vie est encore plus courte que le lorazépam, comme l'oxazépam. Pour les patients gravement touchés, l'utilisation du midazolam, à durée d'action très courte, a été recommandée. Pour les patients âgés et les gros fumeurs, des doses exceptionnellement élevées de benzodiazépines peuvent être nécessaires [325].

Il est tout à fait possible de traiter efficacement de nombreux patients qui souffrent de symptômes de sevrage légers à modérés en ambulatoire, ce qui réduit de façon non négligeable les coûts engendrés. Certaines communautés sont bien sûr réfractaires à cette approche ; dans une étude, les patients hospitalisés étaient plus nombreux que les patients en ambulatoire à mener à terme leur désintoxication (95 % contre 72 %) [355].

### Symptômes précoces ou légers

Les rapports qui traitent de l'efficacité des neuroleptiques dans l'hallucinose précoce sont contradictoires. Ces médicaments n'ont pas de tolérance croisée pour l'éthanol, ils abaissent le seuil d'apparition des crises convulsives et peuvent provoquer l'hypertension, des lésions du foie, une dystonie aiguë, un exanthème, une dépression médullaire et une altération de la thermorégulation. Plusieurs études ont constaté une augmentation de la fréquence des crises convulsives, un delirium tremens ou le décès chez des patients recevant des phénothiazines par rapport aux patients qui prenaient un placebo [356-358]. Les neuroleptiques sont adaptés aux patients dont les symptômes sont des hallucinations (en particulier lorsqu'elles s'accompagnent de délires) ou chez qui les hallucinations persistent alors que les autres symptômes ont disparu [281].

Les catécholamines sanguines et urinaires et leurs métabolites sont plus nombreux lors du sevrage de l'éthanol et contribuent probablement aux symptômes [359]. Le propanolol diminue les trémulations et l'arythmie cardiaque [360,361] mais il n'est pas plus efficace que les benzodiazépines et il a même aggravé les hallucinations au cours d'une étude [362]. Certains chercheurs ont signalé avoir obtenu des résultats favorables avec la clonidine [345,359,363], l'aténolol [364-366] ou la lofexidine [359,367,368]. Une étude portant

sur la clonidine a toutefois trouvé une fréquence élevée des hallucinations, des crises convulsives, de l'hypotension orthostatique et de la somnolence [369].

Les anticonvulsivants, et notamment la carbamazépine, le valproate, la gabapentine et la vigabatrine, ont également été employés pour traiter le sevrage de l'éthanol, en présence ou non de crises convulsives [370]. Dans des essais contrôlés, la carbamazépine s'est révélée supérieure au placebo et d'efficacité équivalente au phénobarbital ou à l'oxazépam chez des patients souffrant de symptômes de sevrage légers à modérés. Des rapports indiquent que, chez les êtres humains abstinents, la carbamazépine prévient non seulement les crises convulsives mais également les trémulations, l'hypersudation, les symptômes digestifs, l'irritabilité et l'insomnie [371]. Des essais contrôlés ont déterminé que le valproate était plus efficace qu'un placebo ou que la carbamazépine pour prévenir les crises convulsives induites par le sevrage ainsi que d'autres symptômes sévères [372].

Il faut insister sur le fait que bien que les neuroleptiques, les bêtabloquants, la clonidine ou les anticonvulsivants puissent supprimer certaines manifestations du sevrage de l'éthanol, ils ne permettent pas – contrairement aux médicaments ayant une tolérance croisée pour l'éthanol – de traiter les principaux troubles neurologiques [350].

De ce point de vue, une approche logique consisterait à utiliser l'éthanol lui-même, le traitement que les patients non hospitalisés choisissent eux-mêmes. L'éthanol par voie parentérale offre un indice thérapeutique bas et est potentiellement dangereux. En outre, l'éthanol est directement toxique pour les organes, y compris le SNC. Même si la plupart des patients recommencent à boire dès leur sortie d'hôpital, l'éthanol ne joue aucun rôle dans la prévention ou le traitement des symptômes de sevrage.

Si l'augmentation de la neurotransmission glutamatergique est l'anomalie fondamentale survenant lors du sevrage de l'éthanol, les agents antiglutamatergiques ou les médicaments modifiant les flux calciques à travers les membranes devraient avoir un effet bénéfique. Il existe des cas de réponses favorables aux inhibiteurs des canaux calciques [373-375] et, comme nous l'avons déjà vu, la dizocilpine prévient les crises convulsives du sevrage chez les animaux [335]. Contrairement aux médicaments GABAergiques comme les benzodiazépines et les barbituriques, les inhibiteurs glutamatergiques préviennent théoriquement l'excitotoxicité et peut-être même les symptômes du sevrage déclenchés par embrasement ainsi que d'autres conséquences neurotoxiques de la désinhibition glutamatergique [74]. Ce type d'agents n'est pour l'instant pas disponible.

Chez l'animal, l'inhibition de la NO synthase augmente les effets dépresseurs aigus de l'éthanol et atténue les signes du sevrage de l'éthanol [376].

Des investigateurs sud-africains ont découvert que l'oxyde nitreux avait des effets favorables sur le sevrage de l'éthanol chez l'être humain. Ils ont utilisé des doses préservant la vigilance du patient. Ils estiment que le mécanisme serait lié aux effets agonistes supposés de l'oxyde nitreux sur les systèmes opiacés limbiques [377].

En Scandinavie, l'électroconvulsivothérapie a été recommandée pour les patients souffrant d'un delirium prolongé [378].

### Crises convulsives

L'utilisation d'anticonvulsivants à court terme pour les crises convulsives associées à l'éthanol est controversée. Chez les animaux, dont l'être humain, la phénytoïne ne permet pas de prévenir les crises convulsives alcooliques [379,380]. Chez le rat, le valproate et la carbamazépine ont évité les crises convulsives du sevrage [381] et, comme nous venons de le voir, ces deux substances permettent de prévenir les crises convulsives chez l'être humain abstinent [371,372].

Une étude randomisée à double insu comparait l'injection intraveineuse de lorazépam (2 mg) à un placebo chez des patients alcooliques admis en service des urgences après avoir fait une crise convulsive généralisée [382]. Au cours des 6 h qui ont suivi, 3 % des personnes ayant reçu du lorazépam ont souffert d'une seconde crise convulsive généralisée, contre 24 % de celles ayant reçu le placebo (rapport de cotes pour le placebo : 10,4 ;

$p < 0{,}001$). Parmi les patients non hospitalisés (71 % du groupe lorazépam, 58 % du groupe placebo), un patient du groupe lorazépam et sept patients du groupe placebo ont souffert d'une seconde crise convulsive dans les 48 h. L'étude ne précise pas combien de patients dans chaque groupe ont finalement été atteints d'un delirium tremens.

Le traitement de l'état de mal épileptique pendant le sevrage de l'éthanol se fait de manière classique. Par rapport à la phénytoïne, le diazépam et le phénobarbital par voie intraveineuse ont l'avantage de prévenir ou de réduire d'autres symptômes du sevrage.

Les anticonvulsivants à long terme ne sont en général pas indiqués chez les patients qui souffrent de crises convulsives alcooliques. Les sujets abstinents n'en ont pas besoin, et les buveurs ne les prennent pas. Parmi les agents qui peuvent être pris une fois par jour, la phénytoïne est probablement inefficace et le phénobarbital peut entraîner une dépression du SNC en synergie. Parmi les agents présentant une meilleure innocuité et ayant une efficacité possible, le valproate et la carbamazépine nécessitent deux à trois administrations par jour, ce qui garantit presque sûrement la non-observance.

### Minéraux et vitamines

Une alcalose respiratoire et une hypomagnésémie surviennent au début du sevrage de l'éthanol et disparaissent avant l'apparition du delirium tremens [383]. Une hyperventilation peut ressurgir pendant le delirium tremens, mais pas l'hypomagnésémie [253]. Le déplacement intracellulaire et la perte pondérale contribuent probablement à l'hypomagnésémie [384]. Les tentatives pour corréler cette dernière aux crises convulsives alcooliques ne sont pas parvenues à produire des preuves convaincantes de cause ou d'effet, mais l'hypomagnésémie pourrait être facteur contribuant ; c'est pourquoi du sulfate de magnésium est administré aux patients carencés en magnésium au début de sevrage [383]. Une hypokaliémie et une hypocalcémie sont également présentes, cette dernière répondant parfois au traitement seulement après la disparition de l'hypomagnésémie [385].

La thiamine et les multivitamines sont indiquées même lorsque aucun signe clinique de carence n'est constaté, car le glucose risque de provoquer un syndrome de Wernicke chez les patients ayant un déficit limite en thiamine. Celle-ci est souvent mal absorbée par le système digestif, elle est donc administrée par voie parentérale.

### Delirium tremens

À la différence de ce qui est observé au cours des premiers stades du sevrage de l'éthanol – ou du sevrage d'autres substances, comme les opioïdes – le delirium tremens, lorsqu'il s'est déclaré, ne peut plus être inversé par un quelconque agent, y compris les sédatifs ayant une tolérance croisée pour l'éthanol (voir le tableau 12.12). Le traitement du delirium tremens est une urgence médicale et repose principalement sur la sédation. Le dosage des benzodiazépines nécessaire pour obtenir une sédation efficace varie fortement d'un patient à l'autre ; il faut bien souvent des quantités considérables – par exemple, plus de 2500 mg de diazépam au cours des premières 48 h [282]. Chez certains patients, les benzodiazépines sont simplement inefficaces ; on pense que le couple canal chlorure et récepteur benzodiazépine se « sépare ». Dans une telle situation, il est nécessaire de passer à des administrations intraveineuses de barbituriques [350].

Le plus grand danger d'un traitement par de fortes doses de benzodiazépines ou de barbituriques est l'encéphalopathie hépatique ; une pathologie du foie diminue le métabolisme du diazépam, et le cerveau des patients atteints d'une insuffisance hépatique est hypersensible aux sédatifs, ce qui peut entraîner un coma de plusieurs jours.

Le traitement du delirium tremens nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Les patients doivent être placés en pronation ou en décubitus latéral et attachés si nécessaire. L'administration de médicaments par voie orale est à éviter. La plupart des patients sont déshydratés, certains de façon sévère, et pour beaucoup, jusqu'à 10 l de sérum physiologique sont nécessaires quotidiennement. Les patients qui ont une pathologie hépatique retiennent toutefois le sodium et l'eau.

L'hyponatrémie doit être traitée avec précaution pour éviter tout risque de myélinolyse centropontine (MCP) et l'hypokaliémie peut entraîner une arythmie cardiaque. Une fièvre souvent forte survient, avec ou sans infection, et nécessite l'application d'éponges imbibées d'alcool, d'une couverture refroidissante ou un refroidissement par voie parentérale. Une hypoglycémie peut passer inaperçue et d'autres maladies coexistantes apparaissent également, notamment l'insuffisance hépatique, la pancréatite, la septicémie, la méningite et un hématome sous-dural.

## Effets indirects de l'éthanol : sur l'alimentation

### Syndrome de Wernicke-Korsakoff

#### Historique et définition

En 1881, Carl Wernicke décrivit un état mêlant une altération de l'activité mentale, des mouvements oculaires anormaux et une démarche ataxique chez trois patients ; deux d'entre eux étaient alcooliques et le dernier souffrait de vomissements persistants. Tous trois moururent et leur autopsie révéla des lésions hémorragiques adjacentes au troisième et quatrième ventricules et à l'aqueduc Sylvius [386]. Quelques années plus tard, S.S. Korsakoff observait une perturbation mentale et une polyneuropathie chez des sujets alcooliques et notait une vulnérabilité particulière de la mémoire récente [387]. D'autres investigateurs conclurent que les syndromes de Wernicke et de Korsakoff partageaient la même pathologie et étaient causés par un déficit en thiamine. Le spectre clinique et pathologique de 245 patients souffrant du syndrome de Wernicke-Korsakoff constitue le sujet d'une monographie bien connue de Victor et al. [388].

Bien que ces deux syndromes aient une pathologie similaire, ils s'expriment différemment sur le plan clinique. Le véritable syndrome de Wernicke se caractérise par une activité mentale, des mouvements oculaires et une démarche anormaux. Le syndrome de Korsakoff consiste en une perturbation mentale différente au niveau qualitatif (tableau 12.13).

#### Syndrome de Wernicke

Le syndrome aigu de Wernicke se caractérise par des symptômes mentaux qui évoluent sur plusieurs jours ou semaines vers un « état confusionnel global » [388], associant divers degrés de léthargie, d'inattention, d'aboulie, de diminution du discours spontané et d'altération de la mémoire [389]. Les troubles de la perception sont fréquents ; un patient peut confondre sa chambre d'hôpital avec son appartement ou un bar. Dans moins de 10 % des cas, l'activité mentale est intacte. La stupeur et le coma étaient exceptionnels dans la série de Victor alors qu'il s'agissait des principaux états observés chez des patients inclus dans une étude en Norvège [390] et en Nouvelle-Zélande [391]. En fait, dans la série norvégienne, seul un cas de syndrome de Wernicke sur 22 cas établis par une autopsie avait été diagnostiqué cliniquement. De même, à Perth, en Australie, le syndrome de Wernicke a été retrouvé chez 2,8 % des patients autopsiés mais n'avait été diagnostiqué cliniquement qu'une fois sur cinq [392]. Il est très fréquent que des patients qui présentent la neuropathologie du syndrome de Wernicke n'en aient pas les trois principaux symptômes cliniques [393].

Les anomalies des mouvements oculaires comprennent un nystagmus (horizontal le plus souvent, parfois vertical ou rotatoire), une paralysie du droit externe (bilatérale mais généralement asymétrique) et une déviation conjuguée du regard (horizontale avec ou sans composante verticale, généralement vers le haut) [394]. Les troubles évoluent vers l'ophtalmoplégie complète. Un ralentissement des réflexes pupillaires et une anisocorie légère sont fréquents mais l'absence de réactivité à la lumière et la ptôse sont rares. Un syndrome de lésions de l'aire prétectale est observé [395] – perte du réflexe photomoteur mais conservation de la contraction pupillaire à l'accommodation-convergence, mouvements ascendants limités et nystagmus de convergence-rétraction – ainsi qu'une ophtalmoplégie internucléaire et un « *bobbing* » oculaire [396].

Plus de 80 % des patients présentent une ataxie du tronc, dont la gravité les empêche parfois de se lever ou de marcher. L'ataxie des

**Tableau 12.13.** Troubles nutritionnels majeurs chez les alcooliques

| Trouble | Description clinique | Carence |
|---|---|---|
| Syndrome de Wernicke | Démence avec léthargie, manque d'attention, apathie et amnésie<br>Ophtalmoparésie<br>Démarche ataxique | Thiamine |
| Syndrome de Korsakoff | Démence, principalement amnésie, avec ou sans confabulation | Thiamine |
| Dégénérescence cérébelleuse | Démarche ataxique ; coordination des membres relativement préservée | ? |
| Polyneuropathie | Perte sensorielle et faiblesse musculaire de la partie distale des membres ; moins souvent, dysfonctionnement végétatif | ? |
| Amblyopie | Atrophie optique, diminution de l'acuité visuelle, scotomes centraux ; cécité totale rare | ? |
| Pellagre | Exanthème, vomissements et diarrhées, delirium ou démence | Acide nicotinique |

membres est plus rare, en particulier au niveau des bras, de même que la dysarthrie. La grande majorité des patients souffrent également d'une neuropathie périphérique [388]. Des épreuves vestibulaires caloriques anormales ont été observées chez 17 patients consécutifs atteints de syndrome de Wernicke aigu, avec une amélioration progressive sur plusieurs mois [397].

Les patients ayant un syndrome de Wernicke présentent souvent des signes de carence nutritionnelle, comme une modification de la peau, une langue rouge ou un chéilosis. De plus, ils ont souvent un ictère, des ascites ou des angiomes stellaires. Bien que la cardiopathie induite par le béri-béri soit rare, la tachycardie, la dyspnée à l'effort et l'hypotension orthostatique (non imputable à une hypovolémie) sont fréquentes et un collapsus circulatoire brusque peut survenir après un effort léger [398]. Une hypothermie et une thermolabilité ne sont pas rares [399]. La présence de fièvre indique l'infection. L'acidose métabolique sévère a été décrite [400,401]. Dans un cas inhabituel, une dysphagie est apparue 4 semaines avant tout autre signe de l'encéphalopathie de Wernicke et a disparu grâce au traitement [402].

Lors d'un syndrome de Wernicke aigu, le tracé encéphalographique peut présenter un ralentissement diffus ou être normal [388]. Le débit sanguin cérébral et la consommation cérébrale d'oxygène et de glucose « diminuent de façon surprenante » indépendamment du niveau de vigilance ou des signes observés à l'EEG [403]. Le liquide cérébrospinal est normal à l'exception d'une élévation légère et occasionnelle des protéines. L'augmentation du taux de pyruvate sanguin, qui diminue avec le traitement, n'est pas spécifique. La diminution de l'activité de la transcétolase sanguine (qui nécessite la thiamine pyrophosphate comme cofacteur) indique de façon plus fiable l'existence d'une carence en thiamine et diminue après seulement 2 j de restriction chez des animaux étudiés [388]. La TDM montre parfois une hypodensité périventriculaire diencéphalique anormale [404,405]. L'IRM révèle des signaux anormaux dans l'aire périaqueducale, le thalamus médian et, moins fréquemment, le splenium du corps calleux ainsi qu'une atrophie du corps mamillaire, qui s'améliore parfois après l'administration d'un traitement [406,407]. L'imagerie pondérée en diffusion (IPD) montre également des signaux médians caractéristiques et peut s'avérer utile pour détecter les lésions précoces et pour apporter des indices diagnostiques [408-410,410a,410b]. Les hyperintensités observées à l'IPD, couplées à

la réduction apparente des coefficients de diffusion, indiquent la possibilité de lésions tissulaires irréversibles [411], mais ces dommages peuvent être corrigés par une thérapie appropriée [412].

### Syndrome de Korsakoff

Dans la grande majorité des cas, le syndrome de Korsakoff, de nature plus amnésique que le syndrome de Wernicke, survient lorsque les symptômes mentaux de ce dernier répondent au traitement. La fréquence à laquelle le syndrome de Korsakoff apparaît sans être précédé d'un syndrome de Wernicke et la proportion dans laquelle l'anomalie mentale se limite à la mémoire sont deux questions essentielles qui permettraient de mettre un terme à la controverse actuelle sur la démence alcoolique (ce point est abordé plus loin). Il est possible que la répétition des carences en thiamine et l'existence d'une « maladie de Wernicke infraclinique » entraînent un dysfonctionnement cognitif durable et cliniquement significatif [413]. L'amnésie de ces patients est à la fois antérograde, avec l'incapacité à mémoriser de nouvelles informations, et rétrograde, avec la perte du souvenir d'événements lointains de plusieurs mois, voire plusieurs années [414]. La vigilance, l'attention et le comportement sont relativement préservés mais le discours ou l'activité spontanés tendent à faire défaut. La confabulation n'est pas systématiquement présente et lorsque c'est le cas, elle tend à disparaître progressivement. L'intuition est généralement appauvrie et le patient peut présenter une anosognosie flagrante des troubles mentaux.

Chez les patients qui ont un syndrome de Korsakoff confirmé par l'examen pathologique, les tests psychologiques révèlent un déficit cognitif ne pouvant être imputé à une perte de mémoire pure [388], et différents investigateurs ont estimé que cette anomalie fondamentale était due à un trouble du découpage chronologique, une incapacité à adopter un nouvel « ensemble mental » face à une situation changeante ou des perturbations perceptuelles ou mnémoniques distinctes [415]. Certains ont découvert que la mémoire ancienne était tout aussi touchée que la mémoire récente [416], tandis que d'autres ont observé l'existence de gradients chronologiques élevés dans l'amnésie rétrograde [417,418]. Pour beaucoup de patients, l'information est mélangée plus qu'elle n'est oubliée, ce qui se manifeste par exemple lorsqu'ils donnent le nom d'un président et une année qui ne concordent pas. Une telle confusion chronologique est susceptible d'influencer le contenu des confabulations, où l'information donnée illustre une erreur chronologique plus qu'une invention complète. Dans tous les cas, l'association de perturbations antérogrades et rétrogrades indique des anomalies de la mémorisation et du souvenir. À la différence des patients Alzheimer, les patients atteints d'un syndrome de Korsakoff ont généralement une mémoire primaire ou de travail (rétention en 30 s, test de mémoire des chiffres) et une mémoire sémantique (mémoire des faits, des concepts ou du langage) intactes ; leur trouble concerne la mémoire épisodique – l'apprentissage et le souvenir verbaux et visuospatiaux spécifiques. Comme les patients Alzheimer, les patients Korsakoff ont une mémoire procédurale normale (apprentissage des compétences) [419].

### Anatomopathologie du syndrome de Wernicke-Korsakoff

Les lésions histopathologiques du syndrome de Wernicke-Korsakoff sont composées d'une perte neuronale, axonale et myélinique de divers degrés ; d'une proéminence des vaisseaux sanguins (secondaire à un épaississement endothélial et adventiciel) ; d'une microglie, de macrophages et d'astrocytes réactifs ; et, parfois, de petites hémorragies [388] (l'autopsie de deux patients atteints du syndrome de Wernicke et d'insuffisance hépatique et rénale a révélé des hémorragies dans le tronc cérébral et le thalamus [420] et, dans un autre rapport, un examen tomodensitométrique a montré une hémorragie intraventriculaire primaire [421]). Les cellules nerveuses peuvent être relativement préservées en présence d'une destruction étendue de la myéline et d'une gliose, et l'astrocytose prédomine systématiquement. Les patients ayant une maladie « active » (aiguë ou subaiguë) sont plus susceptibles que les patients ayant une maladie « inactive » (chronique) de présenter

un gonflement de l'endothélium des capillaires, une réponse macrocytaire et des astrocytes réactifs, et ils sont moins susceptibles d'avoir des tissus d'aspect spongieux, une gliose et de vieux macrophages chargés d'hémosidérine [422]. Les lésions touchent le thalamus (en particulier le noyau dorsomédian et le pulvinar médian), l'hypothalamus (en particulier, et peut-être systématiquement, les corps mamillaires), le mésencéphale (en particulier les aires périaqueducales) et enfin la protubérance annulaire et le bulbe rachidien (en particulier les noyaux abducens et vestibulaire médian). Certains rapports décrivent une perte de neurones GABAergiques dans le cortex préfrontal supérieur de sujets alcooliques atteints du syndrome de Wernicke-Korsakoff, mais pas chez les sujets souffrant d'« alcoolisme non compliqué » [413,423]. On décrit également une perte neuronale dans le noyau basal de Meynert, le locus cœruleus et le noyau du raphé dorsal du tronc cérébral. Dans le cervelet, une perte importante de cellules de Purkinje avec une astrocytose de Bergmann accompagnent une perte neuronale et une gliose plus limitées dans les couches moléculaire et granulaire. Ces lésions sont généralement restreintes au vermis antérieur-supérieur [388].

La question de savoir si l'hippocampe subit des dommages lors du syndrome de Wernicke-Korsakoff pose encore problème. Des études assistées par IRM ont montré l'existence de diminutions significatives du volume hippocampique [424-426] et des autopsies ont montré une perte de substance blanche hippocampique avec [427] ou sans [428] perte neuronale.

### Corrélation clinique et anatomopathologique

Toutes les tentatives mises en œuvre jusqu'à ce jour pour établir une corrélation entre les lésions anatomiques et les signes et symptômes ne se sont pas avérées très convaincantes. Il est tentant d'imputer la perte de mémoire du syndrome de Korsakoff aux lésions du corps mamillaire du fait des connections importantes entre cette structure et l'hippocampe. Il existe cependant plusieurs exemples de lésions graves du corps mamillaire qui ne sont accompagnées d'aucun déficit de la mémoire et, dans la série de Victor, l'amnésie avait une corrélation plus grande avec les lésions des noyaux dorsomédians du thalamus [388]. Dans une étude réalisée d'après des cas d'autopsies, au cours de laquelle des critères stricts ont été employés pour identifier les alcooliques atteints ou non du syndrome de Korsakoff et qui excluait les sujets présentant une maladie du foie, la neurodégénérescence des corps mamillaires et des noyaux thalamiques dorsomédians était importante chez les alcooliques amnésiques et non amnésiques et présentant des signes probants du syndrome de Wernicke ; toutefois, une perte neuronale dans les noyaux thalamiques antérieurs n'était régulière que chez les alcooliques atteints du syndrome de Korsakoff [429] (les noyaux thalamiques antérieurs reçoivent d'importantes projections des corps mamillaires – les faisceaux mamillothalamiques – et les dommages sélectifs qu'ils subissent, que ce soit chez les animaux ou chez l'être humain, entraînent de graves troubles de la mémoire [429,430]).

L'existence d'une corrélation entre une amnésie antérograde et une perte de volume hippocampiques a été alléguée [424] et niée [425].

L'association de troubles sévères de la mémoire antérograde verbale et visuospatiale et du souvenir avec une préservation de la mémoire de travail primaire, de la mémoire sémantique et de la mémoire procédurale est compatible avec un déficit cholinergique – en fait, plus encore que le syndrome amnésique plus vaste de la maladie d'Alzheimer. La déplétion de thiamine inhibe en effet la synthèse de l'acétylcholine [431] et, comme nous l'avons vu précédemment, les neurones cholinergiques du télencéphale basal sont vidés de leur contenu dans le syndrome de Korsakoff [432]. La confusion globale qui survient avec le syndrome de Wernicke, d'un autre côté, peut se produire en l'absence de lésions thalamiques apparentes et peut être liée à la déplétion de thiamine cérébrale [388]. Des patients qui ont un syndrome de Korsakoff ou la maladie d'Alzheimer ont une amnésie rétrograde plus étendue chronologiquement que ce que l'on constate habituellement chez les

patients atteints d'amnésie traumatique, d'ischémie hippocampique ou d'amnésie globale transitoire, et l'étendue de l'amnésie rétrograde reflète le dysfonctionnement psychométrique du lobe frontal. Ces observations suggèrent que bien qu'il soit possible que des lésions du diencéphale soient responsables de l'amnésie rétrograde, une pathologie corticale supplémentaire contribue à l'amnésie rétrograde ainsi qu'aux anomalies cognitives non amnésiques [433-435].

Des lésions de la substance périaqueducale, du système oculomoteur ou du noyau abducens sont souvent présentes chez les patients dont les mouvements oculaires sont redevenus normaux avant leur décès [388]. Des lésions cérébelleuses et vestibulaires contribuent probablement à l'ataxie ; le déficit aviaire en thiamine provoque une dégénérescence labyrinthique périphérique [436].

### Thiamine et syndrome de Wernicke-Korsakoff

Les preuves expérimentales et cliniques confirment le rôle spécifique de la thiamine dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Le pyrophosphate de thiamine (TPP), la forme active de la thiamine, est le cofacteur de plusieurs enzymes intervenant dans le métabolisme du glucose, y compris la transcétolase, l'α-cétoglutarate déshydrogénase, la pyruvate déshydrogénase et l'α-cétoacide déshydrogénase à chaîne ramifiée [8]. Il pourrait agir directement au niveau de la conduction axonale et de la transmission synaptique. L'ester triphosphate de thiamine (TTP), présent dans le cerveau, intervient dans la modulation des canaux chlorures [437]. Un déficit en thiamine conduit rapidement à une diminution de l'utilisation de glucose par le cerveau et une augmentation de la production de lactate précède la formation de lésions visibles dans les zones cérébrales sensibles, ce qui reflète probablement un changement du métabolisme aérobique en glycolyse anaérobique [438-440].

Le déficit en thiamine des alcooliques peut avoir plusieurs origines. Tout d'abord, par rapport à d'autres nutriments comme la cobalamine, les réserves corporelles en thiamine sont limitées – seulement 30 à 100 mg – et une malnutrition peut entraîner une déplétion cliniquement significative en quelques semaines [442]. L'apparition d'une maladie hépatique réduit davantage ces réserves. Ensuite, l'éthanol endommage la muqueuse intestinale et inhibe le mécanisme de transport actif nécessaire à l'absorption de la thiamine. Enfin, l'éthanol inhibe l'enzyme qui transforme la thiamine en TPP et stimule les enzymes qui dégradent la TPP ; la quantité de thiamine active dans le cerveau peut ainsi diminuer davantage, même lorsque l'alimentation et l'absorption de thiamine sont adéquates [441,443].

L'encéphalopathie de Wernicke touche également les non-alcooliques ayant un déficit en thiamine, qui peut survenir en raison de régimes amaigrissants hypocaloriques, d'une anorexie mentale, d'une maladie gastro-intestinale ou du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) [444,445]. Néanmoins, le risque d'évolution vers un état amnésique de Korsakoff sévère chronique est moins important chez ces patients, ce qui indique que la toxicité de l'éthanol jouerait un rôle chez les alcooliques atteints d'un déficit cognitif chronique [446], comme nous l'abordons un peu plus loin (il est intéressant de remarquer cependant que l'éthanol ne semblait pas jouer de rôle chez 16 des 46 patients initiaux de Korsakoff [414]). Les études chez l'animal suggèrent une synergie entre le déficit en thiamine et la toxicité de l'éthanol dans la formation des lésions neuronales [447].

Après une période d'observation, les patients atteints d'un syndrome de Wernicke aigu ont reçu différentes vitamines, mais seule l'administration de thiamine a entraîné une amélioration [448]. Les renards, chats, pigeons, rats et singes carencés en thiamine développent des lésions similaires à celles du syndrome de Wernicke-Korsakoff [436,449]. Une carence en thiamine chez le singe rhésus a provoqué l'anorexie, l'apathie, la léthargie et des faiblesses des extrémités inférieures, rapidement corrigées par la prise de thiamine ; lors d'autres épisodes de manque de thiamine, les symptômes se sont révélés plus graves et comprenaient l'ataxie et des mouvements oculaires anormaux ; les contrôles appariés pour la nourriture sont restés asymptomati-

ques [450]. Chez le rat et le singe, le déficit en thiamine entraîne un trouble de l'apprentissage et de la mémoire qui sont corrélés à une perte neuronale dans le diencéphale et le cortex cérébral. La variation du taux de thiamine, comparable à ce qui se produit chez les patients alcooliques, peut avoir des conséquences plus graves que des taux bas stables [450].

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff ne survient que chez une minorité d'alcooliques ou de personnes dénutries et semble toucher préférentiellement les blancs, indiquant une possible influence génétique. Au Centre hospitalier de Harlem, où, avant l'épidémie de sida, près de la moitié des admissions en médecine concernaient des troubles liés à l'éthanol, 12 cas de syndrome de Wernicke-Korsakoff ont été admis entre 1975 et 1979 ; en revanche, 90 cas ont été reçus au Boston City Hospital en 1950 et 1951 et 129 cas au Massachusetts General Hospital entre 1952 et 1961 [388]. Les autopsies pratiquées dans plusieurs pays montrent des différences de la prévalence du syndrome de Wernicke-Korsakoff considérables – de 0,4 % en France à 2,8 % en Australie – avec un lien très modeste avec la consommation d'éthanol par individu [451]. En Australie, le rapport entre l'incidence du syndrome de Wernicke-Korsakoff et l'incidence du béri-béri (neuropathie périphérique et cardiomyopathie induites par la thiamine) est de 1 : 5 ; il est de moins de 1 : 1000 dans la population asiatique [452,453]. Il existe des couches particulières d'animaux ayant une prédisposition héréditaire pour les effets neurologiques du déficit en thiamine [454-456] et, chez l'être humain, la diminution de l'affinité de la transcétolase pour son cofacteur TPP pour des raisons héréditaires prédispose génétiquement au syndrome de Wernicke-Korsakoff [457-459]. Il est possible que ce syndrome, comme d'autres anomalies métaboliques congénitales (par exemple la carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase), soit le résultat d'une erreur génétique n'entraînant l'apparition de symptômes qu'en présence d'un stress environnemental spécifique.

On ignore la façon dont le déficit en thiamine provoque des lésions cérébrales, mais celle-ci est sans aucun doute complexe. On pense qu'un mécanisme débuterait par une diminution de l'activité de l'α-cétoglutarate déshydrogénase en raison de l'absence de son cofacteur, la TPP [445]. Il s'ensuit une diminution des réserves d'énergie intracellulaire (ATP), qui provoquent à leur tour une augmentation de la libération et des taux extracellulaires de glutamate, à l'origine d'une cascade d'élévation du taux de $Ca^{2+}$ intracellulaire et d'excitotoxicité, avec l'activation des protéases, des lipases et des endonucléases, la production de radicaux libres et des dommages mitonchondriaux [442]. Il existe des facteurs contributeurs, qui sont notamment la réduction du taux de $Mg^{2+}$ extracellulaire, avec une diminution de l'inhibition protectrice $Mg^{2+}$ voltage-dépendante du récepteur NMDA. L'hypomagnésémie diminue également l'activité d'enzymes dépendantes de la thiamine et d'autres types d'enzymes nécessitant l'intervention du cofacteur $Mg^{2+}$. L'augmentation de la libération d'histamine dans certaines structures du diencéphale (par exemple le thalamus) provoquée par le déficit en thiamine contribue potentiellement aux lésions ; l'excès d'histamine intensifie l'activité du NMDA en antagonisant un courant $K^+$ sortant et en facilitant directement le récepteur au NMDA, peut-être en agissant au niveau de son site polyamine. Enfin, la diminution de l'activité de la transcétolase activée par la thiamine entraîne une réduction de la synthèse des équivalents réducteurs NADPH et une altération de la synthèse lipidique ainsi que de la production et du transport des acides aminés [459]. La capacité de l'inhibiteur de la NMDA, la dizocilpine, à prévenir le syndrome de Wernicke-Korsakoff chez les animaux déficients en thiamine confirme ce modèle [460]. La nimodipine, un inhibiteur des canaux calciques, réduit également les changements pathologiques dans le thalamus de ces animaux [461]. L'observation, à la fois chez l'animal et chez l'être humain, de l'inefficacité du remplacement de la thiamine dans le syndrome de Wernicke aigu tant que l'hypomagnésémie n'a pas été également corrigée concorde avec ce modèle [462]. La vulnérabilité sélective de structures particulières du thalamus, de l'hypothalamus et du cortex

cérébral est peut-être associée à leur forte demande énergétique [463].

### Déroulement de la maladie et traitement

Lorsqu'il n'est pas traité, le syndrome de Wernicke-Korsakoff est fatal [464]. La mortalité était de 10 % chez les patients traités par Victor et la présence d'une insuffisance hépatique, d'une infection et d'un delirium tremens a souvent brouillé les pistes menant à la cause du décès [388]. L'hypotension orthostatique et la tachycardie exigent un repos strict ; la présence de problèmes médicaux associés peut nécessiter des soins intensifs. La thiamine est administrée quotidiennement à raison de 50 à 100 mg jusqu'à ce qu'une alimentation normale puisse être prise. La voie intraveineuse est privilégiée en raison des difficultés d'absorption gastro-intestinale de la thiamine chez les alcooliques chroniques [465]. En fait, une encéphalopathie de Wernicke aiguë a suivi 12 j d'injections intramusculaires de thiamine [466]. Une autre solution réside dans les allithiamines liposolubles (par exemple la thiamine propyldisulfide ou la thiamine tétrahydrofurfuryl) qui sont bien absorbées chez les patients alcooliques [467]. Il est particulièrement important d'administrer des doses de thiamine élevées et bien absorbées chez les patients ayant des transcétolases à faible affinité génétique [468]. L'hypomagnésémie, qui retarde la réponse à la thiamine, exige d'être corrigée le plus tôt possible, et d'autres vitamines doivent également être administrées au patient [469,470]. Il peut s'avérer nécessaire de titrer l'apport protéinique en fonction de l'état hépatique. Le rôle probable de l'excitotoxicité du glutamate dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff confirme le bien-fondé des essais cliniques portant sur des bloqueurs des récepteurs au NMDA ou des inhibiteurs de la libération de glutamate, mais aucune étude n'a pour le moment prouvé l'efficacité de tels agents.

Après un traitement par la thiamine, les anomalies oculaires, et notamment les paralysies du nerf abducens et du regard, commencent à se corriger en moins de quelques heures et disparaissent totalement en 1 semaine ; il est fréquent que le nystagmus horizontal persiste indéfiniment. L'activité mentale s'améliore en quelques heures ou quelques jours et la plupart des patients sont éveillés et attentifs en moins de 1 mois ; l'amnésie est alors observée chez 80 % des patients et finit par disparaître dans moins d'un quart des cas. En quelques jours, l'ataxie commence à s'améliorer mais ne disparaîtra totalement que dans moins de la moitié des cas, et près d'un tiers des patients ne manifestent aucune amélioration [388,471].

Une récupération de la mémoire a été rapportée chez des patients atteints du syndrome de Korsakoff bénéficiant d'administrations de la fluvoxamine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine [472]. Le rôle des voies sérotoninergiques dans les performances mnémoniques est complexe et l'efficacité de ce type d'agents n'a pour le moment pas été confirmée. Dans un rapport, la clonidine (mais pas la L-Dopa ni l'éphédrine) a amélioré l'amnésie antérograde mais pas rétrograde chez des patients atteints du syndrome de Korsakoff [473] ; ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans d'autres études [474].

La meilleure approche du syndrome de Wernicke est préventive. Tout patient alcoolique devrait être suppléé en thiamine, ainsi que tout patient recevant du glucose pour des crises convulsives ou un coma inexpliqués. Le syndrome de Wernicke apparaît trop souvent chez des patients hospitalisés quelques jours plus tôt pour un autre problème.

Avec une estimation de 1200 patients atteints du syndrome de Korsakoff nécessitant une institutionnalisation tous les ans aux États-Unis, il a été suggéré que la supplémentation en thiamine des boissons alcoolisées serait rentable [475].

## Dégénérescence cérébelleuse alcoolique

### Définition et tableau clinique

Une « forme restreinte de dégénérescence corticale cérébelleuse » survient chez les alcooliques dont l'apport nutritionnel est insuffisant et ne présentant pas d'autres signes du syndrome de Wernicke-Korsakoff [476,477] (voir le tableau 12.13). L'instabilité du tronc en est le principal symptôme, et celle-ci

s'accompagne souvent d'une incoordination des mouvements de chaque jambe. L'ataxie du bras est beaucoup moins présente et le nystagmus, la dysarthrie, l'hypotonie et les trémulations indépendantes de la tête sont rares. Les symptômes évoluent sur plusieurs années, semaines ou jours, et finissent par se stabiliser, parfois même lorsque le patient continue de boire et de mal s'alimenter. L'ataxie non associée au syndrome de Wernicke est moins susceptible d'apparaître brutalement ou de s'améliorer [388]. La stabilisation ne se produit pas au même niveau de sévérité chez tous les patients et chez certains, après plusieurs années de stabilité, l'ataxie reprend sa course.

### Pathologie et pathogenèse

Au niveau pathologique, le vermis supérieur est systématiquement impliqué, de même qu'une perte de cellules nerveuses et qu'une gliose dans les couches moléculaire, granulaire et en particulier des cellules de Purkinje. Il peut y avoir une dégénérescence secondaire des olives et des noyaux fastigial, emboliforme, globuleux et vestibulaire [477,478]. Le cortex des hémisphères cérébelleux intervient exceptionnellement et, le cas échéant, son rôle est limité aux lobes antérieurs. Les preuves pathologiques du syndrome de Wernicke peuvent coexister même lorsque aucun signe clinique ne laisse apercevoir leur présence. En outre, des examens tomodensitométriques et des autopsies ont révélé une atrophie cérébelleuse chez des alcooliques qui n'étaient pas cliniquement ataxiques [479-481]. Chez les patients ataxiques, la TEP fait apparaître un hypermétabolisme du vermis supérieur, dont la corrélation avec les symptômes est supérieure à celle de l'atrophie observée par TDM [482].

La consommation aiguë d'éthanol inhibe la décharge des cellules de Purkinje [483], ce qui contribue peut-être à l'ataxie de l'ébriété [484]. La dégénérescence cérébelleuse alcoolique est cependant à la fois d'origine nutritionnelle et toxique. Comme preuves de rôle joué par l'alimentation, des lésions identiques ont été observées chez un homme non alcoolique souffrant d'une occlusion intestinale et d'une « déplétion nutritionnelle prolongée » [485]. De plus, une ataxie peut s'installer chez les alcooliques dénutris après plusieurs jours ou plusieurs semaines d'abstinence [477]. Les similarités cliniques et pathologiques entre la dégénérescence cérébelleuse de l'alcoolique et les lésions cérébelleuses du syndrome de Wernicke suggèrent en outre l'existence de mécanismes communs [388]. La majorité des patients atteints de dégénérescence cérébelleuse alcoolique ne présentent toutefois aucun signe pathologique du syndrome de Wernicke. La dégénérescence cérébelleuse survient chez les gros buveurs qui ne sont ni amnésiques, ni manifestement dénutris [486,487]. Au Centre hospitalier de Harlem, les cas de syndrome de Wernicke sont rares, contrairement à la dégénérescence cérébelleuse alcoolique, qui est observée en clinique et en pathologie. Certains chercheurs ont démontré la toxicité directe de l'éthanol ou de l'acétaldéhyde sur les neurones du cervelet [488,489]. Chez le rat, l'ingestion d'éthanol provoque des anomalies dendritiques des cellules de Purkinje qui n'apparaissent pas chez les contrôles appariés [490,491]. Une quantité aiguë d'éthanol a entraîné la mort de cellules neuronales dans des cultures de cellules granulaires du cervelet, un effet qui est évité par le NMDA [492]. L'exposition chronique de cultures de cellules granulaires du cervelet à l'éthanol a cependant provoqué une régulation à la hausse des récepteurs au NMDA ainsi que des lésions neuronales qui étaient bloquées par des antagonistes du récepteur au NMDA [493].

## Polyneuropathie alcoolique

### Définition et tableau clinique

La polyneuropathie alcoolique désigne une neuropathie périphérique sensorimotrice progressive, probablement d'origine à la fois toxique et nutritionnelle, et qui se stabilise ou s'améliore avec l'abstinence et une alimentation adéquate (voir le tableau 12.13). La polyneuropathie alcoolique apparaît chez la plupart des patients atteints du syndrome de Wernicke-Korsakoff, mais elle est plus fréquemment isolée. Elle a tendance à être sous-diagnostiquée. La polyneuropathie alcoolique a été diagnostiquée chez moins de 10 %

des alcooliques d'une série de cas (et la maladie était généralement associée au syndrome de Wernicke-Korsakoff) [324], pourtant des preuves cliniques de polyneuropathie ont été décelées chez un tiers des patients alcooliques du Centre hospitalier de Harlem [494]. Un examen neurologique attentif permet souvent de découvrir une perte sensorielle, et des anomalies de la conduction nerveuse et électromyographiques (en particulier un ralentissement du réflexe H) apparaissent chez les alcooliques mais ne provoquent aucun signe ni symptôme [495,496]. Dans plusieurs séries de patients alcooliques atteints de polyneuropathie, les femmes étaient sous-représentées [277,497].

Les paresthésies sont habituellement le premier symptôme, évoluant au fil de quelques jours ou semaines vers l'engourdissement. Les sensations de brûlures ou les douleurs lancinantes ainsi que la sensibilité au niveau des mollets et de la plante des pieds peuvent être intenses. Une altération légère à modérée de la sensibilité vibratoire est le premier signe de neuropathie dans la grande majorité des cas ; la proprioception est généralement préservée jusqu'à ce que d'autres pertes sensorielles aient pris une ampleur plus importante.

La perte des réflexes tendineux de la cheville est un autre signe précoce ; le patient finit par souffrir d'une hyporéflexie ou d'une aréflexie diffuses. Une faiblesse musculaire peut survenir à n'importe quel moment et devient sévère après quelques jours seulement, ressemblant à la neuropathie de Guillain-Barré [498-500]. Cependant, contrairement à la véritable neuropathie de Guillain-Barré, la neuropathie alcoolique rapidement progressive avec faiblesse musculaire provoque également une perte sensorielle significative ; les nerfs crâniens et la respiration sont épargnés et le taux de protéine dans le liquide céphalorachidien (LCR) est normal ou juste un peu élevé.

Une polyneuropathie axonale aiguë avec faiblesse distale sévère a été observée chez trois patients, dont deux n'étaient pas alcooliques. Des signes d'encéphalopathie de Wernicke (et les anomalies de signal IRM correspondantes) ont également été retrouvés, et l'encéphalopathie et la polyneuropathie se sont toutes deux rapidement corrigées par une supplémentation en thiamine (le rapport d'étude ne précisait pas si d'autres vitamines ont été administrées) [500a].

Au cours de la polyneuropathie alcoolique typique, l'extrémité distale des jambes est touchée en premier, bien que certains patients présentent une faiblesse proximale plus importante [501]. L'arthropathie neuropathique des pieds visible sur les clichés radiographiques est fréquente, tout comme l'amincissement et la brillance de la peau, l'érythème, la cyanose et l'hyperhydrose [494]. L'intervention du système végétatif et périphérique, bien qu'elle soit en général moins importante que dans la neuropathie diabétique, provoque l'incontinence urinaire et fécale, l'hypotension, l'hypothermie, l'arythmie cardiaque, la dysphagie, la dysphonie [501], une perturbation du péristaltisme œsophagien [502], une perturbation de la fonction de sudation et un ratio de Valsalva anormal [503,504]. La dénervation parasympathique pupillaire est rare [505]. Les signes végétatifs sont associés à une augmentation de la mortalité [506]. Le LCR dans la polyneuropathie alcoolique est normal, à l'exception d'une légère augmentation occasionnelle des protéines.

Dans un rapport japonais, trois groupes de patients atteints de polyneuropathie ont été soumis à une comparaison clinique et pathologique : ceux considérés comme ayant une neuropathie alcoolique pure sans déficit en thiamine (NAL), ceux qui avaient une neuropathie alcoolique et un déficit en thiamine (NAL-DT) et ceux qui avaient une neuropathie non alcoolique pure par déficit en thiamine (NDT). Selon les conclusions de l'étude, la NAL est à dominante sensorielle, d'évolution lente et douloureuse, altère les sensations superficielles et entraîne une perte axonale qui concerne principalement les fibres de petite taille. En revanche, la NDT est à dominante motrice et évolue sur un mode aigu, elle altère les sensations superficielles et profondes et provoque principalement une perte axonale des grandes fibres. La NAL-DT produit quant à elle un mélange des deux autres formes [506a].

### Pathologie et pathogenèse

Sur le plan pathologique, on observe une dégénérescence de la myéline et des axones, et il existe une controverse quant à savoir laquelle se produit en premier [495,497, 507,508]. Les preuves recueillies au moyen de la microscopie électronique indiquent que les premiers changements surviennent dans les cellules de Schwan [509], mais les observations électrophysiologiques et anatomopathologiques conventionnelles révèlent une neuropathie axonale, avec de petites fibres myélinisées (Aδ) et non myélinisées (C) davantage touchées que les fibres myélinées de plus gros diamètre [510]. Lorsque la racine nerveuse est altérée, une dégénérescence secondaire des colonnes dorsales survient. Des lésions des nerfs vagues et des troncs sympathiques surviennent chez l'être humain et chez l'animal [501,511].

La base de la polyneuropathie alcoolique est l'objet de questionnement depuis un certain temps. Une importante perte pondérale est fréquente et peut être corrigée par la prise de suppléments alimentaires même lorsque le sujet continue de boire, et les alcooliques abstinents qui ont un régime alimentaire dépourvu de vitamine B souffrent progressivement des symptômes d'une neuropathie [512]. En outre, une forte consommation d'éthanol pendant 4 semaines, avec un régime alimentaire adéquat, n'a pas permis d'obtenir des preuves électromyographiques d'atteinte nerveuse périphérique chez trois volontaires [513]. Il est possible que le déficit en thiamine ainsi qu'en d'autres vitamines soit opérant, car bien que la thiamine seule corrige la neuropathie chez les pigeons carencés en vitamines [514], la polyneuropathie n'est pas retrouvée chez les souris [515], les chats [516], les cochons [517] ou les singes [518] expérimentalement privés de thiamine, et un déficit en thiamine de plusieurs mois n'a produit que des signes et symptômes légers de neuropathie périphérique chez des volontaires [519]. La polyneuropathie est consécutive à une carence en acide pantothénique [520,521], en pyridoxine [520,522] et en riboflavine [523] chez des animaux et des sujets humains. En revanche, un ralentissement léger des vélocités de conduction nerveuse, une diminution importante des amplitudes sensitives et une dégénérescence axonale histologique ont été observés chez des alcooliques atteints d'une polyneuropathie, tandis que des patients dénutris à la suite d'une gastrectomie présentaient des anomalies électromyographiques et histologiques ayant une meilleure concordance avec la démyélinisation segmentaire [497]. En outre, les patients alcooliques avaient des concentrations sanguines en thiamine normales et seule une faible proportion des patients présentait les signes cliniques probants d'une malnutrition, qui n'était pas corrélée à la gravité de la neuropathie. Dans une étude comparable, 18 patients associaient une polyneuropathie sensitive douloureuse et d'évolution lente, une forte consommation d'éthanol (plus de 100 g par jour pendant au moins 10 ans), un « bilan en thiamine normal » (taux dans le sang total et activité de la transcétolase érythrocytaire) et une perte concernant principalement les petites fibres. En revanche, d'après les auteurs, la polyneuropathie du béri-béri touche les grosses fibres, les symptômes douloureux sont rares et les symptômes moteurs sont fréquents [510]. L'éthanol perturbe directement le transport axonal rapide [524]. Ces observations, qui démontrent que l'éthanol est directement toxique pour les nerfs périphériques [525], n'excluent pas la possibilité du rôle contributeur des carences nutritionnelles. En conclusion, toute personne alcoolique devrait recevoir une supplémentation en thiamine et en multiples vitamines.

## Amblyopie

Les alcooliques souffrent fréquemment d'une atrophie optique, avec perte visuelle progressive, scotomes centraux ou décentrés et pâleur temporale de la papille (voir le tableau 12.13) [526]. L'atrophie optique est invariablement bilatérale et peut être difficilement détectable en raison de la restriction de la pâleur aux bords temporaux de la pupille. Une perte de la vision des couleurs rouge et verte survient [527]. Un phénomène de démyélinisation touche les nerfs, le chiasme et les voies optiques, avec une prédilection pour le faisceau maculaire ; la rétine serait le site

principalement atteint, ce que confirment des études électrophysiologiques et IRM [528, 529]. Cette pathologie était auparavant appelée « amblyopie au tabac et à l'alcool », et l'on pensait qu'elle représentait une toxicité directe. Cependant, l'amblyopie s'est améliorée chez 25 patients recevant des apports nutritionnels mais qui continuaient à consommer alcool et tabac. Chez cinq de ces sujets, le seul supplément était de la thiamine [530]. De plus, l'amblyopie était commune chez les prisonniers de la Seconde Guerre mondiale. Ces observations n'excluent pas que la toxicité de l'éthanol ou du tabac ait un rôle contributeur, peut-être lié, dans le cas du tabac, au cyanure qu'il contient.

Entre 1991 et 1993, une épidémie de neuropathie optique et périphérique (syndrome de Strachan) a touché plus de 50 000 personnes à Cuba. La plupart des patients se sont rétablis avec un traitement à base de vitamines, mais la consommation de tabac augmentait le risque de neuropathie optique [531]. Un autre facteur de risque, plus rare, était la mutation des gènes des mitochondries codant pour des sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire, c'est-à-dire la neuropathie optique héréditaire de Leber infraclinique [532].

Un alcoolique souffrant d'une légère atrophie optique a été victime d'une perte visuelle aiguë permanente après une perte sanguine par un ulcère peptique [533]. Il est toutefois rare que l'amblyopie chez les alcooliques évolue vers une cécité totale, et toute amélioration, même incomplète, nécessite presque systématiquement l'abstinence ainsi qu'une supplémentation nutritionnelle [528].

### Pellagre

Chez les alcooliques, un déficit en acide nicotinique entraîne une pellagre clinique, caractérisée par des anomalies cutanées, digestives et mentales [277,534-537] (voir le tableau 12.13). La stomatite et l'entérite peuvent être graves, accompagnées de nausées, de vomissements et de diarrhées. Les symptômes d'atteinte du SNC sont notamment les céphalées, l'irritabilité et l'insomnie, qui évoluent vers un trouble de la mémoire, des délires, des hallucinations, une démence ou un delirium. Dans une analyse de 22 cas, les signes ont évolué pendant plusieurs heures, plusieurs jours ou semaines avant ou pendant l'hospitalisation ; dans plusieurs cas, le décès est survenu suite à l'administration de thiamine et de pyridoxine [535]. Étaient également fréquentes une « confusion » et une « conscience embrumée » fluctuantes, ainsi qu'une hypertonie oppositionnelle marquée (*gegenhalten*) et des myoclonies de sursaut. Sur le plan pathologique, les patients présentaient une chromatolyse principalement des neurones du tronc cérébral (en particulier dans les noyaux pontiques) et des noyaux dentelés du cervelet. Plusieurs patients présentaient également des signes cliniques de neuropathie périphérique et des preuves pathologiques de syndrome de Wernicke-Korsakoff ou de la maladie de Marchiafava-Bignami.

Le traitement de la pellagre repose sur des administrations d'acide nicotinique ou de nicotinamide, par voie orale à une dose de 50 mg jusqu'à dix fois par jour ou par voie intraveineuse à raison de 25 mg deux à trois fois par jour ; de la thiamine et de multiples vitamines sont également administrées. La réponse est généralement rapide ; le delirium peut disparaître en quelques heures. Comme pour le syndrome de Wernicke, la prévention est préférable au traitement.

### Anémie due à des carences nutritionnelles

Chez les alcooliques, l'anémie peut être microcytaire en raison d'une carence en fer, sidéroblastique en raison d'une malnutrition ou mégaloblastique en raison d'une carence en folate [538]. Cette dernière peut cacher une véritable carence en vitamine $B_{12}$ secondaire à une mauvaise assimilation induite par l'éthanol [539].

## Effets indirects de l'éthanol : non nutritionnels

### Encéphalopathie hépatique

La cirrhose du foie, très fréquente chez les alcooliques, est l'une des principales causes de décès aux États-Unis, notamment chez les

individus âgés de 25 à 64 ans et vivant dans des centres urbains tels que la ville de New York [540]. Dans une enquête réalisée dans 14 pays occidentaux, la mortalité due à la cirrhose était proportionnelle à la consommation d'éthanol par personne (avec l'effet le plus fort de l'éthanol découvert en Suède) [541]. La maladie alcoolique du foie entraîne des symptômes et des signes neurologiques – encéphalopathie hépatique – pouvant être masqués par la survenue simultanée d'une intoxication, d'un sevrage, d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff, d'une méningite, d'un hématome sous-dural, d'une hypoglycémie ou d'autres maladies liées à l'éthanol. Les mécanismes qui sous-tendent la maladie alcoolique du foie et l'encéphalopathie hépatique sont multiples et complexes.

### Mécanismes des lésions hépatiques

La maladie alcoolique du foie – stéatose, stéatonécrose (hépatite alcoolique) et cirrhose – est principalement la conséquence d'une toxicité directe ou indirecte, et non d'une carence nutritionnelle. Chez les primates non humains, le remplacement isoénergétique des glucides alimentaires par l'éthanol (mais pas par des lipides) a provoqué une stéatose et une cirrhose, même lorsque le reste du régime alimentaire était convenable [47]. Les carences en protéine ont accentué les effets de l'éthanol en diminuant la synthèse des lipoprotéines et en augmentant l'accumulation lipidique.

Le stress oxydatif est l'un des principaux facteurs contribuant à la formation de lésions hépatiques [48,55,542]. Le métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde réduit le NAD en NADH et excède la possibilité de maintien de l'homéostase rédox par des hépatocytes. L'éthanol lui-même inhibe la production de glutathion, un antioxydant, tout comme l'enzyme CYP2E1 du système MEOS, qui génère également des espèces réactives de l'oxygène responsables de lésions par l'inactivation des enzymes et la péroxydation des lipides. L'acétaldéhyde diminue davantage le glutathion et se lie à différentes protéines, altérant la fonction des microtubules (corps de Mallory), des mitochondries et des enzymes de réparation [543]. La nature inflammatoire de l'hépatite alcoolique implique d'autres facteurs immunitaires, probablement médiés par la cytokine [544]. Un rôle particulier a été évoqué pour le facteur de nécrose tumorale α (TNFα) [545]. Les cellules hépatiques de Kupffer, qui produisent les cytokines, sont activées au cours de la maladie alcoolique du foie par l'endotoxine de la flore intestinale [544]. L'activation des cellules stellaires par l'éthanol augmente la production de collagène [546]. Le traitement par un inhibiteur du glutathion de cultures de cellules hépatiques exprimant l'enzyme CYP2E1 a provoqué l'apoptose et la nécrose ; cet effet a pu être prévenu par un inhibiteur du CYP2E1 ainsi que par la cyclosporine A, un inhibiteur de la transition de perméabilité membranaire mitochondriale, indiquant que les espèces réactives de l'oxygène dérivées du CYP2E1 ont endommagé les mitochondries [547].

Il existe d'autres facteurs de risque de maladie hépatique chez les gros buveurs, notamment certains polymorphismes de l'enzyme ADH (en particulier chez les femmes) et l'obésité [545].

Une forte consommation d'éthanol augmente de manière importante le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [548,549], qui ont des taux sériques d'ARN VHC plus élevés et répondent moins bien à l'interféron lorsqu'ils consomment plus de 10 g d'éthanol par jour [550]. L'utilisation de drogues injectables est la principale source de contamination par le VHC chez les alcooliques. Dans une étude du Centre hospitalier de Harlem, il est apparu que l'association de l'abus d'éthanol avec l'infection par le VHC était responsable de 46 % des cas de maladie chronique du foie ; l'abus d'alcool seul était responsable de 29 % des cas et le VHC seul de 12 % [551].

Les alcooliques présentent également un risque accru d'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène [552]. En plus du CYP2E1, le système MEOS comprend le CYP3A inductible par l'éthanol, qui métabolise l'acétaminophène en un métabolite toxique [553]. Par des mécanismes similaires, les alcooliques sont également plus enclins à souffrir d'une maladie hépatique induite par d'autres hépa-

totoxines, y compris le tétrachlorure de carbone, l'halothane, l'isoniazide, la phénylbutazone et la cocaïne [554].

Plusieurs particularités de la maladie alcoolique du foie ne peuvent être expliquées par ces mécanismes. La majorité des gros buveurs n'est jamais atteinte d'une maladie grave du foie ; dans une étude portant sur des alcooliques ayant consommé en moyenne 160 g d'éthanol tous les jours pendant plus de 10 ans, 40 % à 50 % n'avaient aucun signe histologique probant de nécrose ou de fibrose hépatique [554,555]. Les femmes sont plus vulnérables que les hommes aux maladies alcooliques du foie, qui nécessitent chez la plupart des hommes plus de 80 g d'éthanol par jour par rapport à seulement 20 g chez les femmes [556,557]. Les diverses tentatives visant à déceler une éventuelle base génétique pour ces différences de vulnérabilité (par exemple la synthèse de collagène ou les antigènes d'histocompatibilité) ne sont pas totalement probantes [558]. Le métabolisme gastrique de l'éthanol est réduit chez les femmes, ce qui signifie que de plus grandes quantités d'éthanol atteignent le foie après une consommation orale [559,560].

### Signes et symptômes

Les manifestations cliniques de la maladie alcoolique du foie sont faiblement corrélées à l'histopathologie hépatique et vont de l'hépatomégalie asymptomatique à l'anorexie, le malaise, la fièvre, l'ictère, les ascites, les saignements d'une varice et l'encéphalopathie (tableau 12.14). Les signes et symptômes neurologiques comprennent un syndrome caractéristique (bien que non spécifique). La perturbation de l'activité mentale inclut un changement de comportement évoluant vers la psychose, un manque d'attention évoluant vers le delirium et une léthargie évoluant vers le coma. Les symptômes apparaissent brusquement ou progressivement, et ils sont souvent accompagnés d'une hyperventilation et de fièvre [561,562]. L'astérixis – une perte répétitive et brève du maintien volontaire d'une posture – est plus facilement mis en évidence dans les poignets et les doigts tendus, mais il survient également dans les chevilles en dorsiflexion, les paupières closes, les lèvres et la langue ; chez les patients comateux, il peut parfois être révélé par une pression sur le bout des doigts qui provoque une dorsiflexion de la main. À la différence de la myoclonie, l'astérixis est le résultat d'interruptions de l'influx bioélectrique dans les muscles contractés (sans l'aide de l'électromyographie, la myoclonie est diagnostiquée en observant les sursauts musculaires en opposition à la gravité). La myoclonie est rarement, voire jamais la conséquence d'une insuffisance hépatique, et sa présence doit faire penser à d'autres diagnostics, comme celui d'urémie. Les crises convulsives sont également une manifestation peu fréquente de l'encéphalopathie hépatique ; leur survenue reflète probablement un sevrage de l'éthanol [561]. Il est certain que l'insuffisance hépatique provoque des trémulations (fines, rapides et distales), une hypertonie oppositionnelle marquée, une dysarthrie, des réflexes tendineux hyperactifs, une attitude en extension (« décérébrée ») [563], des grimaces et un geste de succion. Les mouvements oculaires anormaux incluent une déviation tonique vers le bas, une divergence oculaire par rapport à l'axe vertical et un « *bobbing* » oculaire [564]. Les signes neurologiques focaux tels que l'hémiparésie indiquent la présence éventuelle de lésions cérébrales structurelles,

**Tableau 12.14.** Encéphalopathie hépatique : signes et symptômes

| |
|---|
| **Systémiques** |
| – Ictère |
| – Ascites |
| – Angiomes stellaires |
| – Fièvre |
| – Hyperventilation |
| – Fœtor hepaticus |
| **Neurologiques** |
| – Altération de l'activité mentale |
| – Changement comportemental (psychose) |
| – Manque d'attention (delirium) |
| – Diminution de la vigilance (coma) |
| – Astérixis |
| – Dysarthrie |
| – Hyperreflexie |
| – Corps en extension |
| – Grimaces |
| – Déviation du regard vers le bas |

**Tableau 12.15.** Déclencheurs de l'encéphalopathie hépatique

| |
|---|
| **Provoquant une augmentation de la production d'ammoniaque ou créant un passage vers le SNC** |
| – Excès de protéines alimentaires |
| – Infection (y compris la péritonite bactérienne et la septicémie) |
| – Chirurgie |
| – Hémorragie gastro-intestinale |
| – Constipation |
| – Transfusion sanguine |
| – Azotémie |
| – Hypokaliémie |
| – Diurétique |
| – Alcalose systémique |
| **Provoquant l'activation des récepteurs GABAergiques du SNC** |
| – Barbituriques, benzodiazépine et éthanol |
| **Aggravant la dépression du SNC** |
| – Phénothiazines ou autres dépresseurs du SNC |
| – Autre encéphalopathie métabolique |
| **Diminution du métabolisme hépatique des toxines** |
| – Déshydratation |
| – Hypotension |
| – Hypoxie |
| – Anémie |
| – Anastomose portacave |
| – Atteinte hépatique évolutive |
| – Hépatome |

bien que dans une étude, sur 34 patients d'encéphalopathie hépatique, huit avaient une hémiparésie ou une monoparésie et aucune lésion structurale visible par TDM ou IRM ; deux de ces huit patients avaient des crises convulsives. Les signes ont disparu en même temps que l'encéphalopathie hépatique [565]. Beaucoup de patients atteints d'une encéphalopathie hépatique ont une odeur douceâtre de fruit pourri dans l'haleine, que l'on appelle *fœtor hepaticus* [561].

Le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique est généralement facile chez les patients ayant une maladie hépatique ou un ictère connus ; il peut s'avérer plus difficile à établir en cas de dérivation extrahépatique ou de résultats à peine anormaux aux tests de la fonction hépatique. L'encéphalopathie est déclenchée par une variété d'agressions (tableau 12.15), et le coma peut ensuite survenir brutalement, souvent chez des patients hospitalisés pour d'autres raisons et jusque-là stables. Les facteurs déclencheurs agissent de différentes manières. Par exemple, l'acétazolamide augmente les taux d'ammoniaque veineux dans les reins et diminue la perfusion rénale, entraînant une azotémie. L'alcalose métabolique favorise la formation d'ammoniaque non ionisé, qui pénètre plus facilement dans le cerveau. Les barbituriques et les benzodiazépines déclenchent l'encéphalopathie en facilitant les récepteurs au GABA. Le cerveau de ces patients semble être particulièrement fragile, car une élévation des taux sériques d'éthanol secondaires à une diminution du métabolisme hépatique ne permet souvent pas d'expliquer la gravité des symptômes. Un coma hépatique complique souvent le traitement du sevrage de l'éthanol par les benzodiazépines.

Les patients atteints d'une cirrhose présentent un risque accru d'infection bactérienne ; en plus de l'immunosuppression provoquée par l'éthanol lui-même, la cirrhose perturbe la fonction des macrophages. Une septicémie ou une péritonite bactérienne surviennent dans les 48 h chez la moitié des patients souffrant d'une cirrhose grave et victimes d'une hémorragie gastro-intestinale. La présence d'une maladie hépatique à un stade avancé chez un alcoolique présentant une altération de l'activité mentale renforce la présomption, au lieu de la diminuer, de méningite [565,566].

### Anomalies de laboratoire

La plupart des patients – mais pas tous – atteints d'une encéphalopathie hépatique ont une hyperammoniémie [567]. La pose d'un garrot produit une élévation artificielle de l'ammoniaque veineux, c'est pourquoi certains ont recommandé de prélever des échantillons de sang artériel [562]. Un rapport récent décrit cependant une bonne corrélation entre les taux d'ammoniaque dans le sang veineux ou artériel et la gravité de l'encéphalopathie hépatique lorsque ces taux ont été dosés par des techniques enzymatiques plus récentes et plus fiables [568]. Les enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) sont habi-

tuellement élevées, mais assez faiblement, et le degré d'élévation est peu corrélé à la gravité des symptômes. La pression et les protéines du LCR dans l'encéphalopathie hépatique sont généralement normales ; une xantochromie est présente lorsque la bilirubine sérique atteint 6 mg/dl. Une élévation des taux de glutamine dans le LCR est retrouvée chez pratiquement tous les patients, et une augmentation de la concentration cérébrale en glutamine peut être détectée in vivo par spectroscopie de résonance magnétique du proton [569]. Le tracé électroencéphalographique présente des ondes lentes de haut voltage caractéristiques, symétriques et synchronisées, en particulier pour la partie frontale, tout d'abord associées à une préservation de l'activité α puis qui finissent par la remplacer ; ce tracé caractéristique n'est cependant pas spécifique [561]. Les potentiels évoqués visuels sont également souvent anormaux [570]. L'alcalose respiratoire reflète une atteinte neurogène primaire. Une hypoglycémie sévère, fréquente chez les alcooliques atteints d'une maladie hépatique, peut être masquée par l'encéphalopathie hépatique et avoir des conséquences catastrophiques. À l'inverse, des taux élevés d'ammoniaque stimulent la sécrétion de glucagon, et l'augmentation de la gluconéogenèse hépatique à partir des acides aminés entraîne une augmentation de la production d'ammoniaque. La stimulation de l'insuline provoque ensuite une élévation du captage musculaire et du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée, conduisant à une diminution des taux sériques de valine, de leucine et d'isoleucine. Les taux sanguins d'autres acides aminés sont élevés [562]. Les taux sériques de vitamine A sont souvent réduits, reflétant la diminution de la concentration hépatique [571].

## Pathologie et pathogenèse

Les perturbations neuropathologiques les plus frappantes dans l'encéphalopathie hépatique sont l'hypertrophie des astrocytes dans le cortex cérébral et d'autres structures de substance grise, y compris le thalamus, les ganglions de la base, les noyaux pontins et les noyaux cérébelleux profonds. Les lésions neuronales sont beaucoup moins remarquables. L'œdème cérébral est une caractéristique de l'insuffisance hépatique aiguë fulminante, mais pas de l'encéphalopathie associée à la maladie hépatique chronique [572]. Les théories de la pathogenèse se concentrent sur plusieurs toxines circulantes éventuelles (tableau 12.16).

**Tableau 12.16.** Encéphalopathie hépatique : toxines possibles

| |
|---|
| Ammoniaque |
| Glutamine, α-cétoglutarate |
| Acides gras à chaîne courte |
| Mercaptans |
| Faux neurotransmetteurs (octopamine, β-phényléthanolamine) |
| Tryptophane, acide quinolinique |
| GABA |
| Benzodiazépine |

### *Hypothèse de l'ammoniaque*

Dans l'insuffisance hépatique, la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniaque diminue et cette dernière s'accumule. Les explications les plus anciennes de l'encéphalopathie hépatique impliquent l'ammoniaque, qui agirait directement comme une neurotoxine, en synergie avec les acides gras et les mercaptans, ou indirectement par le biais de l'accumulation du glutamine et de l'α-cétoglutaramate ou de la déplétion du glutamate, de l'aspartate et des acides aminés à chaîne ramifiée [573a]. L'ammoniaque est directement neurotoxique ; elle interfère avec l'extrusion du chlorure des neurones et provoque une stupeur et une hyperplasie astrocytaire en conditions expérimentales [574,575]. Chez les animaux portant une anastomose portacavale, le débit sanguin cérébral augmente sans entraîner de perturbation du métabolisme cérébral de l'oxygène ; la compétition avec l'acétate d'ammonium produit alors une baisse de ces deux éléments, reflétant la sensibilité d'un cerveau chroniquement hyperammoniémique à une quantité d'ammoniaque supplémentaire [574,576].

Bien que les taux sanguins d'ammoniaque mesurés avec précision soient corrélés à la

gravité de l'encéphalopathie hépatique [568], le rôle de l'ammoniaque dans la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique reste incertain [577]. Ses effets pourraient être directs ou indirects. Lors de l'insuffisance hépatique, les acides gras à chaîne ramifiée et les mercaptans s'accumulent et, en conditions expérimentales, entraînent un coma chez les animaux. Les mercaptans, qui sont probablement à l'origine du fœtor hepaticus, augmentent la toxicité de l'ammoniaque et des acides gras, et des taux sanguins d'ammoniaque, d'acides gras ou de mercaptans suffisants pour provoquer un coma chez l'animal sont bien inférieurs lorsque deux quelconques de ces substances sont administrées conjointement. Les phénols ont également été impliqués dans une telle synergie [578].

Dans le foie, l'ammoniaque est détoxifiée par le cycle de l'urée. Cependant, l'ammoniaque s'associe dans le cerveau au glutamate pour former la glutamine, qui est ensuite métabolisée en α-cétoglutaramate [579]. La présence de glutamine synthétase dans la glie pourrait être liée à l'hypertrophie astrocytaire qui survient au cours de l'encéphalopathie hépatique [580,580a]. L'inhibition de la glutamine synthétase (par la méthionine sulfoximine) protège les souris contre l'intoxication à l'ammoniaque, même lorsque la quantité d'ammoniaque cérébrale continue d'augmenter [581]. La perfusion d'α-cétoglutaramate dans les ventricules d'un rat produit des signes neurologiques (y compris une myoclonie) ; une explication possible serait que l'α-cétoglutaramate entre en compétition pour les récepteurs au glutamate du cerveau. Autre possibilité, la diversion du glutamate en glutamine par l'ammoniaque diminuerait les réserves de glutamate et d'aspartate ; des rapports indiquent que ces neurotransmetteurs ont provoqué une excitation chez des patients atteints d'encéphalopathie hépatique [579, 582].

### *Hypothèse des faux neurotransmetteurs*

À la différence des hypothèses impliquant l'ammoniaque, l'hypothèse des « faux neurotransmetteurs » suggère que des amines, telles que l'octopamine ou la β-phényléthanolamine, absorbées par les intestins et évitant le foie, pénètrent dans les terminaisons des fibres nerveuses catécholaminergiques périphériques et centrales, et les inhibent [562,583]. Les précurseurs possibles de ces faux neurotransmetteurs inhibiteurs sont les acides aminés aromatiques, dont le captage cérébral augmenterait en cas de diminution des taux sanguins d'acides aminés ramifiés [584]. L'élévation de l'octopamine dans le cerveau chez l'animal en conditions expérimentales n'a cependant pas permis de reproduire les signes de l'encéphalopathie hépatique [585]. Les taux sériques de tryptophane augmentent au cours de l'encéphalopathie hépatique, et l'ammoniaque facilite le transport du tryptophane à travers la barrière hématoencéphalique [586]. L'élévation des taux de tryptophane dans le cerveau conduit à une augmentation, dans le cerveau et le LCR, du niveau d'acide quinolinique, un neurotransmetteur excitateur potentiellement toxique [587]. Les rats portant une anastomose portocavale, contrairement à ceux qui en sont dépourvus, présentent une dégénérescence neuronale et une hypertrophie astrocytaire après avoir reçu une surcharge en tryptophane [588].

### *Hypothèse des ligands des récepteurs aux benzodiazépines et au GABA*

Une autre hypothèse avance que la neurotoxine essentielle est le GABA ou une benzodiazépine endogène agissant au niveau du complexe du récepteur au GABA. Selon cette hypothèse, le GABA produit par les bactéries des intestins traverserait une barrière hématoencéphalique anormalement perméable et entraînerait une inhibition neuronale. Corroborant ce mécanisme, le taux de GABA augmente, de même que la densité des récepteurs GABAergiques, phénomène qui précède, en conditions expérimentales, une encéphalopathie déclarée chez l'animal. De plus, les potentiels évoqués visuels anormaux dans l'encéphalopathie hépatique sont identiques à ceux associés au coma secondaire aux barbituriques, aux benzodiazépines ou aux agonistes du GABA et différents de ceux associés au coma secondaire à l'ammoniaque ou aux mercaptans [589-592]. Les antagonistes du GABA comme la bicuculline et les inhibiteurs des canaux chlorures comme l'isopropylbicyclophosphate inversent les signes cliniques et

électrophysiologiques de l'encéphalopathie hépatique chez le lapin [593]. D'un autre côté, le taux sanguin de GABA est faiblement corrélé à l'encéphalopathie et des taux cérébraux normaux de GABA sont observés chez les animaux et les être humains atteints d'une encéphalopathie [573a]. Certains prétendent en outre qu'une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique ne permettrait pas une pénétration plus importante du GABA, qui serait métabolisé au niveau de la barrière par la GABA-transaminase [594].

L'augmentation du tonus GABAergique pourrait être la base de l'encéphalopathie hépatique sans accumulation du GABA lui-même. Les possibilités sont notamment une toxine ayant une action agoniste au niveau des récepteurs des benzodiazépines sur le complexe du récepteur au GABA [595,596]. Les anomalies comportementales et électrophysiologiques chez les rats présentant une insuffisance rénale sont inversées par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines [597]. L'activité de liaison aux récepteurs des benzodiazépines de l'urine, du sang et du LCR était nettement supérieure chez les patients atteints d'une encéphalopathie hépatique par rapport à des contrôles (y compris les patients urémiques) [598], et une élévation du taux de benzodiazépines – identifiées par spectroscopie de masse comme étant du diazépam et du *N*-desméthyldiazépam – a été constatée dans le cerveau de patients mourant d'une encéphalopathie hépatique [599]. Le flumazénil améliore les signes cliniques et électrophysiologiques de l'encéphalopathie hépatique chez certains patients (mais pas tous) [600].

Si la toxine de l'encéphalopathie est bien un agoniste des benzodiazépines, sa source reste obscure [598]. Les tentatives visant à identifier un ligand endogène du récepteur aux benzodiazépines (exemple : β-carboline, inhibiteur de la liaison du diazépam ou desméthyldiazépam) ont donné des résultats contradictoires (voir le chapitre 6). Il est possible que la source d'un tel ligand dans l'encéphalopathie soit une bactérie intestinale ou la nourriture.

L'augmentation du tonus GABAergique expliquerait mieux que la toxicité de l'ammoniaque certaines des particularités de l'encéphalopathie hépatique. L'ammoniaque est un agent proconvulsivant tandis que le GABA est anticonvulsivant, et ni les myoclonies ni les crises convulsives ne sont caractéristiques de l'encéphalopathie hépatique. L'augmentation du tonus GABAergique expliquerait également la forte sensibilité de ces patients aux barbituriques et aux benzodiazépines [601].

Les observations de l'augmentation par l'hyperammoniémie des taux cérébraux de récepteurs des benzodiazépines de « type périphérique » (RBTP), qui sont situés majoritairement dans les mitochondries astrocytaires, établissent un lien potentiel entre l'hypothèse de l'ammoniaque et celle du GABA. L'augmentation de l'expression des RBTP, en stimulant le transport du cholestérol à travers la membrane des mitochondries, entraîne une hausse de la synthèse des neurostéroïdes avec des propriétés agonistes des récepteurs $GABA_A$ [573a,601a].

### *Hypothèse du manganèse*

Certains investigateurs croient que le manganèse s'accumule dans le globus pallidus des patients cirrhotiques. Les images obtenues par résonance magnétique pondérée en T1 sont compatibles avec cette hypothèse, et l'intoxication au manganèse ainsi que l'encéphalopathie hépatique entraînent des symptômes similaires [602]. La corrélation entre les symptômes et le degré d'anomalie du signal IRM ne met cependant pas tous les spécialistes d'accord et les effets thérapeutiques d'agents tels que l'édétate de calcium ou o ou l'acide para-aminosalicyclique sodique restent encore à déterminer.

## Traitement de l'encéphalopathie hépatique

Une grande partie du traitement de l'encéphalopathie hépatique vise à réduire les taux d'ammoniaque dans le sang et le cerveau (tableaux 12.17 et 12.18) [567]. La restriction protéique alimentaire est évidemment à double tranchant chez les patients dénutris. Les lavages intestinaux et l'exclusion chirurgicale du côlon éliminent les bactéries qui produisent l'uréase. C'est également le cas de

**Tableau 12.17.** Traitement de l'encéphalopathie hépatique

| |
|---|
| Identifier et traiter le(s) facteur(s) déclencheur(s) |
| Apport énergétique adéquat (avec restriction protéinique) : apporter au moins 1600 calories par jour à partir de glucides, par voie orale ou intraveineuse |
| Éliminer dans un premier temps les protéines puis, après quelques jours, augmenter l'apport de 10 à 20 g par jour en espaçant les augmentations de quelques jours, selon les symptômes |
| Lavage intestinal : lavements, lavage du côlon ; exclusion du côlon uniquement dans les cas graves et chroniques |
| Lactulose, 50–150 mg par voie orale tous les jours en divisant les doses, ou en lavements, à raison de 300 ml dans 700 ml d'eau |
| Autre option : néomycine, 2–4 g par os tous les jours, ou en lavements par une solution de 1 % une à deux fois par jour |
| Antagonistes des benzodiazépines |
| Suivre attentivement tout autre problème médical : trouble de l'équilibre acide-base, hyper- ou hypotension, anomalies de la coagulation, saignements gastro-intestinaux, pancréatite aiguë, septicémie ; un sevrage de l'éthanol, une méningite, une hypoglycémie et un hématome ou un abcès intracrânien pourraient être masqués |

**Tableau 12.18.** Résultats d'essais contrôlés de traitements de l'encéphalopathie hépatique dans le cadre d'une complication d'une maladie chronique du foie*

| |
|---|
| **Hypothèse de l'ammoniaque** |
| Diminution de la production d'ammoniaque |
| – restriction de protéines alimentaires (+) |
| – apport de protéines végétales (+) |
| – lavements aux hydrates de carbone (+) |
| – lavements à l'eau (–) |
| – lactulose oral (+) |
| – lactitol oral (+) |
| – lactose oral dans le cadre d'un déficit en lactase (+) |
| – antibiotiques oraux |
| – néomycine (+) |
| – métronidazole (+) |
| – rifaximine (+) |
| *Enterococcus faccium* (+) |
| *Lactobacillus acidophilus* |
| – seul (-) |
| – avec de la néomycine (+) |
| *Éradication de H. pylori* (AE) |
| Augmentation du métabolisme de l'ammoniaque |
| – ornithine α-cétoglutarate (–) |
| – ornithine aspartate (+) |
| – benzoate de sodium (–) |
| – phénylacétate (+) |
| – supplémentation en zinc (±) |
| **Hypothèse des faux neurotransmetteurs** |
| Acides aminés à chaîne ramifiée |
| – entéral (±) |
| – parentéral (±) |
| Cétoanalogues (±) |
| L-Dopa (–) |
| Bromocriptine (–) |
| **Hypothèse des ligands des récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique et des benzodiazépines** |
| **Flumazénil (±)** |
| **Hypothèse du manganèse** |
| Calcium édétate disodique (AE) |
| Acide para-aminosalicyclique sodique (AE) |

*Source :* Riodan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997 ; 337 : 473.

* Un signe + indique que les essais contrôlés sont en faveur de ce traitement ; un signe ± que les résultats des essais contrôlés sont contradictoires ; un signe – que les essais contrôlés ne sont pas en faveur du traitement ; AE signifie qu'il n'y a eu aucun essai.

la néomycine, qui peut être administrée par voie orale jusqu'à 6 g par jour, ou par lavage avec une solution à 1 % une à deux fois par jour. La néomycine absorbée par voie orale ou rectale entraîne toutefois une néphrotoxicité et une ototoxicité et, chez la plupart des patients, l'agent privilégié est le lactulose. Ce disaccharide non absorbable de synthèse est métabolisé par les bactéries du côlon en acides lactique, acétique et formique, produisant un gradient qui convertit l'ammoniaque en ion ammonium, qui est ensuite piégé dans les intestins et qui n'est pas absorbé. Le lactulose provoque la diarrhée, qui peut être problématique chez les patients déshydratés et hypo-

tendus. La dose orale est donc titrée (en général entre 30 et 60 g par jour) pour entraîner l'émission de deux à trois selles molles quotidiennes avec un pH acide.

Une étude contrôlée a montré que la lactulose et la néomycine avaient la même efficacité dans l'encéphalopathie hépatique [603]. Bien que ces deux traitements doivent s'exclure mutuellement (la néomycine entraînant l'élimination des bactéries qui permettent l'action du lactulose), des bénéfices additifs ont été observés dans un rapport, ce qui indique que le lactulose agirait selon des mécanismes encore inconnus [604].

Un autre disaccharide non absorbable est le lactilol (disponible en Europe), et il existe également des antibiotiques oraux, notamment le métronidazole et la rifaximine. Des études sont favorables à un traitement de colonisation du côlon par des bactéries ne produisant pas d'uréase telles que *Lactobacillus acidophilus* et *Enterococcus faecium*. L'éradication d'*Helicobacter pylori*, qui produit de l'uréase, est également recommandée en théorie [567].

Étant donné que l'ornithine et l'aspartate sont des substrats de la conversion métabolique de l'ammoniaque en urée et en glutamine, la possibilité d'un traitement par l'ornithine aspartate a été étudiée, avec des résultats positifs. Le phénylacétate, qui réagit avec la glutamine pour former la phénacétylglutamine, et le benzoate de sodium, qui réagit avec la glycine pour former l'hippurate, semblent également avoir des effets bénéfiques [567].

Un déficit en zinc est fréquemment observé chez les patients cirrhotiques et le métabolisme de l'ammoniaque par le cycle de l'urée fait intervenir deux enzymes dépendantes du zinc. Certaines études (mais pas toutes) de la supplémentation en zinc chez les patients atteints d'une encéphalopathie hépatique s'avèrent prometteuses [567].

L'hypothèse des faux transmetteurs a conduit à la tenue d'essais sur la L-Dopa ou la bromocriptine dans l'encéphalopathie hépatique [562]. Les premières observations empiriques semblaient prometteuses mais les essais contrôlés qui ont suivi se sont révélés négatifs [605]. Une amélioration de l'activité mentale a également été attribuée à un traitement par des cétoanalogues d'acides aminés ou par des injections de fortes doses d'acides aminés ramifiés et de faibles doses d'acides aminés aromatiques. Toutefois, ces effets bénéfiques n'ont pas été observés dans tous les essais contrôlés [567].

Les rapports d'une amélioration de l'encéphalopathie hépatique chez l'animal après l'administration de GABA ou d'antagonistes des benzodiazépines ont motivé l'élaboration d'essais chez l'être humain. Le GABA et les antagonistes des canaux chlorures sont trop épileptogènes pour être utilisables. Les premières études avec des antagonistes des benzodiazépines étaient prometteuses [600]. Un rapport décrit que l'administration orale de flumazénil a permis d'atténuer les symptômes, y compris les épisodes de coma, chez un patient atteint d'une encéphalopathie portocave chronique réfractaire [606]. Malheureusement, le flumazénil est rapidement métabolisé et sa durée d'action ne dure que de quelques minutes à quelques heures chez la plupart des patients [607]. En outre, les essais contrôlés, y compris un essai qui suivait les tracés EEG, révèlent que seule une minorité de patients atteints d'une encéphalopathie hépatique modérée à sévère répondent au flumazénil, y compris des patients ayant reçu récemment des benzodiazépines [608-610]. Une méta-analyse de 12 essais randomisés réalisée par le Centre Cochrane a conclu que le flumazénil influençait favorablement l'amélioration à court terme chez certains patients souffrant d'une maladie hépatique chronique et d'une encéphalopathie, mais qu'il était impossible de le recommander pour une « utilisation clinique classique ») [610a].

Il existe des approches thérapeutiques plus agressives pour traiter l'encéphalopathie hépatique, notamment l'exclusion chirurgicale du côlon, la mise en place d'une circulation croisée utilisant des greffes provenant de primates ou de patients dans un coma dépassé, l'hémoperfusion de charbon et la transplantation hépatique [562].

La prise en charge médicale générale de l'encéphalopathie hépatique peut se révéler complexe. Les patients sont souvent très malades, avec des perturbations de l'équilibre

acide-base, une hyponatrémie, une hypernatrémie, une hypokaliémie, un œdème, une hypotension, une insuffisance rénale, des anomalies de coagulation, une hémorragie gastro-intestinale, une pancréatite aiguë ou une septicémie [611,612]. Un sevrage de l'éthanol, une méningite, une hypoglycémie et un hématome sous-dural peuvent être présents mais masqués. De plus, dans une étude, la biopsie hépatique a permis d'identifier une cause non associée à l'alcool chez 20 % des alcooliques souffrant d'une maladie hépatique [613].

## Encéphalopathie hépatique chronique

Chez certains patients cirrhotiques, les symptômes neurologiques deviennent chroniques et chez les alcooliques, le tableau clinique peut être assez confus. Un groupe de patients portant des anastomoses portacavales a été atteint de symptômes neuropsychiatriques d'évolution progressive différents de ceux causés par l'encéphalopathie hépatique aiguë [614]. Ces patients étaient généralement bruyants et hyperactifs, et certains semblaient être schizophrènes ou hypomaniaques. Ils présentaient en outre diverses associations de paraparésie progressive et vessie spastique, ataxie cérébelleuse, parkinsonisme, crises convulsives, myoclonie et signes corticaux focaux. Chez un des patients atteints de paraparésie, et chez d'autres mentionnés dans des rapports ultérieurs [615], l'autopsie a montré une « démyélinisation étendue » dans la moelle épinière ne ressemblant pas à la sclérose en plaques. Un ralentissement du tracé EEG et une élévation des concentrations sériques en ammoniaque étaient généralement présents, mais peu d'entre eux avaient souffert d'épisode antérieurs d'encéphalopathie hépatique aiguë. L'amélioration des symptômes après une restriction alimentaire, l'administration de néomycine ou une exclusion du côlon étaient rares.

Comme ces patients, il existe également des malades atteints de dégénérescence hépatocérébrale chronique acquise, un syndrome caractéristique de la démence, de la dysarthrie, de l'ataxie, des tremblements intentionnels et de la choréoathétose touchant principalement les nerfs crâniens [616-618]. La rigidité musculaire, les réflexes de préhension, les signes pyramidaux légers, le nystagmus et l'astérixis sont fréquents. Les anomalies électroencéphalographiques concernent une grande partie du tracé. Des anomalies du signal IRM sont observées dans les ganglions de la base [617,619]. Sur le plan pathologique, l'astrocytose et la dégénérescence neuronale dans le cerveau, le cervelet et le diencéphale progressent vers une nécrose laminaire ou « pseudolaminaire » au niveau des jonctions corticomédullaires et vers une microcavitation dans le putamen. Dans la description originale de ce syndrome, 23 patients sur 27 avaient connu des épisodes antérieurs de coma hépatique et bien qu'ils aient tous soit des taux élevés d'ammoniaque sérique, soit des réponses anormales à la compétition avec le citrate d'ammonium, une baisse du taux sérique d'ammonium n'a entraîné aucune amélioration [620]. Une certaine amélioration a été décrite de façon anecdotique après un traitement par des acides aminés à chaîne ramifiée et après une transplantation hépatique [617,621].

En plus de ces manifestations typiques et souvent progressives de l'encéphalopathie hépatique, il en existe des formes plus subtiles dans lesquelles les perturbations de l'activité mentale ne sont décelables qu'au moyen de tests psychométriques. On estime en fait que lorsqu'on prend en compte ces patients, l'encéphalopathie hépatique est présente chez 50 % à 70 % des patients cirrhotiques [622]. Bien qu'il soit peu probable que les patients atteints de syndromes progressivement invalidants répondent à une pharmacothérapie, une amélioration graduelle a été décrite après une transplantation hépatique [623].

Les alcooliques ont de nombreuses raisons de présenter une atteinte de l'activité mentale, y compris la toxicité directe de l'éthanol sur le cerveau (démence alcoolique ; voir plus bas). L'éventuelle contribution d'une encéphalopathie hépatique légère chez ces patients doit toujours être envisagée.

## Hypoglycémie

Une altération de la réponse insulinique et une intolérance au glucose sont fréquentes chez les

**Tableau 12.19.** Symptômes hypoglycémiques chez 125 patients consécutifs du Centre hospitalier de Harlem (alcoolisme, seul ou associé à un diabète ou à une septicémie, chez 60 patients).

| | |
|---|---|
| **Dépression neurosensorielle** | |
| – Coma | 39 |
| – Stupeur | 16 |
| – Obnubilation | 10 |
| **Changement comportemental** | |
| – Confusion | 24 |
| – Comportement étrange | 14 |
| – Étourdissements, trémulations | 10 |
| – Crises convulsives | 9 |
| – Hémiparésie brusque | 3 |

*Source :* Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia : causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985 ; 17 : 421.

alcooliques [624,625]. Plus inquiétantes, les crises d'hypoglycémie (tableau 12.19) ont tendance à survenir 6 à 36 h après une consommation modérée à forte, bien qu'elles soient peu fréquentes ; sur 131 sujets intoxiqués, un seul présentait un taux de glycémie inférieur à 50 mg/dl [626].

Au cours d'une étude prospective réalisée sur 12 mois dans le service des urgences de l'hôpital de Harlem, 125 patients ont été vus pour une hypoglycémie symptomatique (tableau 12.19) [627]. Chez 60 patients, l'éthanol était un facteur contribuant, soit seul, soit en association avec un diabète sucré ou une septicémie. Les symptômes rencontrés étaient notamment des étourdissements et des trémulations, un comportement anormal, une dépression du sensorium et des crises convulsives. L'hémiparésie était fréquente lorsque le patient se rétablissait après des crises convulsives ou un coma et, dans trois cas, il s'agissait du symptôme inaugural chez des patients par ailleurs conscients et vigilants. Les taux de glycémie tendaient à être plus bas chez les patients comateux, mais les valeurs étaient parfois parfaitement superposables entre les groupes et, dans l'ensemble, la corrélation entre la cause, la glycémie et les symptômes était très faible. L'hypothermie était particulièrement fréquente chez les alcooliques. Huit patients ont rechuté après leur admission ou leur sortie des urgences, ce qui indique que les patients hypoglycémiques ne doivent pas être renvoyés chez eux trop rapidement après avoir été traités mais devraient être envoyés de préférence en unité de soins intensifs. Le risque de rechute est particulièrement important en cas de septicémie ou de diabète. La mortalité globale était de 11 % bien qu'un seul décès soit imputable à l'hypoglycémie en elle-même, et seulement quatre patients ont conservé des séquelles neurologiques focales.

En accord avec d'autres rapports, ces patients ont montré que le coma hypoglycémique est moins dangereux qu'un coma anoxique/ischémique d'un degré équivalent. Les atteintes pathologiques sont également différentes. Bien que l'anoxie/ischémie touche généralement les zones frontières et terminales de la vascularisation cérébrale, diencéphalique et cérébelleuse, l'hypoglycémie concerne une large portion du cerveau et des ganglions de la base et tend à épargner le cervelet [628]. Lors d'une hypoglycémie, la consommation cérébrale en oxygène ne baisse pas autant que le métabolisme glucidique cérébral, ce qui implique l'existence de sources énergétiques encore inconnues. L'hypoglycémie est néanmoins une urgence médicale, en raison des séquelles neurologiques qu'elle entraîne, et il existe des atteintes cognitives subtiles qui passent sans aucun doute inaperçues [629,630] (elles seraient particulièrement difficiles à identifier chez les alcooliques). Tout patient, qu'il soit ou non alcoolique, qui présente une modification inexpliquée du comportement, des crises convulsives ou un état de vigilance dépressif doit recevoir du glucose et de la thiamine ; ceux qui souffrent d'un état de mal épileptique ou qui sont dans le coma doivent bénéficier de ce traitement par voie intraveineuse.

Les non-alcooliques sont sensibles à l'hypoglycémie induite par l'éthanol par un mécanisme différent. L'éthanol stimule la sécrétine intestinale, qui augmente à son tour la réponse insulinique au glucose, ce qui peut

entraîner une hypoglycémie post-prandiale grave après l'absorption de quelques verres et d'un repas léger [631]. Un coma et des crises convulsives ont été observés chez un enfant de 3 ans victime d'une hypoglycémie grave après avoir bu du cognac [269], et, au Centre hospitalier de Harlem, l'hypoglycémie post-prandiale était à l'origine d'un plus grand nombre d'admissions en pédiatrie que la stupeur non compliquée après l'ingestion accidentelle d'éthanol.

## Autres effets endocrinologiques

Les effets de l'éthanol sur l'activité sexuelle sont connus depuis longtemps ; il « ... provoque le désir mais en empêche la réalisation » [632]. Chez l'homme, la consommation chronique d'éthanol diminue la production de testostérone et provoque une atrophie testiculaire, l'impuissance et une gynécomastie [633], et la présence de l'allèle 2-1 de l'ADH augmente la sensibilité à cet effet [634]. L'augmentation du taux d'œstrogène associé à la maladie hépatique contribue à la féminisation. Les femmes alcooliques présentent une hyperprolactinémie, une aménorrhée et une atrophie utérine. Le risque d'infertilité et d'avortement spontané est plus important [635]. L'éthanol supprime indirectement la libération d'hormone lutéinisante (LH) en inhibant la libération de l'hormone libérant la LH par l'oxyde nitreux [636].

L'éthanol inhibe la libération de l'hormone antidiurétique au niveau de l'hypothalamus ; la diurèse se produit lorsque la concentration sanguine en éthanol augmente, mais pas lorsqu'elle diminue [637].

L'éthanol stimule la libération d'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) par l'hypophyse [638]. Le pseudo-syndrome de Cushing se compose de signes caractéristiques, une augmentation de la sécrétion de cortisol, l'absence de rythme diurne du cortisol et la suppression inadéquate du cortisol par la dexaméthasone [639]. Le sevrage de l'éthanol stimule également la libération d'ACTH, parfois pendant des semaines [640]. Les signes évoquant le syndrome de Cushing finissent par disparaître avec l'abstinence.

Bien que la consommation aiguë d'éthanol induise des augmentations liées à la dose de l'ACTH plasmatique, l'exposition chronique émousse la réponse de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales (HHS) au stress ou aux signaux immunitaires. La production d'ACTH par l'éthanol nécessite l'apport d'hormone libérant la corticotrophine et de vasopressine à l'hypophyse, et l'émoussement de la réponse semble être la conséquence de la perte de réponse hypophysaire à la vasopressine [641].

La consommation aiguë et chronique d'éthanol inhibe l'hormone de croissance, bien que les taux puissent en être élevés chez les alcooliques cirrhotiques [119].

L'hypocalcémie est fréquente chez les alcooliques. L'hypoalbuminémie, une mauvaise alimentation et une augmentation des pertes urinaires et intestinales y contribuent toutes ; la baisse de l'absorption intestinale de calcium est imputée à une hypovitaminose D, une hypoparathyroïdie et une résistance à la parathormone secondaire à une carence en magnésium [642]. L'ostéoporose est une conséquence fréquente [643]. Chez des volontaires sains, l'administration à court terme d'éthanol a provoqué une hypoparathyroïdie passagère avec une hypocalcémie, une hypercalciurie et une hypermagnésurie [644].

## Température

En agissant sur l'hypothalamus, l'éthanol augmente la circulation sanguine cutanée et la sudation et diminue la température corporelle [645]. Lorsque la température ambiante est basse, une hypothermie peut survenir et mettre en péril le pronostic vital. L'éthanol augmente la mortalité chez les souris hyperthermiques ; à l'inverse, une élévation de la température corporelle augmente la toxicité de l'éthanol [646].

## Troubles du sommeil

Une majorité de patients dépendants à l'éthanol décrivent des insomnies, et l'éthanol est souvent utilisé pour atteindre le sommeil. Après une abstinence d'au moins 2 semaines, les patients alcooliques souffrant d'insomnies présentaient une détérioration de la continuité du sommeil telle qu'enregistrée par polysomnographie et, que l'éthanol ait été ou non consommé pour obtenir le sommeil,

l'insomnie était associée à un alcoolisme plus grave et prédisait la rechute [647].

Chez les patients bénéficiant d'un traitement pour un trouble du sommeil associé à une maladie psychiatrique, une consommation même modérée d'éthanol peut interférer avec la thérapie [648].

## Acidocétose alcoolique

Les perturbations de l'équilibre acide-base chez les alcooliques sont souvent difficiles à interpréter [649]. L'alcalose respiratoire accompagne le sevrage de l'éthanol ou l'encéphalopathie hépatique ; l'alcalose métabolique survient suite à des vomissements associés à une gastrite ou à une pancréatite et l'acidose lactique est la conséquence de crises convulsives, d'une infection et d'une hémorragie gastro-intestinale ou traumatique. L'éthanol prolonge l'acidose lactique, quelle qu'en soit la cause. En produisant du NADH au détriment du NAD, il diminue la conversion du lactate en pyruvate ; en cas de déficit en thiamine coexistant, le pyruvate ne peut plus intégrer le cycle de Krebs et l'élimination du lactate est davantage altérée [650]. Plusieurs types de perturbations de l'équilibre acide-base chez l'alcoolique peuvent coexister.

L'acidocétose alcoolique désigne la cétose et une élévation du trou anionique résultant de l'accumulation d'acétoacétate et d'hydroxybutyrate [649]. Le patient typique est un jeune buveur occasionnel qui arrête de boire lorsqu'il est rattrapé par une anorexie ou des vomissements, parfois à cause d'une gastrite ou d'une pancréatite. La privation aiguë de nourriture pendant plusieurs jours est suivie par une confusion, une obnubilation et une respiration de Kussmaul ; la baisse de l'état de conscience tend à être moins prononcée qu'avec une acidocétose diabétique d'intensité similaire. Le patient peut également présenter une acidose lactique et une alcalose métabolique ou respiratoire, avec des dissociations complexes du pH sérique, de la cétose et du trou anionique. Lorsque le β-hydrobutyrate est plus important que l'acétoacétate, un test au nitroprussiate (Acetest®) peut être négatif. L'inanition et l'altération de la glycogenèse entraînent l'hypoglycémie, mais le taux de glycémie est plus souvent normal ou modérément élevé. Une diminution de l'excrétion rénale d'urate entraîne une hyperuricémie. Le taux d'insuline sérique est souvent bas, et les taux d'hormone de croissance, d'adrénaline, de glucagon et de cortisol sériques sont élevés, mais l'intolérance au glucose disparaît généralement sans insuline et n'est plus détectable lorsque le patient se rétablit. L'éthanol est rarement décelable dans le sang. La répétition des crises d'acidocétose alcoolique est fréquente.

La cause de la cétose est une augmentation de la lipolyse et une perturbation de l'oxydation des acides gras. La privation de nourriture est un facteur majeur et on ne connaît pas le rôle exact de l'éthanol en soi (les coupes de foie sain de rat mises à incuber avec de l'éthanol ne présentent pas d'augmentation de la cétogenèse, contrairement à des coupes de foie de rats nourris à l'éthanol [651]). Le traitement commence par une recherche des maladies concomitantes graves. La cétose répond habituellement très vite à une injection intraveineuse de glucose (administré avec de la thiamine). L'insuline est inutile, sauf lorsque le patient est diabétique ; l'acidocétose alcoolique ne peut dans ce cas pas être distinguée de l'acidocétose diabétique, c'est pourquoi l'on administre alors de l'insuline [649]. Le bicarbonate de sodium est lui aussi rarement nécessaire, mais la déshydratation et la déplétion potassique nécessitent l'administration de sels de sodium et de potassium (y compris de phosphate de potassium). L'hypocalcémie excessive liée à une hypoalbuminémie peut refléter une hypomagnésémie, qui peut être corrigée par l'administration de sulfate de magnésium.

## Perturbations électrolytiques

Alors que des quantités aiguës d'éthanol ont un effet diurétique, l'ingestion chronique d'éthanol provoque une rétention de sel et d'eau et une augmentation du volume extracellulaire. La déplétion de calcium, de magnésium et de phosphate peut entraîner des symptômes neurologiques. Une forte consommation d'éthanol est associée à une hyperuricémie et à des attaques de goutte [652].

## Infection

Il y a plus de 200 ans, Benjamin Rush notait la fragilité des alcooliques aux infections, et notamment la pneumonie, la tuberculose et la fièvre jaune [653].

Les alcooliques présentent une vacuolisation des leucocytes et une granulocytopénie, une diminution de la migration des leucocytes, une suppression du système interféron et une réduction de l'immunité humorale et à médiation cellulaire [653,654]. La cirrhose, par des mécanismes encore inconnus, prédispose davantage à l'infection [655]. Au Centre hospitalier de Harlem, 29 % des adultes souffrant de méningite à pneumocoque étaient alcooliques [656], comme l'étaient cinq des huit patients admis pour une méningite non traumatique à Gram négatif au Centre médical de Detroit [657]. Une sensibilité similaire à la tuberculose conduit à la méningite, au tuberculome et à la maladie de Pott, et le traitement est difficile lorsque l'alcoolisme n'est pas pris en charge de manière simultanée [658]. La méningite infectieuse doit toujours être considérée de pair avec les crises convulsives et une altération de l'activité mentale chez les alcooliques, même lorsque le tableau clinique semble pouvoir être expliqué dans sa totalité par une intoxication, un sevrage, un déficit en thiamine, une encéphalopathie hépatique ou une hypoglycémie. Les alcooliques présentent un risque spécifique de septicémie secondaire à une infection des tissus mous et de péritonite bactérienne spontanée. L'endocardite, particulièrement prévalente chez les patients cirrhotiques, implique plus probablement la valve aortique, ce qui augmente le risque d'emboles cérébraux, d'abcès cérébral et d'anévrisme septique. La bactériémie et l'endocardite causée par *Bartonella quintana* (responsable de la fièvre des tranchées pendant la Première Guerre mondiale) touchent les sans-abri alcooliques des centres-villes [659], et une épidémie de diphtérie s'est déclarée parmi la population des sans-abri alcooliques de Seattle [660]. On ne sait pas encore réellement si les alcooliques présentent un risque particulier de sida ou de troubles précoces du SNC lors d'une contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [661-663].

## Effets pulmonaires

Pour des raisons encore inconnues, des études épidémiologiques réalisées en Finlande, en Italie et aux Pays-Bas ont montré que la courbe de la relation liant la consommation d'éthanol à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) était en forme de U. C'est-à-dire qu'après un ajustement pour la consommation de tabac, les buveurs légers sont protégés de la MPOC par rapport aux abstinents, tandis que les gros consommateurs présentent un risque élevé [664].

## Effets gastro-intestinaux

L'éthanol entraîne l'œsophagite, le spasme œsophagien, la déchirure de Mallory-Weiss, la gastrite aiguë et chronique, l'ulcère peptique, la diarrhée alcoolique et la pancréatite aiguë et chronique. L'abus chronique d'éthanol favorise la colonisation de l'estomac par *H. pylori* [665]. La mauvaise absorption de l'acide folique, du fer et des vitamines, y compris la pyridoxine et la cobalamine, aggrave l'insuffisance alimentaire et entraîne divers symptômes neurologiques.

## Cancer

Les alcooliques présentent un risque accru de cancer de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage [666]. L'éthanol ne provoque pas de cancer chez les animaux en conditions expérimentales, mais pourrait agir comme un co-carcinogène avec le tabac chez l'être humain [667]. Chez les alcooliques, l'hépatome a un lien rapproché avec la cirrhose. Une association suggestive a été découverte entre le cancer du gros intestin et le cancer du sein. Il semble n'exister aucune association avec le cancer de l'estomac, du pancréas, des poumons, de la vessie, de la prostate ou des ovaires ni avec le mélanome malin [668].

Parmi les mécanismes possibles par lesquels l'éthanol pourrait augmenter le risque de cancer se trouve la production d'acétaldéhyde et de radicaux libres, qui ralentissent les mécanismes de réparation de l'ADN et piègent le glutathion. Les carences nutritionnelles (y compris de vitamine A, de folate, de pyridoxine, de zinc et de sélénium) et le déficit du système immunitaire pourraient contri-

buer [669]. La consommation d'éthanol accompagnée d'un faible apport en folate augmentait le risque de cancer du sein dans une étude prospective pratiquée chez des femmes préménopausées [670]. Les mécanismes suggérés pour le risque de cancer mammaire incluent également la stimulation induite par l'éthanol des facteurs de croissance proches de l'insuline et de l'œstrogène [671,672].

## Trauma

Le trauma peut être un indicateur précoce de l'abus d'éthanol [673,674], et l'intoxication à l'éthanol provoque plus facilement des blessures graves en cas d'accident [675,676]. Plus de la moitié des décès lors d'un accident de la route impliquent un conducteur ou un piéton ivre (voir le tableau 12.1) [677] et, aux États-Unis, plus d'un quart de ces accidents impliquaient des conducteurs qui avaient déjà fait l'objet d'une arrestation pour conduite sous l'emprise de l'alcool [678]. Environ 40 % des Américains seront impliqués dans un accident d'automobile lié à l'éthanol pendant leur vie [679]. L'éthanol contribue également en grande partie aux accidents d'avion et de bateau, aux chutes, aux noyades et aux incendies [680-682]. Dans un tiers des cas de suicide, les victimes ont consommé de l'alcool et chez les alcooliques, le taux de suicide est compris entre 8 % et 21 % [683]. L'éthanol est aussi un important facteur de contribution aux agressions et aux homicides [679]. Dans un rapport, la moitié des assassins ou leurs victimes étaient en train de boire au moment du crime [684].

Les alcooliques saignent facilement. La thrombocytopénie est un effet direct de l'éthanol et une conséquence de la cirrhose avec hypersplénisme [538]. La maladie hépatique modifie également les facteurs de coagulation, et, en conditions expérimentales, l'éthanol augmente la perméabilité de la barrière hématoencéphalique autour des zones de trauma cérébral [685,686]. Chez le rat atteint d'un traumatisme de la moelle épinière, l'éthanol a amplifié la libération d'acides gras libres et d'acides aminés excitateurs ainsi que la diminution du taux de magnésium dans les tissus ; la mortalité et les séquelles neurologiques étaient plus élevées chez les rats traités à l'éthanol que chez les contrôles [687]. La régulation à la hausse des récepteurs au NMDA chez les alcooliques chroniques augmente le risque de lésions excitotoxiques [688]. Une observation attentive est indispensable même après un léger trauma crânien chez les patients intoxiqués ; l'altération de l'activité mentale ne doit pas être ignorée et confondue avec un état d'ébriété.

Les effets osseux des traumas liés à l'éthanol sont intéressants. Une consommation légère à modérée d'éthanol augmente la densité osseuse mais l'abus chronique d'éthanol est un facteur de risque d'ostéoporose [689]. L'éthanol a des effets directs et indirects sur les cellules osseuses, en agissant via les hormones gonadiques et de régulation des minéraux et la sécrétion de cytokines (voir plus haut) [690,691].

## Paralysies à la pression des nerfs périphériques

Les paralysies des nerfs radial et péronier sont fréquentes chez les alcooliques. Une polyneuropathie sous-jacente augmente la vulnérabilité des nerfs périphériques aux lésions compressives et les sujets intoxiqués ont tendance à s'endormir profondément dans des endroits et des positions inhabituels. La récupération prend plusieurs jours ou semaines ; le port d'une attelle pendant cette période permet d'éviter les contractures.

## Myélinolyse centropontine

La MCP est une maladie sous-diagnostiquée caractérisée par la formation de lésions de démyélinisation dans la portion centrale de la base de la protubérance annulaire (*basis pontis*). Elle ne se limite pas aux alcooliques et peut être asymptomatique. Sur les quatre cas originaux d'autopsie, trois étaient des alcooliques chroniques dénutris et déshydratés [692]. Deux d'entre eux ont été atteints d'une paralysie pseudo-bulbaire et d'une quadriplégie pendant plusieurs jours et sont décédés 2 à 4 semaines plus tard. Une plaque de démyélinisation isolée et symétrique occupait la majeure partie de la base de la Protubérance, touchant toutes les fibres mais épargnant l'ensemble des axones, neurones et vaisseaux à l'exception des plus centraux. Le troisième

patient présentait des lésions similaires mais de taille inférieure sans en avoir les symptômes apparents. La MCP est observée chez environ 0,25 % des adultes autopsiés. Lorsque les lésions sont graves, elles s'étendent au tegmentum pontique et provoquent des pertes sensorielles, des mouvements oculaires anormaux et le coma. Sur le plan histologique, des lésions identiques peuvent également survenir dans le mésencéphale, le cervelet, le diencéphale et le cerveau, ce qui a conduit certains cliniciens à privilégier le terme de « syndrome de démyélinisation osmotique » [693-696]. Un patient alcoolique atteint de myélinolyse extrapontique souffrait de parkinsonisme et de dystonie [697].

La MCP touche plus souvent les patients présentant des états invalidants tels que la maladie hépatique, des brûlures, une amyloïdose, un trauma cérébral, un diabète, une transplantation rénale, une tumeur cérébrale et une leucémie. Elle peut coexister avec la pellagre et le syndrome de Wernicke-Korsakoff [698] et se produit chez les enfants. L'IRM a permis d'augmenter la précision diagnostique [700], pourtant la MCP est toujours identifiée plus souvent lors de l'autopsie que lorsque le patient est encore en vie, en particulier quand la maladie sous-jacente provoque également des signes et des symptômes neurologiques. Le rehaussement au gadolinium se produit tôt, mais les observations faites par IRM peuvent être décalées de plusieurs jours voire plusieurs semaines par rapport aux observations cliniques de la MCP [693]. Les signes cliniques et les anomalies à l'IRM s'améliorent ensuite conjointement [701].

Bien que des cas soient survenus en association avec une hypoglycémie [702] ou sans aucune perturbation électrolytique [702], la plupart des cas de MCP sont la conséquence d'une correction trop importante d'une hyponatrémie, correction à laquelle la base de la protubérance annulaire est particulièrement sensible en raison de son unique « structure anatomique en grille » [693]. On ne sait pas encore laquelle, de la vitesse de la correction ou de la surcorrection de l'hyponatrémie, est la plus dangereuse ; les études chez l'animal indiquent que la correction rapide d'une hyponatrémie est particulièrement dangereuse [704,705]. Dans tous les cas, la MCP est bien souvent une maladie iatrogène qui peut être évitée.

Lorsque la MCP est déclarée, il n'existe aucun traitement spécifique, bien que les signes neurologiques puissent parfois s'améliorer avec un traitement symptomatique [706]. La prévention implique de traiter l'hyponatrémie de façon à ce que le taux sérique de sodium ne dépasse pas 130 mEq/l ; de limiter l'apport d'eau libre et de titrer de petites quantités de solution saline hypertonique afin que le taux sérique de sodium augmente à une vitesse n'excédant pas 0,55 mEq/l par heure ou 12 mEq/l par jour [8,707-710].

## Effets de l'éthanol de cause incertaine

### Myopathie

La myopathie alcoolique a été identifiée pour la première fois comme une myoglobinurie récurrente et parfois fatale [711]. Des rapports ultérieurs ont décrit une faiblesse chronique progressive, et aujourd'hui, la myopathie alcoolique est classée, cliniquement et pathologiquement, selon qu'elle est infraclinique, chronique ou aiguë [712-715]. La variété infraclinique consiste en une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) sérique et des anomalies électromyograhiques, parfois avec des crampes intermittentes, une faiblesse ou des urines foncées. Il est possible que le lactate sanguin n'augmente pas après un effort ischémique, indiquant une anomalie de la phosphorylase musculaire. La myopathie infraclinique est fréquente ; des anomalies électromyographiques sont observées chez la majorité des alcooliques chroniques et les changements histologiques – vacuolisation et dégénérescence des fibres, macrophages et augmentation de la graisse interstitielle – surviennent chez près de la moitié d'entre eux.

La myopathie chronique provoque une faiblesse proximale progressive, une sensibilité musculaire et des altérations pathologiques plus nettes. Une rhabdomyolyse, souvent liée à l'effort, entraîne une faiblesse et des douleurs musculaires sévères et soudaines, qui s'ajoutent parfois à une faiblesse chronique

au cours d'un épisode de forte consommation. Seul un membre ou groupe musculaire peut être touché et le visage ainsi que le pharynx sont parfois impliqués [716]. La sensibilité et la tuméfaction suggèrent une thrombophlébite. La myoglubinurie provoque un arrêt de la fonction rénale, et la libération de potassium et l'hyperkaliémie prédisposent à une arythmie cardiaque fatale. Le diagnostic de myoglobinurie alcoolique est en général facile ; chez les patients myopathes qui nient leur forte consommation d'éthanol, on recommande de procéder à un test de provocation à l'éthanol pour produire une myalgie [717]. Il faut également garder à l'esprit que la faiblesse proximale peut avoir d'autres causes chez les alcooliques, notamment l'hypokaliémie consécutive à une diarrhée [718], le pseudo-syndrome de Cushing [639] et la polyneuropathie atypique.

Que la myopathie alcoolique soit infraclinique, chronique ou aiguë, elle s'améliore avec l'abstinence [719]. Bien que les sujets soient souvent dénutris, la toxicité de l'éthanol est probablement plus importante que les carences nutritionnelles [720]. Sur 50 hommes alcooliques, 23 présentaient des éléments histologiques probants de myopathie, qui avait une meilleure corrélation avec la quantité d'éthanol absorbée qu'avec l'alimentation ; la myopathie ne s'est déclarée que chez les sujets qui avaient consommé l'équivalent d'au moins 350 ml de whisky tous les jours pendant de nombreuses années [721]. Les volontaires non alcooliques consommant de l'éthanol tout en ayant un régime alimentaire approprié ont développé, à la microscopie électronique, un œdème intracellulaire, une accumulation de lipides et d'électron et des anomalies des mitochondries et du réticulum sarcoplasmique [722]. Le rapport entre ces modifications structurales et les effets aigus réversibles de l'éthanol sur la fonction musculaire n'a pas été découvert [723]. Par exemple, l'éthanol et l'acétaldéhyde inhibe la pompe sodium-potassium ATPase, l'oxydation des acides gras des mitochondries et la liaison du calcium à la troponine [724]. Chez les alcooliques, les résultats de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire concordent avec l'altération de la glycolyse et, chez les alcooliques, la production de lactate et de pyruvate lors d'une rhabdomyolyse diminue [725]. Dans la myopathie alcoolique chronique, les fibres de type II sont touchées de façon sélective et le sélénium, l'α-tocophérol et la carnitine plasmatiques diminuent, ce qui correspond bien à l'existence de dommages oxydatifs [726,727].

Deux frères ont été atteints d'une rhabdomyolyse récurrente héréditaire ; leurs symptômes – des douleurs musculaires et une myoglobinurie – étaient provoqués par un exercice intense ou l'ingestion d'éthanol. La biopsie musculaire a révélé des fibres rouges déchiquetées avec des mitochondries anormales, et l'amplification en chaîne par polymérase a permis de détecter des délétions de l'ADN mitochondrial. Chez ces patients, la sensibilité à l'éthanol pourrait être liée à une altération de l'oxydation du NADH (généré par l'ADH) secondaire à une transduction défectueuse de l'énergie des mitochondries [728].

## Cardiomyopathie

L'éthanol attaque également le muscle cardiaque et la cardiomyopathie alcoolique, un état de faible débit cardiaque facilement différentiable de la cardiopathie du béri-béri, est peut-être « la cause majeure de cardiomyopathie [...] dans le monde occidental » [723]. Près de 90 % des autopsies d'alcooliques chroniques révèlent une cardiomégalie avec une hypertrophie des fibres, une fibrose, une accumulation de lipides et de glycogène, une dilatation des mitochondries et une nécrose [727,729]. L'insuffisance cardiaque congestive, les emboles pulmonaires, les troubles de la conduction et les arythmies sont fréquents ; les cardiopathies sont responsables d'un maximum de 15 % des décès chez les alcooliques. Chez les patients symptomatiques, la mortalité est de 80 % dans les 3 ans sauf lorsque le patient devient abstinent [730, 731].

L'arythmie auriculaire et ventriculaire consécutive à une forte consommation aiguë d'éthanol, appelée « *holiday heart* » par les Anglo-Saxons, peut entraîner une mort subite chez les alcooliques [732]. On est moins sûr en revanche que la consommation modérée

d'éthanol par des sujets par ailleurs sains puisse être à l'origine d'une arythmie cardiaque, de même que de la contribution du tabac [733]. Une insuffisance cardiaque congestive aiguë et une arythmie ont accompagné une myoglobinurie après une forte consommation d'alcool [734] et, chez des volontaires sains, l'ingestion aiguë d'éthanol provoque la dépression myocardique [735].

Pour terminer sur une note plus légère, une étude de cohorte de personnes âgées a trouvé que la consommation modérée d'éthanol *diminuait* le risque d'insuffisance cardiaque congestive et le bénéfice ne semblait pas être entièrement médié par la réduction du risque d'infarctus du myocarde [736].

## Maladie de Marchiafava-Bignami

Bien qu'une incidence à l'autopsie de 6 % pour la maladie de Marchiafava-Bignami ait été alléguée, celle-ci est probablement beaucoup moins fréquente [737,738]. Elle est définie par ses plaques de démyélinisation caractéristiques dans le corps calleux ; on ne connaît pas totalement son spectre clinique. Associée spécifiquement à l'alcoolisme, la maladie de Marchiafava-Bignami a été décrite pour la première fois chez des hommes italiens dépendant du vin rouge [739] mais a depuis été signalée dans d'autres pays, chez des buveurs de bière ou de whisky [740]. De rares cas ont été observés chez des personnes non alcooliques [741,742]. Les symptômes inauguraux sont généralement de nature mentale et incluent une manie psychotique, une dépression, une paranoïa et une démence. Les crises convulsives motrices majeures sont fréquentes et le patient peut présenter une hémiparésie fluctuante, une aphasie, une rigidité, des mouvements anormaux, une dysarthrie et une astasie-abasie. Un syndrome de déconnexion calleuse a parfois été décrit [740,743,744]. Un rapport mentionnait un patient atteint du syndrome de Balint [745]. La maladie évolue généralement en quelques mois vers le coma ou le décès, bien que parfois l'évolution se fasse de façon aiguë en quelques jours, ou chronique sur plusieurs années. L'état d'un patient souffrant d'apraxie, de réflexes de préhension et d'ataxie de la démarche s'est amélioré spontanément ; l'autopsie pratiquée lors de son décès, 3 ans plus tard, d'une insuffisance hépatique a révélé une maladie de Marchiafava-Bignami [746]. Dans certains cas, le rétablissement clinique est total, dans d'autres, le patient conserve des séquelles de déficit cognitif [747,748]. Les lésions calleuses peuvent être décelées à l'IRM, et chez les patients bénéficiant d'un rétablissement clinique, les anomalies constatées à la TDM et à l'IRM régressent [749-755].

Les changements histologiques ressemblent à ceux de la MCP mais sont situés, avec une démarcation très nette, dans la zone médiane du corps calleux, dont ils épargnent les bords dorsal et ventral, et s'étendent en position rostrocaudale. Les lésions graves peuvent être nécrotiques ou hémorragiques [756]. Les commissures antérieures et postérieures ainsi que la substance blanche sous-corticale, le centre semi-ovale, les ganglions de la base et les pédoncules cérébelleux moyens (mais pas la base de la Protubérance) peuvent également être touchés, avec une symétrie étonnante [757]. La capsule interne est généralement épargnée. Dans près de la moitié des cas, il existe des lésions corticales qui correspondent à la « sclérose laminaire de Morel » [737,757]. Ces lésions, que l'on croyait responsables de la démence chez les alcooliques, consistent en une perte neuronale et une gliose dans la troisième couche corticale des convexités frontales et pariétales. Elles sont parfois observées en l'absence de lésions calleuses [758]. Bien que les similarités histologiques entre la MCP et la maladie de Marchiafava-Bignami suggèrent l'existence de mécanismes communs, il est rare que ces deux pathologies se produisent en concomitance [759].

On ne connaît pas la cause de la maladie de Marchiafava-Bignami et il n'y a aucune explication pour de symptômes d'une telle gravité avec des lésions si réduites. Une pathologie du même type peut être créée en conditions expérimentales au moyen du cyanure, en endommageant l'oligodendroglie semblerait-il [760], mais il est peu probable qu'un lien existe entre une toxicité de cette nature et l'éthanol ou la malnutrition.

## Myélopathie alcoolique

Un rapport publié en 1984 décrivait le cas de cinq alcooliques ayant une alimentation correcte sans anastomose portacavale antérieure qui ont été victimes de paresthésies des pieds puis de paraparésie spastique progressive. On a dit que les investigations, qui ne sont pas décrites en détail dans le rapport, ont exclu un déficit en cobalamine ou en une autre vitamine, une compression de la moelle osseuse et une sclérose en plaques. Avec l'abstinence, les symptômes ont cessé de progresser mais ne se sont pas améliorés [760a]. Le fait qu'aucun autre rapport similaire n'ait été rédigé par la suite rend cette « myélopathie alcoolique » douteuse.

## Troubles du contrôle moteur

Les trémulations de l'alcoolisme chronique, qui diffèrent des trémulations du sevrage de l'éthanol, ressemblent à des trémulations majeures avec un pic dominant de 4 à 7 Hz et un pic d'amplitude inférieure à 9,5 Hz et ont un déclenchement postural. Les antécédents familiaux sont souvent négatifs et les trémulations sont rarement graves. Le propanolol a de meilleures chances de diminuer les trémulations de l'alcoolisme chronique que les trémulations majeures [760b,760c].

Bien que le parkinsonisme soit parfois observé pendant le sevrage (voir plus haut), la consommation de quantités modérées d'éthanol n'augmente pas le risque de maladie de Parkinson. Certaines des études ont remarqué que les buveurs de bière présentaient un risque moindre de maladie de Parkinson, mais pas les buveurs de vin ni d'alcools forts, ce qui indique que l'effet était peut-être lié à d'autres composants de la bière que l'éthanol [760d].

La myoclonie-dystonie, un trouble autosomique dominant, est souvent associée à l'alcoolisme. La raison en est probablement que l'éthanol a tendance à diminuer les symptômes du trouble [760e].

Les alcooliques sont enclins aux mouvements périodiques des membres pendant le sommeil [760f]. Un rapport de cas décrit une dyskinésie paroxystique non kinésiogène déclenchée par l'éthanol chez un patient souffrant d'une atteinte ischémique du pallidum [760g].

## Coronaropathie

Bien que des corrections pour les éventuels facteurs confondants n'aient pas été systématiquement apportées aux études [761,762], il apparaît que des quantités légères à modérées d'éthanol diminuent très probablement le risque de coronaropathie et d'infarctus du myocarde [763-770]. On estime en fait que la morbimortalité imputable aux coronaropathies est de 40 % à 60 % moins élevée chez les buveurs modérés que chez les abstinents [771], et que l'abstinence de l'ensemble de la population des États-Unis entraînerait 80 000 décès par coronaropathie par an [772]. Le « paradoxe français » désigne le phénomène selon lequel, en dépit d'un niveau élevé de facteurs de risque comme le cholestérol, le diabète, l'hypertension et la consommation enthousiaste de graisse saturée, les hommes français ont le taux de mortalité par maladie cardiovasculaire le plus bas de tous les pays occidentaux industrialisés (36 % plus bas qu'aux États-Unis) ; la réduction du risque est corrélée à la consommation d'éthanol (en moyenne 48 g par jour), en particulier de vin [773]. Une telle diminution du risque est bien sûr contre-balancée par la mortalité associée à l'alcoolisme, y compris une augmentation du risque de coronaropathie chez les alcooliques. Néanmoins, des études prospectives démontrent que la consommation modérée de bière, de spiritueux ou de vin protège contre les coronaropathies [774-776], qu'en cas d'infarctus du myocarde, les buveurs modérés ont un taux de mortalité inférieur [777], et quel que soit le niveau de consommation, les buveurs de vin ont un moindre risque de coronaropathie et de décès toutes causes confondues par rapport aux buveurs de bière et de spiritueux [775].

## Accident vasculaire cérébral

### Épidémiologie

Chez les gros buveurs, la coronaropathie comporte un risque indirect d'AVC cardioembolique secondaire à une hypokinésie de la paroi cardiaque ou à une arythmie. Le thromboembolisme est également une caractéristique typique de la cardiomyopathie alcoolique, avec ou sans arythmie [778,779].

Il semble de plus que, selon la dose absorbée, l'éthanol augmente ou diminue le risque d'AVC indépendamment de ses effets sur le cœur.

Des investigateurs finlandais ont décrit une association entre l'ingestion récente d'une forte quantité d'éthanol et l'AVC occlusif et hémorragique [780-784]. Ces études étaient rétrospectives et contrôlées par des données de prévalence en population ; d'autres analyses conçues sur le même mode ne sont pas parvenues à déceler une telle association [785] ou ne l'ont découverte que pour l'hémorragie intracérébrale [786]. Des investigateurs de Chicago ont rapporté que l'association entre une intoxication à l'éthanol et un AVC disparaissait lorsqu'une correction était apportée pour la consommation de tabac [787,788]. Dans une étude plus récente, les mêmes investigateurs finlandais ont découvert que parmi les jeunes adultes, le nombre d'AVC ischémiques pendant le week-end et les vacances était plus important que ce à quoi ils s'attendaient, mais aussi que l'association était plus nette pour les jeunes femmes que pour les jeunes hommes, indiquant l'existence de facteurs déclencheurs autres que l'éthanol [789].

De nombreuses études cas-témoin et de cohorte ont été réalisées sur le lien entre l'AVC et l'utilisation chronique d'éthanol [790-808]. Ces études visaient différents critères (par exemple : AVC, AVC occlusif, AVC hémorragique ou mortalité par AVC), et avaient sélectionné différentes quantités et durées de la consommation d'éthanol, corrections pour les autres facteurs de risque (par exemple : hypertension et tabac), origines ethniques, catégories socioéconomiques et choix des contrôles. Les buveurs sont surreprésentés parmi les contrôles hospitalisés, ce qui donne l'impression que l'éthanol joue un rôle protecteur contre les AVC ; ils sont sous-représentés parmi les contrôles non hospitalisés identifiés par questionnaire, donnant l'impression que l'éthanol est un facteur de risque pour l'AVC [809].

Parmi les études de cohorte, l'étude yougoslave sur les maladies cardiovasculaires a découvert une augmentation de la mortalité par AVC chez les buveurs et, bien que l'association fût particulièrement importante pour les hypertendus, elle persistait même après un ajustement pour la pression artérielle [810]. Un risque réduit a été trouvé chez les buveurs légers. Dans l'étude Honolulu Heart Study, les gros consommateurs d'alcool présentaient un risque accru d'AVC hémorragique indépendamment des autres facteurs de risque, y compris l'hypertension et le tabac [811-813]. Il n'y avait pas de risque comparable d'AVC occlusif. L'étude Framingham décrit une incidence des AVC inférieure à celle qui était attendue par les buveurs « modérés » et un taux d'AVC plus élevé chez les buveurs légers et les personnes ne consommant pas d'alcool [814]. L'étude Nurses' Health, ajustée pour le tabac et l'hypertension, a trouvé une association inverse entre une consommation légère d'alcool et l'AVC occlusif, et un risque accru lorsque la consommation augmentait ; une consommation forte ou légère entraînait une augmentation du risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne [815]. Dans le registre lausannois des AVC, la sévérité de la sténose de l'artère carotide interne était inversement corrélée à une consommation « légère à modérée » d'alcool ; l'évaluation d'une forte consommation n'a pu se faire en raison du nombre insuffisant de patients [816]. L'étude japonaise Hisayama n'a trouvé aucune association indépendante entre l'éthanol et l'AVC occlusif ou hémorragique [817]. Une étude de médecins japonais a découvert une association positive entre la mortalité par AVC et l'éthanol [818]. D'autres investigateurs japonais ont décrit qu'il existait un risque variable d'AVC hémorragique ou occlusif chez les buveurs – par exemple, une association indépendante entre l'éthanol et l'AVC hémorragique mais pas occlusif [819], aucune association entre l'éthanol et l'AVC occlusif [820] et une relation « en forme de J » entre la consommation d'éthanol et l'AVC occlusif, les personnes buvant moins de 42 g par jour ayant un risque plus faible et les gros consommateurs présentant un risque plus élevé que les personnes n'ayant jamais bu d'alcool [821].

En 1989, une analyse de 62 études épidémiologiques examinant le lien entre AVC et consommation « modérée » d'éthanol (moins

de deux verres, ou 30 ml d'éthanol, par jour) a conclu que l'origine ethnique a un rôle décisif [822]. Chez les Blancs, des quantités modérées d'éthanol protègent contre le risque d'AVC ischémique mais des doses plus élevées augmentent ce risque. Chez les Japonais, il existe une faible association entre l'éthanol et le risque d'AVC ischémique. Dans ces deux populations, toutes les doses d'éthanol augmentent le risque d'hémorragie intracérébrale et sous-arachnoïdienne. Certaines études ont suggéré que le risque d'AVC hémorragique déclinerait avec l'abstinence. Les preuves étaient insuffisantes pour établir une association entre l'AVC et une récente intoxication en elle-même.

Au cours de la précédente décennie, des études épidémiologiques sur l'éthanol et l'AVC ont continué à donner des résultats conflictuels. Une étude cas-témoin australienne a découvert que de faibles doses d'éthanol (< 20 g par jour) avaient un effet protecteur contre « tous les AVC, tous les AVC ischémiques et l'hémorragie intracérébrale primaire » [823]. Une étude cas-témoin britannique a découvert que l'effet protecteur d'une consommation « légère à modérée » par rapport à l'absence de consommation d'alcool disparaissait lorsqu'une correction pour l'obésité et l'exercice était apportée [824]. Une étude cas-témoin italienne a montré que le risque d'AVC induit par l'éthanol était « pratiquement perdu » après une correction pour les AVC antérieurs, l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie et l'obésité [825]. Une étude danoise a trouvé qu'une consommation modérée de vin réduisait la probabilité d'un AVC, qu'une consommation modérée de « spiritueux » augmentait cette probabilité et qu'une consommation modérée de bière n'avait aucun effet dans l'un ou l'autre sens [826]. Dans une autre étude danoise, les sujets qui buvaient du vin avaient un risque moindre d'AVC (ischémique, hémorragique ou non spécifié) par rapport aux sujets qui ne buvaient jamais ou buvaient rarement du vin ; ceux qui consommaient du vin une fois par semaine présentaient un risque inférieur à ceux qui buvaient du vin une fois par jour ou une fois par mois. La consommation de bière ou d'alcools forts n'a eu aucun effet sur le risque d'AVC [827].

Selon une étude finlandaise, une forte consommation récente, contrairement à une forte consommation plus ancienne, augmente le risque d'AVC embolique chez les patients ayant une source de thrombus dans le cœur ou les gros vaisseaux cérébraux [828]. Une autre étude finlandaise a montré qu'il existait un risque accru d'AVC hémorragique chez les jeunes adultes ayant de fortes consommations d'alcool occasionnelles [829]. D'autres investigateurs ont trouvé qu'une forte consommation d'éthanol était un facteur de risque d'hémorragie intracérébrale [830] ou sous-arachnoïdienne, ou des deux [833].

L'étude américaine Northern Manhattan Stroke Study comparait 677 patients ayant fait un AVC ischémique à 1139 contrôles. L'absorption « modérée » d'éthanol (deux verres par jour) avait un effet protecteur (rapport de cotes : 0,51). L'effet d'une consommation de deux à cinq verres quotidiens n'a pas pu être établi. Une consommation supérieure à cinq verres par jour augmentait le risque et, à sept verres par jour, le rapport de cotes était de 2,96. Les bénéfices et les risques étaient les mêmes pour les sujets plus jeunes et plus âgés, pour les hommes et les femmes, les Blancs, les Noirs et les Hispaniques, ainsi que pour la consommation de vin, de bière et de spiritueux [834].

Dans l'étude américaine Physicians Health Study, 22 071 médecins hommes en bonne santé âgés de 40 à 84 ans ont été suivis prospectivement pendant 12 années pendant lesquelles 679 AVC ont été signalés. Quasiment tous les participants étaient des buveurs légers à modérés et le risque d'AVC ischémique était significativement réduit chez ceux qui buvaient plus d'un verre par semaine par rapport à ceux qui buvaient moins. La réduction du risque était la même pour ceux qui buvaient un verre par semaine que pour ceux qui buvaient un verre ou plus par jour [835].

L'étude Framingham a observé qu'une consommation légère à modérée avait un effet protecteur sur l'AVC ischémique [836]. Dans cette étude, les taux d'incidence des AVC étaient plus élevés chez ceux parmi les anciens buveurs qui buvaient le plus, et ce risque existait pour les hommes mais pas pour les femmes. L'éthanol diminuait le risque d'AVC

ischémique chez des sujets âgés de 60 à 69 ans mais pas chez les sujets plus jeunes ou plus âgés, et seul le vin, pas la bière ni les spiritueux, était protecteur (aucune donnée ne concernait la différence entre vin rouge et vin blanc). Dans cette étude, les anciens buveurs étaient plus âgés, ils fumaient plus que ceux qui n'avaient jamais bu et étaient plus susceptibles de souffrir d'une cardiopathie et d'hypertension. La signification d'un risque spécial chez les anciens buveurs est donc incertaine [837].

En 2003, une méta-analyse a été réalisée sur l'association entre la consommation d'éthanol et l'AVC dans 19 études de cohorte [796,811,815,818,821,836,838-850] et 16 études cas-témoins [788,795,798,804, 809,823-825,830,834,851-856] sur une période de deux décennies [856a]. Les 35 études ont été sélectionnées sur un total de 122 rapports. Pour qu'une étude puisse être incluse, il devait s'agir d'une étude cas-témoin ou de cohorte dans laquelle le critère visé était un AVC, un AVC ischémique ou un AVC hémorragique. Le risque relatif ou les cotes relatives et leur variance d'AVC associé à l'éthanol devaient être mentionnés, la consommation d'éthanol devait être quantifiée et les abstinents devaient être utilisés comme groupe de référence. Toutes les études devaient être contrôlées pour d'importants facteurs de risque tels que l'hypertension ou la consommation de tabac. Les résultats de cette méta-analyse ont révélé que, par comparaison avec l'abstention, la consommation de moins de 12 g par jour d'éthanol était associée à une réduction du risque d'AVC (risque relatif : 0,80) ; une consommation de 12 à 24 g était associée à une réduction du risque d'AVC ischémique (risque relatif : 0,72). La consommation de plus de 60 g par jour était associée à une augmentation du risque d'AVC (risque relatif : 1,64), d'AVC ischémique (risque relatif : 1,69) et d'AVC hémorragique (risque relatif : 2,18). Une consommation légère à modérée d'éthanol n'a pas réduit le risque d'AVC hémorragique. Ainsi, comme ce fut également le cas avec une méta-analyse similaire réalisée 14 années auparavant [822], une association en forme de J a été identifiée entre la consommation d'éthanol et le risque relatif d'AVC et d'AVC ischémique et une association linéaire a été établie entre la consommation d'éthanol et le risque relatif d'AVC hémorragique.

L'angiographie et l'écho-Doppler duplex révèlent une association positive entre une forte consommation d'éthanol et l'athérosclérose carotidienne ; une faible consommation d'éthanol, en revanche, avait des effets bénéfiques [857-859]. Bien que des rapports décrivent qu'une consommation modérée ne diminue par le risque d'artériosclérose des petites artères intracérébrales [860,861], une étude réalisée au moyen de la TDM a découvert qu'un à cinq verres par jour diminuaient le risque de leucoaraïose chez les patients victimes d'un AVC, tandis qu'une consommation supérieure en augmentait le risque [862]. L'étude japonaise Hisayama a observé que l'éthanol était un facteur de risque de « démence vasculaire » indépendant [863].

Dans l'étude américaine Cardiovascular Health Study, le cerveau de 3660 adultes âgés de 65 ans et plus, et ne présentant aucun antécédent de maladie cérébrovasculaire, a été examiné à l'IRM. Une relation en U a été découverte entre la consommation d'éthanol et les anomalies de la substance blanche, avec un effet protecteur pour un à sept verres par semaine par rapport à l'abstention et une augmentation du risque après plus de 15 verres par semaine. L'effet protecteur contre l'infarctus réel perdurait au-delà de 15 verres par semaine, cependant, mais l'augmentation de la consommation élevait le risque d'hypertrophie ventriculaire et d'élargissement des sillons corticaux [864]. Des doses plus élevées semblent ainsi produire des effets compétitifs, avec des effets globaux incertains sur la fonction neurologique. Dans l'étude Framingham et l'étude National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study, la consommation modérée d'éthanol a amélioré les performances cognitives [865,866], et d'autres études ont établi une relation en forme de J entre la consommation d'éthanol et les performances cognitives [867-870]. Dans l'étude de Rotterdam, une consommation légère à modérée s'est avérée particulièrement efficace pour réduire le risque de « démence vasculaire » et l'effet n'était pas dépendant du type de boisson alcoolisée bu [871].

La plupart des études qui s'intéressent à la relation entre l'éthanol et le risque d'AVC ont basé la quantification de la consommation sur les déclarations des sujets étudiés, et des critiques ont été émises quant à la fiabilité de telles données. Une étude prospective finlandaise et lituanienne n'a pu établir aucune corrélation entre l'AVC et la consommation d'éthanol déclarée par les participants, mais a trouvé une corrélation entre l'AVC ischémique et la concentration sérique de γ-glutamyl transférase, considérée comme un marqueur biologique d'une forte consommation d'éthanol [872].

## Mécanismes de la protection et des risques

Comme pour la coronaropathie, plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'association qui existe entre la consommation d'alcool et les AVC [873]. L'ingestion aiguë et chronique d'éthanol provoque de l'hypertension [874-882], peut-être en augmentant l'activité adrénergique et en élevant les taux sanguins de cortisol, de rénine, d'aldostérone et de vasopressine [883]. Chez le rat, l'éthanol stimule la sécrétion d'hormone libérant la corticotrophine (CRH) et l'administration intracérébroventriculaire de CRH augmente la pression artérielle tout en stimulant l'activité sympathique. L'inhibition de la libération de CRH par la dexaméthasone atténue l'activation sympathique induite par le stress. Chez des sujets volontaires, l'éthanol a élevé la pression artérielle et la décharge sympathique, et cet effet était bloqué par la dexaméthasone, ce qui concorde avec la médiation par le SNC de l'hypertension induite par l'éthanol [884]. La diminution de la pression artérielle systolique pendant la première semaine qui suit un AVC est plus marquée chez les gros consommateurs que chez les buveurs légers ou les abstinents [885]. On estime qu'au-dessus de 30 g d'éthanol par jour, une augmentation de la consommation par incrément de 10 g par jour élève la pression artérielle systolique d'environ 1 à 2 mm Hg et la pression artérielle diastolique de 1 mm Hg [886]. Lorsque le patient devient abstinent, la pression artérielle retourne parfois à la normale [887].

L'éthanol diminue les taux sanguins de lipoprotéines de faible densité (LDL) et élève les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) [770,888-891]. La relation n'est cependant pas confirmée, car l'éthanol pourrait ne pas augmenter les taux sanguins de la sous-fraction $HDL_2$, plus protectrice [892-893]. Dans l'étude Northern Manhattan Stroke Study, l'association entre une consommation modérée d'éthanol et une diminution du risque d'AVC était indépendante du taux de cholestérol HDL [834]. Dans l'étude Framingham, parmi les hommes possédant l'allèle E2 de l'apolipoprotéine E, le taux de cholestérol LDL était plus bas chez les buveurs que chez les non-buveurs, tandis que chez les hommes qui portaient l'allèle E4, le cholestérol LDL était plus élevé chez les buveurs que chez les non buveurs [894].

Les taux de lipoprotéine Lp(a), qui sont corrélés à l'étendue de l'athérosclérose carotidienne, diminuent avec la consommation d'éthanol [895].

Selon plusieurs rapports, l'ingestion aiguë d'éthanol diminue l'activité fibrinolytique, augmente le taux de facteur VIII, augmente la réactivité plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP) et raccourcit la durée de saignement [896-900]. Dans d'autres études, cependant, une consommation modérée d'éthanol a augmenté les taux de prostacycline [901, 902], a diminué la fonction plaquettaire [903-910], a diminué les taux plasmatiques de fibrinogène [911], a stimulé la libération d'endothéline par les cellules endothéliales [912] et a augmenté les taux plasmatiques d'activateur du plasminogène tissulaire endogène [909,913]. L'éthanol augmente la déformabilité des érythrocytes et diminue leur agrégabilité [914]. Les alcooliques souffrant d'une maladie hépatique présentent une diminution des taux de facteurs de la coagulation, une fibrinolyse excessive et des anomalies plaquettaires [882,915]. Lors du sevrage de l'éthanol, une « thrombocytose réactionnelle » et une hyperagrégabilité plaquettaire sont observées [916,917]. Chez le rat, cette réaction a suivi le sevrage chez des individus recevant de l'éthanol pur ou du vin blanc mais pas chez les individus recevant du vin rouge, ce qui pourrait refléter un effet protec-

teur des tanins du vin rouge [918]. Cependant, dans un rapport contradictoire, le sevrage de l'éthanol était associé à une diminution de la réponse plaquettaire aux activateurs [919]. Chez l'être humain, le sevrage était associé à une augmentation de l'activité fibrinolytique à la suite d'une diminution des taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type tissulaire [920].

Pour beaucoup d'investigateurs, l'athérosclérose est une maladie inflammatoire, et une élévation des concentrations de protéine C réactive (CRP), un réactif de la phase aiguë, est associée à un risque de coronaropathie et d'AVC ischémique. En parallèle de la relation en forme de J existant entre la consommation d'éthanol et l'infarctus du myocarde ainsi que l'AVC ischémique, les personnes qui ne boivent pas et les gros buveurs ont des taux de CRP plus élevés que les buveurs modérés [921,921e].

Les produits terminaux de la glycation avancée (AGE) sont des protéines circulantes liées aux sucres. À leur tour, les AGE se lient aux protéines de faible densité et diminuent leur clairance du sang. Les AGE représentent ainsi un risque d'athérosclérose. Les rats diabétiques nourris à l'éthanol ont un taux réduit d'AGE ; un mécanisme proposé repose sur la liaison des AGE par le métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde [922].

Les premiers rapports indiquaient que l'intoxication aiguë à l'éthanol provoque une vasodilatation cérébrale [923,924] et le passage d'albumine à travers la barrière hématoencéphalique [925]. Une augmentation du débit sanguin cérébral a également été observée pendant le sevrage, bien que la déshydratation constatée lors de la « gueule de bois » puisse réduire la perfusion cérébrale [926]. La diminution du débit sanguin cérébral associée à une consommation chronique d'alcool a été imputée à une réduction du métabolisme cérébral [927]. L'hémoconcentration liée à l'éthanol peut également faire baisse le débit sanguin cérébral [781,882].

In vitro, l'éthanol peut être à l'origine d'une *constriction* des petits et des gros vaisseaux cérébraux et certains investigateurs ont observé une diminution du débit sanguin cérébral ainsi qu'une altération de l'autorégulation cérébrovasculaire pendant l'intoxication aiguë [928]. Chez le rat, de faibles bolus d'éthanol ont entraîné une vasodilatation cérébrale tandis que des doses plus fortes ont entraîné une vasoconstriction ; des perfusions d'éthanol ont produit une vasodilatation ou une vasoconstriction similaires, et lorsque la vitesse des perfusions était élevée, une rupture des vaisseaux est apparue à l'autopsie. Ces modifications étaient indépendantes de la pression artérielle [929]. Chez les rats vivants, la vasoconstriction des artérioles cérébrales induite par l'éthanol s'accompagnait d'un blocage de la vasodilatation produite par l'acétylcholine, l'histamine et l'ADP, mais pas de la vasodilatation produite par la nitroglycérine ni de la vasoconstriction produite par un analogue du thromboxane [930,931].

L'élévation de la concentration des ions magnésium relâche les spasmes des vaisseaux cérébraux induits par toutes les substances vasoactives/neurohumorales connues ainsi que par la phencyclidine, la cocaïne, le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) et l'éthanol. Dans des cultures de cellules de muscles lisses vasculaires canins, l'exposition à l'éthanol a provoqué une déplétion des ions magnésium intracellulaires [932]. Un tel effet pourrait exacerber le vasospasme cérébral induit par l'éthanol. Il pourrait également conduire à une augmentation du rapport des ions calcium aux ions magnésium, entraînant une surcharge en ions calcium intracellulaires et la mort des cellules [933]. Le seuil d'excitotoxicité du glutamate, qui joue un rôle majeur dans la mort neuronale ischémique, peut être abaissé dans l'infarctus cérébral associé à l'éthanol, particulièrement du type de ceux dont sont victimes les personnes abusant de l'éthanol et dont les récepteurs glutamatergiques sont régulés à la hausse [934]. Le prétraitement des animaux avec des ions magnésium a permis d'éviter les AVC induits par l'éthanol [932].

En considération des études suggérant le fait que le vin – en particulier le vin rouge – aurait un bénéfice spécial dans l'ischémie myocardique et cérébrale, des investigateurs ont essayé d'identifier les composants impliqués.

Le vin rouge contient de nombreux acides phénoliques, des polyphénols et des flavonoïdes capables d'éliminer les radicaux libres et de réduire les dommages oxydatifs subis par les lipoprotéines de faible densité, réduisant ainsi leur athérogénicité potentielle [935-938]. On ignore cependant si un tel effet contre-balance les effets de l'éthanol lui-même [939].

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque d'ischémie myocardique et d'AVC ischémique. L'homocystéine est normalement métabolisée en méthionine par une réaction dépendante du folate et de la cobalamine ou en cystathionine par une réaction dépendante de la pyridoxine. L'élévation des taux plasmatiques d'homocystéine chez les alcooliques dénutris augmente de fait leur risque d'infarcissement cérébral [940,941].

Le trauma de la nuque induit par l'éthanol peut déclencher un AVC traumatique [942].

Des trois sous-unités qui forment l'ADH (ADH1, ADH2, ADH3), le gène du locus ADH3 a différents polymorphismes dans près de la moitié de la population blanche. L'isoenzyme $\gamma_1$ de l'ADH3 métabolise l'éthanol 2,5 fois plus rapidement que l'isoenzyme $\gamma_2$, et dans l'étude Physicians Health Study, bien qu'une consommation modérée d'éthanol ait été associée à un risque réduit d'infarctus du myocarde dans les trois génotypes ($\gamma_1\gamma_1$, $\gamma_1\gamma_2$, $\gamma_2\gamma_2$), l'homozygotie pour l'allèle $\gamma_2$ conférait un risque significativement plus réduit. Ces sujets avaient également un taux élevé d'HDL sérique [943].

Une occlusion de l'artère cérébrale antérieure est survenue chez une jeune femme alcoolique présentant le caractère lié à la drépanocytose ; ses plaquettes montraient une hyperagrégabilité à l'adrénaline, évoquant la possibilité que la libération de catécholamines induite par l'éthanol contribuerait à la thrombose cérébrale [944].

Dans la plupart des cas de surdité brusque, aucune cause n'est identifiée ; certains sont probablement d'origine vasculaire. Dans une étude cas-témoin, une consommation modérée à forte d'éthanol représentait un facteur de risque de surdité brusque idiopathique [946].

### « Caféinol »

Dans un modèle animal d'infarctus cérébral, l'administration de faibles doses d'éthanol et de caféine (« caféinol ») moins de 2 h après le début d'un AVC réduisait de manière significative le volume de l'infarctus. L'éthanol seul aggravait le volume de l'infarctus et la caféine seule n'avait aucun effet. Une exposition quotidienne antérieure à l'éthanol annulait l'efficacité d'un traitement aigu par la caféine [946]. Une étude pilote du « caféinol » chez des êtres humains atteints d'un AVC ischémique a démontré l'innocuité du traitement même lorsqu'il était combiné à un activateur du plasminogène [947].

## Démence alcoolique

### Contexte historique

L'éthanol est-il directement neurotoxique ? Peut-il provoquer un déclin mental progressif en l'absence de carences nutritionnelles, d'insuffisance hépatique ou d'autres formes de lésions cérébrales bien connues chez les alcooliques ? Pendant des décennies, le concept de « démence alcoolique » a été critiqué [948]. Que la responsabilité de la malnutrition dans la démence chronique chez les alcooliques puisse être surestimée est un point qu'évoquent des rapports décrivant le déficit cognitif, l'atrophie cérébrale et les anomalies neurophysiologiques ou neuropharmacologiques chez des alcooliques apparemment bien alimentés [949,950]. A contrario, comme nous l'avons vu plus haut, la démence chronique survient souvent après le syndrome non alcoolique de Wernicke ou du béri-béri [446]. Les premières descriptions de modifications histologiques dans le cerveau de personnes alcooliques [951] ont cependant été invalidées par d'autres comme étant des artéfacts [952], et des descriptions ultérieures d'une diminution du nombre ou de la taille des neurones, d'une diminution du métabolisme glucidique et d'une perte de récepteurs cholinergiques dans le cortex frontal ou temporal des alcooliques [953-957] ont été accusées d'avoir été brouillées par un syndrome de Wernicke ou une cirrhose [952]. Les observations de l'apparition d'une démence progressive chez de nombreux alcooliques sans épiso-

des préalables du syndrome de Wernicke ont été contredites par des descriptions du syndrome de Korsakoff apparaissant insidieusement après plusieurs épisodes de syndrome de Wernicke infraclinique présumé [413]. Les observations révélant que la démence rencontrée chez de nombreux alcooliques était souvent de nature plus « globale » que celle rencontrée chez ceux qui souffrait d'un syndrome de Korsakoff [958], de nature plus amnésique, ont été contredites par des descriptions de patients ayant un syndrome de Korsakoff pathologiquement avéré et présentant des troubles intellectuels et comportementaux ne pouvant être expliqués par un déficit de la mémoire [952,959,960]. Enfin, la signification de l'« atrophie cérébrale » démontrée par radiographie a été remise en question en raison d'une corrélation non pertinente avec la dysfonction psychométrique [966-970] et l'existence de rapports établissant que l'« atrophie » s'améliorait avec l'abstinence [966-970]. Néanmoins, les études réalisées chez l'être humain et chez l'animal au cours des 10 dernières années apportent des preuves indiscutables des dommages neuronaux directs de l'éthanol et proposent un mécanisme plausible.

## Études chez l'animal

Pour être convenablement élaborées, les études chez l'animal nécessitent des contrôlés nourris par paire et une période suffisante d'abstinence pour réduire l'importance d'un sevrage aigu. Ces animaux présentent un déficit de l'apprentissage qui tend à être subtil et sélectif, touchant certaines tâches mais pas d'autres [971,972]. Chez les rongeurs, l'administration chronique d'éthanol entraîne une perte neuronale hippocampique, en particulier une diminution du nombre de neurones pyramidaux CA1 et CA3, les synapses fibres moussues-CA3, les cellules granulaires du gyrus denté et les interneurones des circuits locaux [973-978]. Les pertes de neurones s'échelonnent entre 10 % et 50 % [441]. Les modifications neuropathologiques sont évidentes après seulement 3 j de fortes doses toxiques d'éthanol, et la formation des lésions hippocampiques évolue parallèlement au déficit cognitif [441]. L'éthanol produit également une perte de neurones cholinergiques dans la base du télencéphale, plus marquée dans le noyau septal médian (qui projette vers l'hippocampe) que dans le noyau de la base (qui projette vers le néocortex) [979]. Ces atteintes s'accompagnent de troubles de la mémoire, et la transplantation de neurones cholinergiques dans l'hippocampe ou le cortex cérébral corrige le déficit cholinergique et les troubles de la mémoire [980]. Les détériorations fonctionnelles induites par l'éthanol dans l'hippocampe sont notamment une dépression des potentiels post-synaptiques inhibiteurs dans les cellules granulaires du gyrus denté et les cellules pyramidales CA1 et une altération de la potentialisation à long terme (LTP) [981-983]. Chez les rats soumis pendant 12 mois à une administration chronique d'éthanol pour maintenir une concentration sanguine en éthanol de 80 à 120 mg/dl, il a été constaté une perte de cellules granulaires hippocampiques et de cellules pyramidales alors qu'un grand nombre de synapses fibres moussues-CA3 a été préservé, indiquant la formation de nouvelles synapses ; à 18 mois, le nombre de synapses avait également diminué, suggérant une baisse importante de cette réponse plastique [984].

Une perte d'épines dendritiques induite par l'éthanol a également été observée dans les cellules de Purkinje du cervelet de rongeurs [972,985,986]. Les observations faites dans d'autres zones cérébrales sont moins pertinentes. Dans une étude, les neurones du cortex cérébral du rat sont restés inchangés après une administration d'éthanol suffisante pour provoquer une apnée ; d'autres études rapportent des modifications pathologiques induites par l'éthanol dans le cortex cérébral, l'hypothalamus et le tronc cérébral [986, 987]. Dans un rapport, des rats « adolescents » recevant de l'éthanol présentaient une augmentation du nombre d'épines sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux dans le cortex somesthésique, une observation qui reflétait probablement l'altération du phénomène naturel d'élimination des synapses redondantes pendant la jeunesse [988].

Les atteintes neuronales sont corrélées à la quantité totale d'éthanol consommée, et deviennent généralement visibles après quel-

ques mois d'une administration orale [441]. Des lésions peuvent cependant se former 1 mois seulement après une administration péritonéale intermittente d'éthanol [989] et étaient apparentes quelques jours seulement après une administration intragastrique forcée de fortes doses très rapprochées [990]. Une consommation occasionnelle, qui entraîne des concentrations sanguines en éthanol très élevées, réduit la quantité d'éthanol nécessaire pour provoquer des dommages cérébraux chez les jeunes rats [991]. Dans certaines études, la perte de cellules granulaires hippocampiques commence dès l'exposition chronique à l'éthanol et se poursuit après le sevrage [992,993] ; dans d'autres études, la perte de cellules hippocampiques ne commence qu'après la fin des administrations d'éthanol [994]. D'autres investigateurs ont observé de façon similaire qu'une ou plusieurs périodes de sevrage de l'éthanol sont plus nocives pour les neurones que l'exposition continue à l'éthanol [995].

## Observations chez l'être humain

Les études chez l'être humain ne permettent pas d'apparier les contrôles pour la nourriture, c'est pourquoi un certain scepticisme est légitime lorsque l'on évalue les rapports de démence alcoolique sans lien avec l'état nutritionnel. Le cerveau des alcooliques a un poids et un volume inférieurs à la normale, la substance blanche étant particulièrement concernée [996], et des anomalies du signal de la substance blanche apparaissent à l'IRM, y compris au moyen d'images pondérées en diffusion [997]. Les ventricules sont hypertrophiés et les sillons élargis, et une inversion significative de l'élargissement du sillon cortical et des ventricules survient chez les alcooliques qui parviennent à rester abstinents [769,998-1000]. Les rapports qui décrivent qu'une amélioration de l'état cognitif accompagne la récupération morphologique ne sont pas exempts de contradictions [1001]. Dans certaines études, les hommes et les femmes alcooliques présentaient le même risque d'atrophie cérébrale [1002] ; dans d'autres, les femmes présentaient un risque supérieur aux hommes [1003] (ce sont probablement les variations du volume de zones particulières du cerveau et de l'évolution de l'atrophie cérébrale avec l'âge entre les hommes et les femmes qui sont à l'origine de ces contradictions [996]). L'atrophie cérébrale et son inversion ne sont pas la conséquence d'une perte d'eau et d'une réhydratation, et la perte de substance blanche concerne de nombreux éléments structuraux, et non un seul composant lipidique bien spécifique [996]. Dans une étude réalisée avec la spectroscopie de résonance magnétique du phosphore chez des gros buveurs d'âge moyen, les dommages occasionnés aux phospholipides de la substance blanche ont été détectés en l'absence d'une perte de volume de la substance blanche [1004].

Chez l'être humain, une perte de neurones est observée dans le cortex cérébral (en particulier le lobe frontal), l'hypothalamus et le thalamus ; une diminution du volume ou une perte cellulaire ont été moins régulièrement constatées dans les noyaux cholinergiques du télencéphale basal et dans l'hippocampe [424,1005-1009]. Un rapport décrit une absence de perte neuronale dans l'ensemble des sous-régions de l'hippocampe, et une diminution du volume de l'hippocampe était imputable à une réduction de la substance blanche, là encore réversible avec l'abstinence [1010]. Dans un autre rapport, le cortex entorhinal des alcooliques contenait des neurones dont les noyaux avaient une taille réduite [1011].

Une perte liée à la dose de neurones hypothalamiques contenant de la vasopressine a été observée chez des gros buveurs, et pourrait contribuer aux anomalies des fluides et électrolytiques décelées chez les alcooliques [1012]. Une perte de neurones sérotoninergiques du tronc cérébral a été décrite chez un sujet alcoolique ne présentant aucun signe pathologique probant d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff. La déplétion en sérotonine augmente la consommation d'éthanol chez le rat ; chez l'être humain, une déplétion semblable pourrait ainsi contribuer à l'augmentation de l'appétence pour l'éthanol [1013].

Intéressée par les résultats variables obtenus par différents investigateurs, une revue d'études neuropathologiques publiées a mis

l'accent sur l'importance de bien choisir et de bien catégoriser les alcooliques selon qu'ils présentent ou non des carences nutritionnelles avérées et de procéder à une analyse quantitative détaillée [1014]. Cette revue d'études a conclu que les « alcooliques sans complications » présentaient une atrophie cérébrale largement expliquée par une perte de substance blanche et réversible au moins en partie. Une perte neuronale a été observée dans des zones spécifiques du cortex cérébral (en particulier le cortex associatif frontal supérieur), de l'hypothalamus (les noyaux supra-optique et paraventriculaire) et le cervelet. Des atteintes de l'hippocampe, de l'amygdale et du locus cœruleus sont rapportées de façon moins homogène. Aucune modification ne semble survenir au niveau des neurones sérotoninergiques des ganglions de la base, du noyau basal de Meynert ou du tronc cérébral. Des altérations des dendrites, des synapses, des récepteurs et des neurotransmetteurs sont probablement à l'origine des déficits cognitifs qui précèdent les modifications pathologiques évidentes. De nombreuses régions qui apparaissent normales chez les alcooliques ne présentant pas de complications sont altérées chez ceux qui souffrent du syndrome de Wernicke-Korsakoff. Enfin, la façon dont se forment les lésions induites par l'éthanol est spécifique à chaque espèce de modèle animal [1014].

Dans une étude d'autopsies utilisant des contrôles non alcooliques, une perte neuronale sélective dans le cortex associatif frontal supérieur des alcooliques chroniques avec ou sans preuves préalables d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff semblait être confinée aux neurones pyramidaux non GABAergiques [1015]. Dans une autre étude d'autopsies, qui utilisait des micropuces d'ADNc pour comparer l'expression des gènes dans les cortex frontaux d'alcooliques sévères et de contrôles, de multiples altérations génétiques, généralement des diminutions, ont été identifiées chez les alcooliques. Les différences les plus marquées ont été trouvées dans les gènes associés à la myéline impliqués dans les voies d'acheminement des protéines. Les « cas d'alcooliques présentant des pathologies concomitantes » ont été exclus, mais les carences nutritionnelles n'ont fait l'objet d'aucune discussion [1015a].

La spectroscopie de résonance magnétique utilisant le marqueur neuronal/axonal *N*-acétyl-aspartate (NAA) a confirmé la vulnérabilité particulière des lobes frontaux chez les alcooliques humains ; le taux de NAA dans la substance blanche frontale avait diminué de 14,7 % [1016]. D'autres études ont corrélé les atteintes du lobe frontal à des anomalies cognitives ou comportementales spécifiques, par exemple la difficulté à planifier, organiser, résoudre des problèmes et analyser, ainsi que la désinhibition, les réponses persistantes, l'absence d'intuition et la difficulté à comprendre la prosodie affective [441,1017,1018]. Selon plusieurs rapports, les sujets alcooliques sans syndrome de Wernicke-Korsakoff présentent des troubles de la mémoire de travail et du fonctionnement exécutif en l'absence d'amnésie clinique [1019,1020].

De nombreux alcooliques souffrent d'un déficit de la mémoire olfactive ; ils peuvent identifier des odeurs familières mais pas des odeurs nouvelles récemment rencontrées. Des rats recevant de l'éthanol sur un mode occasionnel présentaient une atteinte neuronale des bulbes olfactifs et de certaines de leurs projections, y compris les cortex piriforme et entorhinal et le gyrus denté. La formation des lésions était différente de celle résultant de l'administration chronique de doses plus basses d'éthanol, qui touche principalement la région CA de l'hippocampe et le cervelet. L'embrasement excitotoxique est le mécanisme qui a été suggéré pour la consommation occasionnelle d'éthanol [995].

Il est possible que des facteurs génétiques influencent la capacité de l'éthanol à entraîner une atrophie cérébrale. Des études ont impliqué des variations alléliques du gène de l'ADH [1021] et du gène du facteur de nécrose tumorale β [1022]. L'allèle de l'apolipoprotéine Eε4 (APOEε4) est rapporté comme étant moins prévalent chez les patients alcooliques atteints du syndrome de Wernicke-Korsakoff et présentant une altération intellectuelle « globale » que chez les patients souffrant d'un trouble de nature plus amnésique [1023].

### Rôle du glutamate

Les études chez l'animal démontrent que l'éthanol est directement toxique pour les neurones du cerveau des mammifères et, même lorsque des carences nutritionnelles ou d'autres préjudices cérébraux peuvent rarement être exclus chez les alcooliques humains souffrant d'un déficit cognitif, il semble probable que la toxicité directe joue plus qu'un rôle mineur. Un mécanisme plausible serait l'excitotoxicité du glutamate et le stress oxydatif [1024-1027]. Comme nous l'avons vu, la consommation aiguë d'éthanol inhibe la neurotransmission glutamatergique, provoquant une transmission glutamatergique réactionnelle accrue lors du sevrage. Les études chez l'animal au cours desquelles plusieurs périodes de sevrage de l'éthanol comportaient un risque particulier de perte neuronale penchent pour un mécanisme excitotoxique. En outre, comme nous venons de le voir, la toxicité du glutamate peut jouer un rôle crucial dans la pathogenèse du syndrome de Wernicke-Korsakoff, évoquant la possibilité que certains (peut-être la plupart) cas de « démence alcoolique » représentent en fait les effets additifs (ou synergiques) du déficit en thiamine et de la toxicité de l'éthanol.

### Associations avec la dose et neuroprotection

Si l'éthanol est une neurotoxine directe, il devient alors impératif de définir une dose limite sûre. Depuis 1986, 19 études ont examiné les effets de la « consommation sociale sobre » d'alcool sur la fonction cognitive, les potentiels associés aux événements, ou les deux. Une analyse de ces études a conclu que les personnes qui boivent 5 à 6 « verres standard américains » par jour sur de longues périodes présentent des « troubles de l'efficacité cognitive ». Des « déficits cognitifs légers » apparaissent à partir de 7 à 9 verres par jour et, à 10 verres et plus, les déficits cognitifs sont équivalents à ceux que l'on observe chez les alcooliques diagnostiqués [1028]. Dans une étude qui incluait 1432 « sujets non alcooliques », une « forte » consommation d'éthanol (en moyenne 418 g d'éthanol par semaine) représentait un facteur de risque de diminution de volume du lobe frontal, tandis qu'une consommation légère (88 g/semaine) ou modérée (181 g/semaine) n'entraînait pas ce risque [1029]. Dans l'étude américaine Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), l'atrophie cérébrale était associée à une consommation d'éthanol sur un mode lié à la dose [1029a].

En dépit des preuves pathologiques des effets neurotoxiques de l'éthanol, un certain nombre d'études épidémiologiques ne sont pas parvenues à identifier l'existence d'un lien entre la consommation d'éthanol et le risque de démence [1030-1033]. En fait, dans l'étude Zutphen et le programme Honolulu Heart Program, il s'est avéré qu'une consommation modérée d'éthanol avait un rôle protecteur [1034,1035]. Dans l'étude française PAQUID, la démence était moins prévalente chez les buveurs de vin, ce qui indique que les flavonoïdes antioxydants du vin, en particulier du vin rouge, ont un effet protecteur [1036,1037] (cependant, le nombre de sujets de l'étude buvant de la bière ou des spiritueux était réduit). Dans une autre étude, l'effet protecteur de l'éthanol était particulièrement visible chez les sujets porteurs de l'allèle APOEε4 [1038]. Selon une autre étude, la consommation d'éthanol est associée à une diminution du risque de dysfonctionnement cognitif parmi les sujets dépourvus de l'allèle APOEε4 et à une augmentation du risque chez les porteurs de cet allèle [1039].

Dans l'étude de Rotterdam, une étude prospective de cohorte, 7983 sujets non déments âgés de 55 ans et plus ont été suivis pendant plusieurs années ; 197 ont été atteints de démence (146 Alzheimer, 29 vasculaire et 22 « autre »). L'absorption de 1 à 3 verres par jour diminuait le risque de démence de tous types (rapport de cotes : 0,58) et de démence vasculaire (rapport de cotes : 0,29). La protection ne dépendait pas de ce que consommaient les patients, que ce soit du vin, de la bière ou des spiritueux. L'effet était plus prononcé chez les hommes et il n'y avait aucune interaction entre l'éthanol et le tabac [871]. L'effet protecteur de l'éthanol était plus important chez les porteurs de l'allèle APOEε4.

Dans l'étude Copenhagen City Heart Study, une étude cas-témoin emboîtée,

1709 sujets non déments âgés de 65 ans ou plus ont été réexaminés 20 ans plus tard. Au cours des deux décennies, une démence s'est déclarée chez 83 d'entre eux (Alzheimer : 40, vasculaire : 15 et « autre » : 11). Une consommation modérée de vin, mais pas de spiritueux ni de bière, diminuait le risque de démence. Une analyse du sous-groupe des personnes ayant développé une démence d'Alzheimer a révélé une tendance semblable chez l'ensemble des patients mais sans réelle signification, peut-être en raison d'un nombre insuffisant de patients. L'effet de l'éthanol était le même chez les femmes et chez les hommes [1040].

Dans l'étude Cardiovascular Health Study, une étude cas-témoin emboîtée portant sur quatre communautés aux États-Unis, 373 patients déments âgés de 65 ans ou plus ont été comparés à des sujets contrôles. La maladie d'Alzheimer seule concernait 258 patients, 44 souffraient d'une démence vasculaire seule, 54 de la maladie d'Alzheimer et d'une démence vasculaire et 17 « autre ». Une consommation légère à modérée d'éthanol réduisait le risque de démence (pour des consommations hebdomadaires inférieures à 1 verre, le rapport de cotes est de 0,65 ; pour 1 à 6 verres, le rapport de cotes est de 0,46 ; pour 7 à 13 verres, le rapport de cotes est de 0,69 ; pour 14 verres et plus, le rapport de cotes est de 1,22). Il n'y avait aucune différence entre le vin, les spiritueux et la bière, et l'éthanol semblait avoir le même effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. À la différence de l'étude de Rotterdam, la protection était plus forte chez les sujets dépourvus de l'allèle APOEε4 ; parmi ceux qui buvaient 7 verres ou plus par semaine, le risque de démence était plus élevé chez les porteurs de l'allèle APOEε4 [1041].

Il semble donc que les effets de l'éthanol sur la cognition, de même que ses effets sur la maladie vasculaire ischémique, suivent une courbe en J, où une consommation légère à modérée réduit le risque de démence mais où une forte consommation l'augmente. Bien que la diminution du risque de maladie cérébrovasculaire ischémique puisse contribuer aux effets favorables d'une consommation légère à modérée d'éthanol sur la cognition, les effets cérébrovasculaires ne semblent pas suffisants pour expliquer le bénéfice obtenu dans la démence non vasculaire. Les mécanismes proposés ne sont pour le moment que des hypothèses [1042]. Les flavonoïdes antioxydants pourraient conférer un bénéfice spécial au vin rouge, mais l'éthanol possède lui-même ses propriétés antioxydantes (les investigateurs de l'étude de Rotterdam ont émis une hypothèse selon laquelle la supériorité du bénéfice apporté par l'éthanol chez les sujets porteurs d'un allèle APOEε4 pourrait être le résultat de la capacité de l'éthanol à bloquer l'oxydation de l'apolipoprotéine, empêchant ainsi sa liaison à la β-amyloïde). Le resvératrol, un composant présent dans le raisin et le vin rouge, déclenche l'activité d'un groupe de gènes appelés les sirtuines, qui allongent la durée de vie des levures et qui, dans les cellules humaines, émoussent l'activité du gène suppresseur de tumeur *p53*, cloquant l'apoptose [1024a]. Les bénéfices et les risques pourraient également être liés aux effets de l'éthanol sur les systèmes de neurotransmission. Par exemple, chez le rat, de faibles consommations d'éthanol stimulent la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe, tandis que des concentrations plus élevées sont inhibitrices [1043].

Il est inutile de préciser que ces observations et spéculations, comme celles liées aux effets de l'éthanol sur les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ne signifient pas pour autant que les médecins doivent recommander à l'ensemble de leur patientèle de commencer à boire [874].

## Syndrome alcoolique fœtal

### Observations chez l'être humain

L'« épidémie de gin » qui s'est propagée au xviii$^{e}$ siècle en Angleterre a conduit à l'hypothèse selon laquelle l'abus d'éthanol provoquait une faiblesse d'esprit chez les nouveaunés [1044] et, pendant le xix$^{e}$ siècle, de fortes prévalences de la mortinatalité et des décès de nourrissons étaient rapportées parmi les enfants de femmes alcooliques [1045]. En 1968, des chercheurs français ont observé une association entre l'alcoolisme maternel et certaines malformations congénitales, un retard

du développement psychomoteur et des problèmes comportementaux [1046]. Peu après, des pédiatres américains de la ville de Seattle, remarquant les difficultés de croissance rencontrées par les bébés de mères alcooliques, ont défini le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) [tableau 12.20] [1047,1048].

Ses principales caractéristiques cliniques sont un dysfonctionnement du SNC, un déficit de la croissance et un faciès typique ; les anomalies cardiaques, du squelette, des organes urogénitaux, cutanées et musculaires sont plus rares [9,1049,1050]. La microphtalmie, les malformations des vaisseaux rétiniens, l'atrophie optique et la cécité sont fréquentes [1051], de même que le retard du développement de la fonction auditive, la surdité neurosensorielle, la surdité de transmission résultant d'une otite moyenne séreuse, et la surdité centrale ; l'altération de l'audition contribue à son tour aux problèmes de la parole et du langage [1052-1054]. Des études prospectives contrôlées révèlent que le SAF survient indépendamment de toute malnutrition maternelle, de la consommation de tabac, de caféine ou d'autres drogues, ainsi que de son âge [1055] (ce qui ne signifie pas que l'exposition à d'autres drogues ou la qualité des soins prénataux n'ont aucun intérêt). Une forte consommation occasionnelle d'alcool qui produit des concentrations élevées d'éthanol à un moment essentiel du développement fœtal peut avoir des conséquences plus graves qu'une exposition chronique, et le début de la gestation semble être la période la plus risquée [1049,1054].

Les enfants de mère alcoolique ont souvent des capacités intellectuelles limites ou déficitaires sans autres caractéristiques du SAF [1051,1055,1056] ; les effets de l'éthanol sur le fœtus couvrent ainsi un large spectre. La mortinatalité et le trouble du déficit d'attention sont particulièrement fréquents chez les nouveau-nés de mère ayant une forte consommation d'alcool [1057] et chaque anomalie du SAF peut survenir seule ou combinée à d'autres [1058,1059]. Une association entre la consommation d'alcool des mères et le spasme infantile a été observée [1060]. Le visage du patient SAF typique est caractéristique et, comme pour le syndrome de Down, il est facilement identifiable à la naissance [1061,1062]. Une irritabilité, des tremblements, une mauvaise succion et une hyperacousie apparente peuvent durer de quelques semaines à plusieurs mois ; certains symptômes (par exemple les crises convulsives) font penser au sevrage de l'éthanol [1063]. Aux tests psychométriques, les résultats de plus de 85 % des enfants sont inférieurs de deux écarts-types à la valeur moyenne et il est rare que ceux qui ne présentent pas de retard important aient malgré tout une capacité mentale moyenne [1047]. Dans une série de cas, le QI moyen était de 65 avec un écart de 16 à 105 et les QI les plus bas ont été observés chez les enfants présentant le phénotype le plus complet [1064].

Lorsqu'ils sont plus âgés, ces enfants sont souvent hyperactifs et maladroits, avec une hypo- ou une hypertonie. Au terme d'un suivi de 10 ans de 10 enfants atteints du SAF, deux étaient décédés et les 8 autres souffraient toujours d'un déficit de la croissance et de dysmorphisme ; 4 avaient une intelligence limite et 4 étaient gravement attardés [1065]. Plusieurs d'entre eux présentaient des anomalies des trompes d'Eustache, une otite moyenne chronique et une surdité. De façon plus dramatique encore, un suivi sur 30 ans de 105 victimes françaises du SAF (dont 77 étaient des patients inclus dans le rapport initial des auteurs) a révélé un dysmorphisme facial (en particulier un visage allongé ainsi qu'un nez et un menton massifs), un déficit de croissance persistant mais moins marqué et une microcéphalie encore plus prononcée, avec un retard mental fréquent et la présence systématique d'un comportement anormal ; de manière intéressante, plusieurs frères et sœurs sans dysmorphisme visible à la naissance présentaient également des troubles psychologiques [1066].

Une étude portant sur des enfants âgés de 12 ans exposés in utero à l'éthanol les a classés en trois groupes – déficit cognitif et autres déficits reconnus, uniquement une restriction de la croissance physique, et « normalité ». La majorité des sujets de chaque groupe présentaient des problèmes du comportement [1067]. Les diagnostics psychiatriques fréquemment rencontrés chez les adultes atteints

**Tableau 12.20.** Description clinique du syndrome d'alcoolisme fœtal

| Caractéristiques | Majorité | Minorité |
|---|---|---|
| SNC | Retard mental<br>Microcéphalie<br>Hypotonie<br>Mauvaise coordination<br>Hyperactivité | |
| Troubles de la croissance | Prénatal et postnatal, concernant la taille et le poids | |
| Visage anormal | | |
| Yeux | Étroites fissures palpébrales | Ptôsis<br>Strabisme<br>Épicanthus<br>Myopie<br>Microphtalmie<br>Blépharophimosis<br>Cataracte<br>Anomalies pigmentaires de la rétine |
| Nez | Court, retroussé<br>Philtrum hypoplasique | |
| Bouche | Contours des lèvres fins et de couleur rouge vermillon<br>Rétrognathie pendant l'enfance<br>Micrognathie ou prognathie à l'adolescence | Crêtes palatines latérales proéminentes<br>Fente labiale ou palatale<br>Dents de petite taille avec émail de mauvaise qualité |
| Maxillaires | Hypoplasiques | |
| Oreilles | | Tournées en direction postérieure<br>Malformation de la conque |
| Squelettiques | | Syndactylie, clinodactylie ou camptodactylie<br>Amplitude articulaire limitée<br>Hypoplasie des ongles<br>Synostose radiocubitale<br>Xiphoïde bifide<br>Scoliose<br>Anomalie de Klippel-Feil |
| Cardiaques | | Défauts septaux<br>Anomalies des grands vaisseaux |
| Cutanées | | Plis palmaires anormaux<br>Hirsutisme infantile |
| Musculaires | | Hernies diaphragmatiques, inguinale ou ombilicales<br>Diastasis des droits |
| Urogénital | | Hypoplasie labiale<br>Hypospadie<br>Hypoplasie et malposition rénale<br>Hydronéphrose |

soit de SAF soit des effets de l'éthanol in utero sont la dépendance à l'éthanol ou à une autre substance, la dépression, les troubles psychotiques et un trouble de la personnalité évitante, antisociale ou dépendante [1068]. On rapporte des taux élevés de problèmes avec la loi, une conduite sexuelle inappropriée, une incapacité à s'occuper de ses propres enfants et le suicide [1069].

Suite à une tentative visant à identifier un « profil neurocomportemental » pour l'exposition prénatale à l'éthanol, les enfants exposés à l'éthanol ont été comparés à des enfants exposés in utero à la cocaïne ou aux biphényles polychlorés (BPC). À la différence des groupes exposés à la cocaïne et aux BPC, qui présentaient un déficit de la mémoire de reconnaissance, le groupe exposé à l'éthanol avait une mémoire de reconnaissance intacte mais présentait des troubles lors du test de la vitesse de traitement [1070].

Les anomalies neuropathologiques chez les patients SAF incluent la microcéphalie, la diminution du volume des ganglions de la base et des anomalies du vermis cérébelleux et du corps calleux [1071]. L'agénésie partielle ou complète du corps calleux est fréquente, mais le déplacement calleux l'est plus encore, avec la portion postérieure anormalement placée en positions antérieure et inférieure. De telles atteintes sont plus visibles dans le cadre du SAF que des effets de l'alcoolisation fœtale et sont corrélées avec un trouble de l'apprentissage verbal et des anomalies du transfert interhémisphérique des informations somesthésiques [1072,1072a]. Une réduction du volume de la substance blanche dans les lobes pariétaux accompagne ces anomalies calleuses [1073] et la fréquence des anomalies du corps calleux et du vermis cérébelleux suite à l'exposition in utero à l'éthanol sont le signe d'une éventuelle vulnérabilité particulière des structures médianes à la tératogénicité de l'éthanol [1074,1075]. Chez les sujets exposés in utero à l'éthanol mais ne présentant pas le faciès caractéristique du SAF, les anomalies neuropathologiques sont moins importantes mais des diminutions du volume des ganglions de la base et des lobes pariétaux ont été observées [1076]. La dysmorphologie des lobes pariétaux rattrape et excède la microcéphalie globale [1077]. Les asymétries normales du cortex cérébral sont moins visibles et, pendant l'adolescence, une croissance cérébrale réduite est plus apparente dans la substance grise frontale et pariétale inférieur/périsylvienne, ce qui concorde avec les troubles comportementaux et cognitifs caractéristiques de ces patients [1077a,1077b].

## Études chez l'animal

La toxicité de l'éthanol est la cause du SAF, qui a pu être reproduit sur des modèles animaux soigneusement contrôlés, notamment des poulets, des rongeurs, des chiens, des cochons et des primates [1078-1083]. Les rats exposés in utero à l'éthanol présentent des modifications osseuses au niveau de la face et des membres ainsi qu'une microcéphalie [1084]. Le poids de la portée, et non sa taille, des rats exposés in utero à l'éthanol est inférieur à celui des contrôles nourris par paire ; lorsque les petits sont confiés à des mères adoptives après la naissance, les animaux exposés aux faibles doses d'éthanol parviennent à récupérer un poids normal, contrairement aux individus soumis aux fortes doses [1085]. Certains rats exposés présentent une altération des capacités mentales sans autres signes physiques [1086]. L'exposition fœtale à l'éthanol chez les souris produit des anomalies neurologiques, oculaires, cardiaques et squelettiques, y compris l'exencéphalie, l'hydrocéphalie et la microphtalmie [1078]. Bien que les souris adultes recevant des administrations chroniques d'éthanol souffrent de crises convulsives audiogènes uniquement de façon transitoire, l'exposition prénatale et néonatale entraîne des crises convulsives prolongées [1087]. Chez le chien, des doses élevées d'éthanol empêchent la différenciation tissulaire intra-utérine, des doses élevées provoquent l'avortement spontané et des doses faibles entraînent une augmentation significative de la mortinatalité [1088]. Chez les singes macaques, une exposition comparable à une consommation occasionnelle entraîne des anomalies crâniofaciales et du système nerveux semblables au SAF de l'être humain [1082,1089]. Chez la souris, une simple exposition à l'éthanol au 7$^{e}$ jour de gestation

(qui correspond à la 3e semaine chez la femme) produit également des signes typiques du SAF [1090].

Bien que des rapports décrivent que l'hippocampe de l'être humain présentant un SAF est de taille normale, l'hippocampe des rongeurs exposés in utero à l'éthanol présente un nombre de neurones réduit, une diminution de la densité des épines dendritiques sur les neurones pyramidaux et une diminution de la plasticité morphologique après un enrichissement de l'environnement. Les études électrophysiologiques révèlent une activité synaptique anormale dans des coupes d'hippocampe et les animaux ont un trouble des tâches d'apprentissage et de mémoire sensibles aux atteintes hippocampiques [1091,1092].

De façon inattendue, des singes exposés in utero à l'éthanol avaient un nombre d'axones *accru* dans le corps calleux, en particulier dans sa partie frontale [1093].

Chez le rat, l'éthanol interfère avec la myélinogenèse et provoque des hétérotopies neurogliales ainsi qu'une astrogliogenèse anormale. La synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines diminue, ainsi que le nombre de cellules mitotiques, le contenu et la production des protéines cytosquelettiques changent, la capacité des astrocytes à secréter des facteurs de croissance diminue et il existe des preuves de stress oxydatif. Les cellules de la glie radiale ne se développent pas normalement et la transcription des protéines acides fibrillaires gliales diminue [1094]. L'administration chronique d'éthanol active la protéine kinase C en agissant sur les protéines régulatrices et augmente ou diminue les taux de protéine kinase A dans le cerveau selon la région cérébrale et le type de cellules concernées [1095].

Les rats exposés à l'éthanol présentent des anomalies endocriniennes qui persistent à l'âge adulte. Une diminution des taux de testostérone conduit à l'apparition d'un comportement analogue à celui de la femelle durable chez les mâles et l'augmentation de la sécrétion de corticostéroïdes par les surrénales entraîne un comportement analogue à celui du mâle chez les femelles [1096].

La consommation d'éthanol par le père et la mère entraîne une sensibilité à l'infection chez les petits [1097].

## Mécanismes

Le mécanisme de la tératogénicité de l'éthanol est inconnu. L'éthanol, qui traverse facilement le placenta, maintient sa concentration dans le sang fœtal beaucoup plus longtemps que dans le sang de la mère [1098]. L'absence de la migration neuronale et gliale suggère des effets dans les toutes premières semaines de la grossesse [1047], mais des altérations subtiles du cycle veille-sommeil suggèrent des effets plus tardifs [1099]. La consommation d'éthanol par la mère pendant le troisième trimestre, y compris son utilisation pour inhiber un travail prématuré en supprimant la libération d'ocytocine, pourrait entraîner des dangers supplémentaires. Les rats nouveau-nés qui ingèrent continuellement de l'éthanol sont moins susceptibles de souffrir de dommages cérébraux que les rats recevant des doses globales inférieures données sur de courtes périodes (sur un mode comparable à l'alcoolisation occasionnelle) [1100]. L'éthanol ingéré passe par le foie avant de rejoindre la circulation générale, et les petites doses en continu sont totalement métabolisées. La majeure partie d'une grosse dose unique passe par le foie avant d'aller rejoindre le cerveau.

Les mécanismes proposés pour la tératogénicité de l'éthanol (et qui ne s'excluent pas mutuellement) sont les suivants.

1. La vulnérabilité particulière des neurones dans la région CA1 de l'hippocampe et des cellules de Purkinje du cervelet est similaire à la vulnérabilité à l'asphyxie néonatale, ce qui tendrait à confirmer l'hypothèse selon laquelle la tératogénicité de l'éthanol est le résultat d'un vasospasme et d'une ischémie du SNC [1101-1103]. Des études sur des fœtus de mouton et de singe concordant avec cette hypothèse montrent que l'injection d'éthanol entraîne une acidose d'abord métabolique puis mixte avec un ralentissement du tracé EEG et finalement un point isoélectrique [1104,1105].
2. Ces régions sont également endommagées chez les adultes alcooliques, ce qui pourrait être la conséquence d'une régulation à

la hausse des récepteurs NMDA au glutamate pendant le sevrage et d'une excitotoxicité (voir plus haut). Dans le cerveau du fœtus, la neurotransmission au niveau des récepteurs au NMDA joue un rôle essentiel dans la différenciation neuronale mais, alors que l'administration chronique d'éthanol chez l'animal adulte produit une régulation à la hausse des récepteurs au NMDA, l'administration chronique chez les fœtus diminue les liaisons du glutamate et d'autres agonistes des récepteurs NMDA aux récepteurs de l'hippocampe [74,1106,1107]. L'exposition prénatale à l'éthanol diminue l'inhibition de l'hydrolyse du phosphoinositide par la stimulation des récepteurs au NMDA ou de récepteurs glutamatergiques métabotropiques [1108]. Chez les rongeurs, l'exposition des neurones corticaux du fœtus à l'éthanol a différents effets sur différentes sous-unités du récepteur au NMDA [1109].

3. La phase de synaptogenèse (une « période rapide de croissance cérébrale ») survient après la naissance chez le rat mais au cours du troisième trimestre de la grossesse chez la femme. Le blocage temporaire des récepteurs NMDA au glutamate pendant cette phase entraîne une neurodégénérescence apoptotique étendue dans le cerveau des rats nouveau-nés. Le traitement par l'éthanol chez des rats nouveau-nés a provoqué une neurodégénérescence semblable mais encore plus étendue. La réponse apoptotique induite par l'éthanol dépend de la rapidité avec laquelle la dose est administrée et de la durée du maintien de la concentration sanguine en éthanol au-dessus d'un seuil toxique de 180–200 mg/dl ; la durée minimum était de 4 h, avec des dommages d'une gravité proportionnelle à la durée d'une concentration sanguine en éthanol problématique. L'exposition à des agonistes ou des antagonistes au niveau des récepteurs à la dopamine, à l'acide kaïnique ou cholinergique muscarinique ou à des inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendants n'a entraîné aucune réponse apoptotique, mais une apoptose a été constatée après l'exposition à des agonistes GABAergiques (benzodiazépines, barbituriques). L'apoptose induite par les agonistes GABAergiques survient différemment de l'apoptose induite par les antagonistes du NMDA, mais lorsque l'on superpose le déroulement de ces deux types d'apoptose, le résultat obtenu ressemble à l'apoptose produite par l'éthanol (un antagoniste du récepteur au NMDA et un agoniste $GABA_A$ qui sert de composé pharmacologique) [1110]. Les auteurs de cette étude importante ont remarqué que la période de croissance rapide du cerveau humain a lieu non seulement durant le troisième trimestre de la grossesse, mais également plusieurs jours après la naissance. Une seule exposition à l'éthanol suffisante pour produire une concentration sanguine en éthanol d'au moins 200 mg/dl pendant 4 h pourrait suffire à déclencher une neurodégénérescence apoptotique.
4. Les nouveau-nés de mère alcoolique ont un faible taux sanguin de somatomédine C et un taux élevé d'hormone de croissance (GH) [1111] et les effets de l'éthanol sur la croissance fœtale pourraient être médiés par une action dépressive sur l'axe hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH)-GH-facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I, IGF-II) [1112].
5. Chez le rat, l'adrénalectomie maternelle a empêché le retard de croissance chez des petits exposés à l'éthanol mais pas le retrait des surrénales, ce qui indique que les effets de l'éthanol sur la croissance fœtale seraient médiés par des actions sur le cortex surrénal de la mère [1113].
6. Parmi les systèmes de second messager agissant via les protéines G et inhibés par l'éthanol se trouvent des systèmes impliquant les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine couplés au métabolisme des phospholipides. Dans le cerveau en développement, l'activation de ces récepteurs induit une prolifération des cellules de la glie et agit comme un facteur trophique sur les neurones en développement en empêchant leur apoptose. Leur inhibition

par l'éthanol pourrait entraîner une perte de cellules gliales et de neurones, et contribuerait à la microcéphalie [1114].

7. Un gène appelé *L1* code pour une molécule membranaire d'adhérence cellulaire capitale pour la migration neuronale et le développement normal du cerveau. La mutation du gène *L1* entraîne un retard mental et des malformations cérébrales semblables à celles du SAF. Dans des cultures de neurones cérébelleux de rats transfectés avec le gène *L1* humain, avec l'exposition à l'éthanol à des concentrations équivalentes à une concentration sanguine légèrement toxique, l'adhérence des molécules L1 avait complètement disparu [1115,1116]. Un fragment actif de la protéine neuroprotectrice dépendant de l'activité et dérivée de la glie (qui protège les neurones contre un grand nombre de toxines et d'agressions) a empêché la perte fœtale et le retard de croissance chez des souris et a également antagonisé l'inhibition induite par l'éthanol de l'adhérence cellulaire médiée par les molécules L1 [1116a].
8. Le métabolite de la vitamine A, l'acide rétinoïque (AR), joue un rôle important dans l'embryogenèse et la différenciation, et la toxicité ainsi que le déficit de la vitamine A entraînent des malformations fœtales qui ressemblent au SAF. La synthèse d'AR à partir du rétinol est catalysée par l'ADH ; l'administration d'éthanol à des rats femelles gestantes modifie le taux d'AR et la liaison aux récepteurs à l'AR dans le fœtus ; dans les embryons de caille, l'exposition à l'éthanol mime un déficit en vitamine A et l'AR annule les effets indésirables de l'éthanol ; enfin, dans des cultures cellulaires de neuroblastomes, l'éthanol et l'AR bloquent chacun les effets de l'autre [1117].
9. Le sevrage de l'éthanol peut lui-même causer des dommages particuliers au tissu nerveux [1118,1119]. La prévention des signes du sevrage par une diminution progressive du dosage de l'éthanol n'a cependant pas permis d'éviter les formations de lésions dans le SNC de fœtus de rats [1120].
10. Des injections d'acétaldéhyde sur des souris gestantes ont conduit à la fermeture tardive du tube neural des fœtus [1121]. L'acétaldéhyde pourrait être une substance tératogène supplémentaire dans le SAF, bien que dans cette expérience, sa tératogénicité puisse avoir été le résultat du métabolisme inverse produisant de l'éthanol.
11. L'éthanol inhibe le facteur de croissance nerveuse et la formation du processus neuronal ; par ce mécanisme, il pourrait endommager de façon sélective les neurones dont la croissance est la plus rapide au moment de l'exposition [1100,1122]. L'éthanol pourrait également être toxique pour le placenta et interférer avec le captage des nutriments essentiels [1048,1123-1125].
12. Lorsque l'éthanol est ingéré par des souris femelles au moment de la conception, il interfère avec la ségrégation chromosomique, et l'acétaldéhyde interfère avec le mécanisme des fuseaux mitotiques et est clastogène [1126]. Une anomalie de l'isochromosome 9q a été signalée chez un enfant de 2 ans dysmorphique dont la mère avait énormément bu pendant les premières semaines de sa grossesse [1127].
13. L'exposition à l'éthanol d'animaux mâles ou d'hommes avant la conception pourrait prédisposer leurs petits à avoir un poids de naissance plus faible ainsi qu'une viabilité réduite, mais les données sur ce sujet sont minces [1128].
14. En extrapolant à partir de rapports décrivant que l'aspirine ou les inhibiteurs des prostaglandines antagonisent le sommeil, l'hypothermie et l'augmentation de l'activité induits par l'éthanol, des investigateurs ont prétraité des souris gestantes avec de l'aspirine avant de leur administrer de l'éthanol. Des signes comparables au SAF sont apparus chez 25 % des fœtus dont la mère avait reçu de l'aspirine, par rapport à 50 % des fœtus dont la mère n'avait pas reçu de prétraitement [1129].
15. Les différences génétiques influencent probablement la sensibilité de chaque

individu au SAF. L'isoenzyme $ADH_{\beta 3}$, encodée par un allèle spécifique aux Noirs américains, permet un métabolisme plus rapide de l'éthanol que d'autres isoenzymes ADH, et son effet protecteur a été démontré, bien que dans une faible mesure. D'autres polymorphismes génétiques pourraient avoir une influence similaire sur le risque [1130].

## Étendue du problème

Une enquête réalisée en 1991 par les CDC sur la santé des mères et des enfants (National Maternal and Infant Health Survey [NMIHS]) a révélé que 45 % des femmes américaines avaient bu de l'éthanol pendant les 3 premiers mois de grossesse avant d'apprendre qu'elles étaient enceintes, 21 % l'avaient fait après avoir pris connaissance de leur grossesse, 17 % avaient bu trois verres ou moins pendant la grossesse et 0,6 % avaient bu six verres ou plus par semaine pendant la grossesse. Les femmes qui buvaient très peu étaient plutôt des « Blanches non hispaniques » ayant été à l'école pendant au moins 16 ans et dont le revenu annuel était d'au moins 40 000 dollars US. Les femmes des groupes ethniques autres que blancs et dont les revenus étaient inférieurs à 10 000 dollars étaient plus susceptibles d'avoir une forte consommation d'alcool [1131]. Pendant les années quatre-vingt-dix, le taux global de consommation d'éthanol pendant la grossesse est passé de 12,4 % en 1991 à 16,3 % en 1995, puis il est redescendu à 12,8 % en 1999. Au cours de cette même décennie, la proportion de femmes consommant occasionnellement de l'alcool pendant la grossesse est passée de 1 % en 1991 à 2,9 % en 1995 et est restée à 2,7 % en 1999 [1132].

Selon le programme de surveillance des anomalies à la naissance (National Birth Defects Monitoring Program [BDMP]) du CDC, 1 nouveau-né sur 10 000 aux États-Unis souffrait du SAF en 1979 ; en 1993, ce chiffre est passé à 6,7 pour 10 000 [1133]. On pense que la hausse de ce chiffre reflète une véritable augmentation, et pas simplement des moyens de détection plus précis. En fait, le faciès caractéristique et le faible poids de naissance pouvant être légers ou absents, l'incidence des effets de l'alcoolisation fœtale (EAF) [également appelés « troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale » (TSAF) et « trouble neurodéveloppemental associé à l'alcool » (TNAA)] est sans doute sous-estimée [1134,1135]. (Il existe un essai commercialisé pour détecter la présence d'esters d'éthyle d'acides gras dans le méconium qui sert de marqueur biologique pour l'exposition à l'alcool pendant la période gestationnelle [1136].) Dans une analyse associant des données de Seattle et Cleveland aux États-Unis et de Roubaix en France, on estime que l'incidence combinée du SAF et du TNAA était d'au moins 9,1 ‰ – près de 1 % de toutes les naissances, hors mortinatalité [1137].

Bien que le risque tératogène de l'éthanol soit avéré, aucun seuil d'innocuité n'a été défini [1138]. Le SAF pourrait concerner 1 % des enfants dont la mère boit 30 ml d'éthanol par jour au début de sa grossesse et plus de 30 % des enfants de gros buveurs [1053]. Dans une étude, intégrant une correction pour les variables confondantes, y compris le tabac, la petite taille des nourrissons était corrélée à la consommation de seulement 100 g d'éthanol par semaine au moment de la conception [1139]. Dans un autre rapport, un faible poids de naissance, une circonférence de la tête inférieure à la normale ainsi qu'une petite taille corporelle étaient corrélées à la consommation d'un seul verre par jour pendant les 2 premiers mois du premier trimestre [1140]. Dans une autre étude, la présence d'un dysmorphisme chez des enfants de 4 ans a été recherchée sans connaître la situation de la mère par rapport à l'alcool ; elle a été détectée chez 20,4 % des enfants dont la mère avait bu au moins 30 ml d'éthanol par jour au début de la grossesse par rapport à 9,3 % chez les enfants de mère ayant eu une consommation inférieure [1141]. La « consommation sociale » d'alcool pendant la grossesse a conduit à des anomalies du tracé électroencéphalographique des nouveau-nés, qui étaient plus graves chez les nourrissons des femmes buvant par intermittence que chez les véritables alcooliques [1142].

Dans des études réalisées à Seattle et au Canada, une faible consommation d'éthanol (3 ml par jour) comportait un risque d'effets neurologiques et comportementaux subtils, y compris une lenteur des réponses d'accoutumance et une faible succion tardive [1143-1145]. Dix grammes d'éthanol par jour au début de la grossesse étaient associés à un petit poids de naissance [1146] et, chez la souris, une seule exposition à l'éthanol à un moment essentiel entraînait des anomalies crâniofaciales [1147].

En considérant que la consommation d'éthanol pendant la grossesse est sous-déclarée [1148], ces résultats évoquent la possibilité inquiétante que de très faibles doses puissent entraîner des atteintes cognitives subtiles – qu'il n'existe en fait pas de dose en deçà de laquelle l'innocuité serait garantie [1148a]. Ils impliquent également qu'au moment où la femme se rend à sa première consultation anténatale, le mal a déjà été fait. Certains investigateurs critiquent les études citées et soutiennent que lorsque tous les facteurs de risque sont convenablement pris en compte, la consommation de 1 à 2 verres par jour n'est pas dangereuse [1149-1153]. Les preuves accumulées penchent cependant en faveur de ceux qui pensent qu'il existe une dose d'innocuité permettant de se prémunir de ce qui est probablement la principale cause tératogène du retard mental dans les pays occidentaux [1064].

L'éthanol est décelable dans le lait des mères qui consomment des boissons alcoolisées et les enfants qu'elles allaitent présentent des troubles du comportement alimentaire et du sommeil [1154]. En outre, le développement moteur était légèrement retardé chez des enfants de 1 an nourris au sein par des mères buvant de l'éthanol [1155]. Il est cependant de toute évidence difficile d'interpréter ces résultats en l'absence d'une correction pour un mauvais comportement de la mère [1156,1157].

## Substituts de l'éthanol

### Méthanol

Le méthanol (alcool méthylique, alcool de bois) est présent dans les solvants industriels, le gasohol, le liquide pour carburateur, le liquide d'imprimante, la laque, l'antigel, les bidons de carburants solides et les laves-vitre [1158,1159]. La contamination d'alcool de contrebande a entraîné une épidémie d'empoisonnement au méthanol. En 1951, 323 cas d'empoisonnement – dont 41 décès – ont suivi a distribution de whisky de contrebande contaminé dans l'État américain de Georgie, plus précisément à Atlanta [1160]. Une petite percée épidémique impliquait l'ingestion de liquide d'imprimante par les détenus d'une prison du Michigan [1161].

Bien que le méthanol soit rapidement absorbé dans le tube digestif, l'ébriété n'est pas très prononcée et les symptômes n'apparaissent en général qu'après 12 à 36 h. Les produits du métabolisme du méthanol sont toxiques pour les cellules des ganglions rétiniens, provoquant une vision brouillée, avec parfois des taches jaunes ou des scotomes centraux décrits comme des « flashs » ou une « tempête de neige ». Une cécité totale s'ensuit, avec des pupilles aréactives, une hyperémie de la papille optique, l'engorgement des veines rétiniennes puis, à terme, une atrophie optique [1159]. D'autres symptômes sont notamment les céphalées, les étourdissements, la nausée, les vomissements et les douleurs abdominales (souvent dues à une pancréatite). Trois manifestations doivent faire penser à une intoxication au méthanol – par rapport à une intoxication à l'éthanol : des plaintes visuelles, des douleurs abdominales et une acidose métabolique, avec un sensorium intact ou une ébriété seulement légère et l'absence d'une « haleine alcoolique » [1162]. Sans traitement, les symptômes évoluent vers un delirium, des crises convulsives et un coma. La respiration devient plus lente, superficielle et difficile. L'apparition d'une bradycardie assombrit le pronostic [1159, 1161].

Une cécité peut survenir après l'ingestion de seulement 15 ml de méthanol. Elle précède presque toujours le décès, qui est habituellement associé à des doses de 70 à 100 ml. La dose létale varie cependant très fortement d'une personne à l'autre. Un décès a été décrit après l'ingestion de seulement 6 ml de méthanol pur, tandis que dans un autre cas l'ingestion de plus de 500 ml n'a pas entraîné le décès du sujet [1158].

Le méthanol est métabolisé en formaldéhyde par l'ADH puis en acide formique, qui est à l'origine de l'acide métabolique avec une forte élévation du trou anionique [1163, 1164] (en cas d'hypotension, l'acide lactique intervient). Le formate est un inhibiteur des cytochrome oxydases *c* et $aa_3$ et l'acidose inhibe la respiration cellulaire et le métabolisme du formate [1165]. Sur le plan pathologique, une démyélinisation du nerf optique en amont de la lamina cribrosa survient ; l'œdème papillaire est secondaire à l'obstruction compressive du flux axoplasmique antérograde [1166].

Le traitement commence par une assistance cardiovasculaire et respiratoire et un lavage gastrique. Une administration de bicarbonate de sodium peut être nécessaire pendant plusieurs jours, car l'acidose récidive souvent après avoir répondu favorablement au traitement. Le traitement au bicarbonate entraîne en lui-même une hypokaliémie. On administre de l'éthanol en raison de l'affinité de l'éthanol pour l'ADH, qui dépasse largement celle du méthanol, et l'éthanol empêche ainsi la conversion du méthanol en métabolites toxiques. Le méthanol, que l'on trouve normalement dans le sang sous forme de traces (probablement dérivé de la microflore des voies digestives), a une demi-vie d'environ 24 h ; en présence d'éthanol, sa demi-vie peut augmenter et durer quelques jours. L'objectif est d'atteindre une concentration sanguine en éthanol de 100 mg/dl. La dose de charge est souvent de 7,6–10 ml/kg d'éthanol à 10 % dans du dextrose à 5 %, par voie intraveineuse (ou 0,8–1,0 ml/kg d'éthanol à 95 % par voie orale) ; la dose de maintien est ensuite de 1,4 ml/kg par heure d'éthanol à 10 % par perfusion (ou 0,15 ml/kg d'éthanol à 95 % par voie orale) [1158]. Les alcooliques chroniques et les patients sous hémodialyse nécessitent davantage. L'hémodialyse est recommandée pour tout patient symptomatique, présentant une acidose métabolique significative, ayant un taux de méthanol sanguin supérieur à 25 mg/dl ou des signes probants d'atteinte rénale. Pendant l'hémodialyse, la dose de maintien d'éthanol doit augmenter [1159]. On administre également du folate, car l'oxydation de l'acide formique en dioxyde de carbone dépend du folate. Le 4-méthylpyrazole (fomépizole), qui inhibe l'ADH, a été utilisé avec succès chez les animaux, mais n'est pas encore disponible pour une utilisation générale aux États-Unis [1167-1169].

Le traitement n'entraîne pas systématiquement le rétablissement de la vision ; le pronostic d'amélioration est mauvais chez les patients présentant une forte atteinte initiale, des pupilles dilatées non réactives ou un œdème rétinien étendu [1159]. Les personnes qui récupèrent d'un empoisonnement au méthanol souffrent parfois de troubles des mouvements, notamment de parkinsonisme et de dystonie [1170-1172]. La TDM ou l'IRM révèlent alors un infarctus du putamen, parfois hémorragique [1173]. L'électromyographie fait apparaître une dénervation concordant avec les lésions des cellules de la corne antérieure. L'autopsie expose une nécrose du putamen et des lésions neuronales étendues dans le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière [1174].

## Éthylène glycol

Présent dans l'antigel, les produits de dégivrage de pare-brise et les liquides de frein, l'éthylène glycol est consommé délibérément pour se substituer à l'éthanol. En 1997, 4867 cas d'empoisonnement à l'éthylène glycol ont été signalés aux États-Unis, dont 21 se sont terminés par le décès du patient [1178]. En quelques heures, l'ivresse est suivie de nausées, de vomissements, d'une ataxie, d'un nystagmus, d'une ophtalmoplégie, d'une myoclonie, de crises convulsives, de réflexes tendineux hypoactifs et d'une stupeur ou d'un coma. Une hypothermie et une légère fièvre peuvent également être observées. Une acidose métabolique avec un trou anionique marqué est provoquée par plusieurs métabolites de l'éthylène glycol (acides glycoliques), dont le plus important, l'oxalate, chélate le calcium et provoque une tétanie et des symptômes cardiaques, y compris un œdème pulmonaire [1159,1168,1176]. Des cristaux d'oxalate de calcium sont souvent (mais pas toujours) retrouvés dans les urines quelques heures après l'ingestion. Leur précipitation entraîne une insuffisance rénale quelques jours plus tard [1177]. Les patients qui se

rétablissent ont parfois des neuropathies résiduelles au niveau du crâne – et notamment une paralysie faciale – qui peut survenir jusqu'à 18 j après l'ingestion d'éthylène glycol ; un mécanisme possible passerait par le dépôt de cristaux d'oxalate [ 1178].

Le traitement commence par un lavage gastrique et une assistance respiratoire. Comme le méthanol, l'éthylène glycol est métabolisé par l'ADH, c'est pourquoi on administre également de l'éthanol. Là encore, comme lors d'un empoisonnement par le méthanol, on recommande une hémodialyse pour les patients symptomatiques ayant une acidose métabolique, une concentration sanguine en éthylène glycol supérieure à 25 mg/dl ou une insuffisance rénale [1158,1159,1179]. La diurèse forcée peut éviter la précipitation des cristaux d'oxalate et la thiamine et la pyridoxine pourraient permettre de changer le métabolisme de l'éthylène glycol afin de produire d'autres métabolites que l'oxalate. Le 4-méthylpyrazole (fomépizole) est efficace chez les animaux et les êtres humains empoisonnés à l'éthylène glycol [1180,1181].

Une femme ayant ingéré 720 ml d'antigel est entrée dans un coma avec des pupilles dilatées non réactives, une absence de réflexes tendineux, un pH artériel de 6,46 et une concentration sérique en éthylène glycol de 2600 mg/l. Suite à une hémodialyse, pendant laquelle de l'éthanol a été ajouté au dialysat, la patiente s'est totalement rétablie.

### Isopropanol

L'isopropanol, présent dans l'alcool à friction, les ciments du bâtiment, les produits de nettoyage des vitres et de dégivrage de pare-brise, est également utilisé comme substitut de l'éthanol [1158,1183]. Pour décourager son ingestion délibérée, un colorant bleu est souvent ajouté à l'alcool à friction – le « paradis bleu » des Anglo-Saxons (« *blue heaven* »). L'intoxication survient également par l'inhalation et l'absorption cutanée, en particulier chez les enfants. Métabolisé en acétone, l'isopropanol entraîne généralement une cétose sans acidose lactique. La gastrite, les douleurs abdominales et les vomissements sont importants, suivis d'une ataxie, d'une confusion ou du coma. Un myosis, une diminution des réflexes tendineux, une hypothermie, une nécrose des tubules rénaux, une myopathie et une anémie hémolytique surviennent. L'hypotension est secondaire à une dépression cardiaque directe. Le traitement est de type symptomatique et commence par un lavage gastrique – l'isopropanol continue à être secrété dans l'estomac. Le recours à l'hémodialyse est pratiqué chez les patients hypotendus ou comateux [1158,1184]. L'isopropanol étant lui-même sa principale toxine, l'administration d'éthanol est inutile.

### Absinthe

Au I^er^ siècle de notre ère, Pline l'Ancien décrivait un vin fortifié avec des extraits de l'armoise absinthe (*Artemisia absinthium*). Au XIX^e^ siècle, l'absinthe, une liqueur française distillée à partir d'armoise absinthe, d'éthanol, d'anis, de fenouil et d'autres herbes, est devenue populaire chez les écrivains et les artistes, dont Vincent Van Gogh et Henri de Toulouse-Lautrec [1185]. L'ingestion chronique de l'absinthe provoque un syndrome composé d'insomnies, d'hallucinations visuelles et auditives, d'une agitation, d'une psychose, de crises convulsives et d'une rhabdomyolyse. Aujourd'hui, l'absinthe est interdite aux États-Unis, en France et dans la plupart des autres pays européens (il en existe une forme moins puissante en République tchèque). L'huile d'armoise absinthe est cependant disponible via Internet pour être utilisée en « aromathérapie » et un cas de surdosage presque fatal a été rapporté [1186].

L'extrait d'armoise absinthe contient de l'α-thuyone, un composé similaire au pinène (dans la térébenthine), et du camphre (sur les boules antimites). Des études portant sur *Drosophila* et la souris ont découvert que l'α-thuyone bloquait les récepteurs GABAergiques cérébraux [1187].

## Traitement de l'alcoolisme chronique

### Poser le diagnostic

En dépit du fait que 90 % des adultes vus lors de consultations de routine chez leur généra-

**Tableau 12.21.** Score CAGE

| | |
|---|---|
| 1 | Avez-vous déjà eu le sentiment que vous deviez *réduire* votre consommation d'alcool ? |
| 2 | Des gens vous ont-ils déjà *importuné(e)* parce qu'ils critiquaient votre consommation d'alcool ? |
| 3 | Vous êtes-vous déjà senti(e) mal à l'aise ou *coupable* au sujet de votre consommation d'alcool ? |
| 4 | Vous est-il déjà arrivé de boire un verre dès le réveil pour vous calmer ou récupérer d'une « gueule de bois » *(pour ouvrir les yeux)* ? |

liste déclarent consommer de l'alcool et que jusqu'à 45 % d'entre eux déclarent en abuser [18], il est rare que les médecins questionnent leurs patients sur leur consommation d'alcool ou leur conseillent de cesser de boire [1188]. De simples questionnaires de dépistage peuvent se révéler un point de départ efficace. Par exemple, les scores du test CAGE compris entre 1 et 4 (tableau 12.21) indiquent une probabilité d'abuser de l'alcool de 7 %, 46 %, 72 % et 98 % [18]. Le questionnaire CAGE est cependant plus spécifique que sensible. Une étude réalisée chez plus de 5000 patients de généralistes âgés de plus de 60 ans a révélé que 15 % des hommes et 12 % des femmes avaient une consommation excédant les limites recommandées par l'agence américaine National Institute of Alcohol and Alcoholism (plus de 14 verres par semaine pour les hommes et plus de 7 verres par semaine pour les femmes). Le questionnaire CAGE, utilisé seul, n'a identifié un problème d'alcool que chez 9 % des hommes et 3 % des femmes. Le reste des patients a été identifié en demandant la quantité et la fréquence précises de la consommation [1189].

## Hétérogénicité des patients et des thérapies

Dans la volumineuse littérature qui porte sur le traitement de l'alcoolisme, les opinions bien ancrées sont plus fréquentes que les données scientifiques. Il est intéressant de noter qu'il y a différents types de patients à traiter [1190]. Comme nous l'avons vu un peu plus tôt, une personne qui a des problèmes avec l'alcool n'est pas forcément physiquement dépendante ; il n'existe aucun type de personnalité définissant un alcoolique ; et la génétique, associée à une maladie psychiatrique, ainsi qu'une certaine misère sociale jouent des rôles différents. La grande majorité des alcooliques aux États-Unis ont un emploi et vivent avec leur famille [1191]. Au cours des dernières décennies, cependant, les alcooliques ont commencé à utiliser de plus en plus d'autres substances. Dans une étude menée en 1985, l'abus d'une autre substance a été détecté chez 45 % des hommes et 11 % des femmes alcooliques [1192] et, dans un rapport issu du Centre médical de l'agence des vétérans, à San Diego aux États-Unis, 53 % des alcooliques primaires consommaient du cannabis, 23 % consommaient des psychostimulants, 14 % de la cocaïne et 11 % des sédatifs [1193]. Les patients présentent également souvent une maladie psychiatrique concomitante. Dans une série de cas, 50 % des femmes alcooliques avaient également un diagnostic psychiatrique, tel qu'une dépression unipolaire (24 %), une dépression bipolaire (4 %), un trouble anxieux (10 %) ou une psychose (6 %) [1194]. Dans une autre étude réalisée chez des personnes alcooliques, 18 % des hommes et 38 % des femmes étaient déprimés, 15 % des hommes et 29 % de femmes avaient des phobies, et 5 % des hommes et 9 % des femmes souffraient d'attaques de panique [1192]. Les patients présentent en outre différents comportements compliquant davantage le traitement. Par exemple, l'agence américaine des vétérans définit l'*alcoolisme secondaire* (« secondaire à un trouble psychiatrique acquis dont il est une manifestation ») comme étant une maladie répondant aux critères d'invalidité. Au contraire, l'*alcoolisme primaire* est défini comme une « mauvaise conduite volontaire » [1195]. Enfin, l'éthanol provoque de façon directe ou indirecte des troubles de la mémoire et de la cognition qui interfèrent forcément avec le traitement [1196].

Une telle hétérogénicité a conduit à l'élaboration de différentes approches thérapeutiques ; par exemple, les psychothérapies indi-

**Tableau 12.22.** Alcoolisme chronique : pharmacothérapie

| |
|---|
| Tranquillisants |
| Inhibiteurs de l'ALDH |
| Lithium et carbamazépine |
| Agents agonistes sélectifs de la sérotonine |
| Agents agonistes sélectifs de la dopamine |
| Agents agonistes sélectifs des opiacés |
| Antagonistes du *N*-méthyl-D-aspartate |
| GHB |
| Antagonistes des canaux calciques |
| Kudzu |
| NPY |
| Antagonistes des récepteurs cannabinoïdes |
| LSD |

viduelles ou de groupe, les thérapies par le biais de la famille ou du « réseau social », les pharmacothérapies et les thérapies comportementales (aversion). L'environnement varie également : par exemple, un hôpital général, un foyer de postcure, une clinique de réhabilitation médicoprofessionnelle ou les Alcooliques anonymes. Prise de façon globale, l'issue semble être indépendante du traitement administré en particulier [1197-1201]. Ce qui ne signifie pas que pour un patient individuel, un traitement ne soit pas préférable à un autre (tableau 12.22).

### Tranquillisants et autres agents GABAergiques

L'utilisation de médicaments tranquillisants ou sédatifs est particulièrement critiquée [1202,1203]. Les benzodiazépines et les barbituriques ont une tolérance croisée avec l'éthanol et pourraient donc avoir le même intérêt dans le traitement de l'alcoolisme que celui de la méthadone dans le traitement de l'addiction aux opiacés. Les sédatifs comportent cependant leur propre risque d'abus ; en fait, la grande majorité des personnes qui abusent des benzodiazépines sont également alcooliques [1204]. En dépit de leur tolérance croisée, les tranquillisants et les sédatifs peuvent également interagir avec l'éthanol de façon synergique. Leur utilisation dans l'alcoolisme chronique doit se faire de manière judicieuse et sélective. Une analyse récente d'études contrôlées a en outre conclu qu'un traitement global par des benzodiazépines n'améliore pas le taux d'abstinence [1205].

Des approches plus sélectives incluent l'utilisation des benzodiazépines chez les alcooliques de type I mais pas de type II ; l'impulsivité caractéristique de ces derniers pourrait être aggravée par ce type de traitement. Il est cependant possible que les alcooliques de type I sans autre trouble psychiatrique ne tirent un avantage d'aucune pharmacothérapie [1203]. Ceux qui présentent un alcoolisme secondaire doivent d'abord recevoir un traitement pour leur trouble mental primaire. Les attaques de panique répondent aux inhibiteurs de la monoamine oxydase, aux antidépresseurs tricycliques, aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou aux benzodiazépines, notamment l'alprazolam, le clonazépam et le lorazépam. Les phobies sociales répondent plus facilement aux bloqueurs β-adrénergiques et les phobies spécifiques à une thérapie comportementale. Pour l'anxiété générale, avec ou sans dépression, certains préfèrent l'imipramine ou l'amitriptyline aux benzodiazépines [1206]. D'autres privilégient la buspirone, un agoniste du récepteur 5-$HT_{1A}$ [1207,1208] (voir plus bas). De façon similaire, bien que l'alprazolam puisse se révéler efficace dans la dépression [1209], les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont probablement plus sûrs chez les alcooliques. Près de la moitié des schizophrènes ont une consommation abusive d'éthanol ou d'autres substances ; la mise en place d'une pharmacothérapie chez ces patients est particulièrement décourageante [1210].

Un agoniste inverse des benzodiazépines, le RO19-4603, seul ou en association avec un antagoniste des benzodiazépines, a diminué la consommation chez des rats ayant une préférence pour l'éthanol [1211,1212]. Une telle approche n'a pas encore été appliquée à l'être humain.

Le topiramate, un anticonvulsivant, facilite la transmission GABAergique (et inhibe probablement dans le même temps la transmission glutamatergique). Dans un essai randomisé en double insu, le topiramate s'est révélé supérieur à un placebo à 6 mois pour diminuer le nombre de verres par jour de consommation, baisser le taux sanguin de γ-glytamyl transférase et l'appétence rapportée par les sujets [1212a].

## Inhibiteurs de l'aldéhyde déshydrogénase

### *Disulfirame*

En inhibant l'ALDH, le disulfirame (Antabuse®) bloque l'oxydation de l'acétaldéhyde et produit tout un ensemble de symptômes désagréables. Dans les 5 à 10 min qui suivent l'ingestion d'éthanol, une sensation de chaleur et des bouffées congestives atteignent le visage et le thorax du patient, qui souffre ensuite de céphalées pulsatiles, d'une dyspnée, de nausées et vomissements, d'une hypersudation, de soif, de douleurs thoraciques, de palpitations, d'une hypotension, d'anxiété, d'une confusion, d'une faiblesse musculaire, de vertiges et d'une vision brouillée [113]. La gravité et la durée de ces symptômes dépendent de la quantité d'éthanol consommée. De petites quantités entraînent des symptômes légers suivis d'une somnolence, de sommeil et d'un rétablissement ; les réactions graves sont potentiellement mortelles et requièrent l'hospitalisation du sujet ainsi qu'une prise en charge soigneuse de l'hypotension, de l'ischémie cardiaque ou de l'arythmie. Chez jusqu'à 25 % des patients qui consomment plus de 500 mg par jour, une fatigue et une confusion se manifestent et évoluent vers une psychose toxique, une stupeur ou la catatonie [1214]. Les réactions au disulfirame peuvent survenir dans la semaine qui suit la prise de la dernière dose. En cas d'hépatopathie, l'intervalle peut être plus long encore [1215].

Bien que 150 000 à 200 000 Américains suivent actuellement un traitement de maintenance par le disulfirame, les preuves de son efficacité sont réduites. Pris le matin lorsque l'envie irrépressible de boire est la moins forte, 250 à 500 g par jour ne modifient pas le goût de l'éthanol et n'aident donc que ceux qui sont le plus motivés pour cesser de boire. Deux questions doivent alors être posées :

1. le disulfirame a-t-il un bénéfice quelconque ?
2. si cela est le cas, le bénéfice est-il basé sur une véritable aversion pharmacologique ou est-il simplement psychologique ?

Près de 100 études ayant tenté de répondre à la première question ne sont pas valables en raison de l'absence de contrôles ou d'une puissance statistique insuffisante [1216]. Dans deux essais cliniques correctement élaborés, des hommes alcooliques ont été randomisés pour recevoir 250 mg de disulfirame, 1 mg de disulfirame (c'est-à-dire un placebo) ou aucun médicament. Les trois groupes ont bénéficié d'une aide psychologique [1217, 1218]. Dans la première étude, à 6 mois, une augmentation modeste mais significative de l'abstinence totale parmi les patients prenant du disulfirame a été observée dans les deux groupes ; ce résultat suggère que l'effet est principalement dû à la peur des patients. Dans la seconde étude, à 12 mois, aucune différence dans l'abstinence totale, le temps écoulé avant le premier verre ou la stabilité sociale n'a été observée, mais le nombre de jours de consommation a diminué chez les patients prenant la dose complète de disulfirame par rapport à ceux qui prenaient le placebo ou aucun médicament. Cette différence concorde avec une véritable aversion pharmacologique. Dans d'autres études, le disulfirame diminuait la fréquence de la consommation après une rechute mais n'était pas plus efficace que le suivi psychologique seul pour aider le patient à maintenir une abstinence continue. Il semble être plus efficace chez les patients plus âgés, ayant un emploi et socialement stables [1219-1221].

Une étude européenne qui comparait des implants de disulfirame, des implants de placebo et aucun implant a montré une réduction du nombre de jours de consommation chez les patients implantés, quel que soit l'implant, ce qui suggère là encore un effet comportemental plutôt que pharmacologique [1222].

Une analyse plus récente de 24 études portant sur les issues consécutives à la prise orale de disulfirame et de 14 études portant sur les issues de la pose d'implants de disulfirame

entre 1967 et 1995 a conclu que bien que la rigueur méthodologique dépassât celle des études antérieures, elle était dans l'ensemble assez mauvaise. Les auteurs ont conclu que l'efficacité de la promotion de l'abstinence était « étonnamment absente » et qu'il n'existait aucune preuve valable en faveur de la pose d'implants de disulfirame [1223].

Les effets secondaires du disulfirame – en l'absence d'éthanol – sont liés à la dose et incluent notamment l'hypertension, les étourdissements, les pertes de mémoire, l'ataxie, la dysarthrie et la neuropathie périphérique [1224,1225]. Il peut s'avérer difficile de distinguer les complications du disulfirame des effets de l'éthanol lui-même. Toutefois, en cas de polyneuropathie induite par le disulfirame, les symptômes apparaissent entre 2 et 6 mois après le début du traitement et évoluent plus rapidement que dans la polyneuropathie alcoolique. Les paresthésies distales sont suivies d'engourdissements et d'une faiblesse musculaire, qui se propagent en direction proximale. Les biopsies nerveuses révèlent des accumulations de neurofilaments dans les axones dilatés [1226,1227].

De tels effets secondaires peuvent survenir chez des patients ne prenant que 250 mg de disulfirame par jour et un quart des patients qui prennent plus de 500 mg quotidiennement souffrent d'une fatigue, d'une confusion, d'une psychose et de stupeur [1213]. Des crises convulsives généralisées et des névrites optiques sont rapportées [1228]. Une polynévrite fulminante est survenue après un surdosage de disulfirame et d'éthanol [1229], et un delirium avec des hallucinations visuelles mais sans symptômes végétatifs majeurs a suivi une ingestion d'éthanol alors que le patient était sous disulfirame [1230].

L'hépatite aiguë et la dermatite sont également rencontrées et sont des réactions idiosyncratiques non liées à la dose, contrairement aux complications neurologiques [1226,1227].

Des rapports empiriques évoquent une tératogénicité lorsque le disulfirame est pris au cours du premier trimestre de la grossesse [1231].

### *Carbasalate calcique*

Disponible en Europe et au Canada, le carbasalate calcique produirait selon certains une réaction d'aversion plus légère que le disulfirame [1213]. Il a entraîné une hypothyroïdie chez des patients souffrant au préalable d'une diminution de la fonction thyroïdienne, un phénomène fréquent chez les alcooliques. À la différence du disulfirame, le carbasalate calcique n'inhibe par la dopamine β-hydroxylase et est moins susceptible de provoquer ou d'aggraver une dépression ou une psychose [1232].

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses autres substances produisent des réactions analogues au disulfirame après l'ingestion d'éthanol, mais les effets sont généralement légers et ces agents n'ont aucune utilité pour traiter les alcooliques. Les patients qui prennent du disulfirame peuvent avoir des réactions aversives lorsqu'ils sont exposés à des solvants dans le cadre de leur travail (par exemple, la peinture ou les céramiques) [1233] ou à d'autres médicaments contenant de l'éthanol (par exemple, les traitements antiasthme) [1215,1234]. Des symptômes évoquant des réactions au disulfirame peuvent survenir chez des patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase avec des boissons alcoolisées contenant de la tyramine, comme le chianti [1215].

### Lithium et carbamazépine

Les fréquentes sautes d'humeur des alcooliques ont conduit à la réalisation d'un essai contrôlé sur le lithium, qui s'est avéré diminuer le besoin d'hospitalisation chez les sujets traités [1235]. Des rats recevant du lithium présentaient également une préférence réduite pour l'éthanol [1236]. D'autres essais contrôlés chez l'être humain n'ont cependant pas permis de démontrer l'existence d'un bénéfice chez les alcooliques dépressifs ou non dépressifs [1237,1238]. Le lithium reste malgré tout approprié pour les patients atteints de trouble bipolaire ainsi que pour l'alcoolisme secondaire. Comme avec le disulfirame, l'observance représente un problème, et l'éthanol diminue le seuil de toxicité du lithium.

Un essai randomisé en double insu trouvé que la carbamazépine était supérieure à un

placebo pour diminuer la consommation d'alcool des patients dépendants à l'éthanol, mais l'essai n'incluait que 29 patients [1239].

## Agents sélectifs de la sérotonine

Comme nous l'avons vu un peu plus haut, au moins 14 récepteurs 5-HT ont été identifiés, ainsi que les différentes sous-unités au sein de chaque famille (5-$HT_{1A}$, 5-$HT_{1B}$, etc.). Étant donné que les populations d'alcooliques sont également hétérogènes et que la sérotonine joue un rôle majeur dans l'appétit, l'excitation, le contrôle des impulsions et d'autres caractères propres à chaque individu, il n'est pas surprenant que des essais portant sur des agonistes sélectifs et sous-sélectifs, des antagonistes et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans le cadre d'un traitement de l'alcoolisme aient donné des résultats irréguliers [1240].

Chez les animaux, l'administration aiguë d'éthanol libère du 5-HT dans l'Acc mais l'administration chronique provoque une diminution de cette libération [1241]. Des rats ayant une préférence pour l'éthanol ont des taux de 5-HT dans l'Acc inférieurs aux rats n'ayant pas cette préférence [1242]. Les agonistes 5-$HT_{1A}$ et les antagonistes 5-$HT_{2A}$ et 5-$HT_{3A}$ diminuent la consommation d'éthanol chez les rats ayant une préférence pour l'éthanol [1243] et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) diminuent la consommation d'éthanol chez les singes [1244]. Chez l'être humain, l'ondansétron, un antagoniste du 5-$HT_3$, augmente les effets toxiques et les sensations aversives de la consommation d'éthanol [1245]. Les patients ayant un alcoolisme de type II selon la classification de Cloninger (ou, selon celle de Baron, un alcoolisme de type B), qui est caractérisé par une apparition précoce et un comportement impulsif ou sociopathe, ont un faible taux sanguin du précurseur tryptophane de la sérotonine par rapport à des contrôles, tout comme les alcooliques souffrant de dépression comorbide [1246].

### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine*

Les premières études réalisées sur les ISRS (fluoxétine, zimélidine, citalopram et viqualine) dans la « phase initiale d'une consommation problématique d'alcool » (50 g d'éthanol par jour) ont montré une diminution de la consommation mais n'ont pas identifié chez les patients des caractères qui permettraient de prédire la réponse [1247-1249]. Il a également été difficile de déterminer si la suppression de la consommation d'éthanol était due à une diminution du renforcement ou à des « diminutions généralisées du comportement de consommation » [1250]. Sur quatre essais ultérieurs contrôlés contre placebo de la fluoxétine [1251-1254], un seul montrait un bénéfice [1254]. En outre, dans l'un d'entre eux, bien que la fluoxétine ne présentât aucun avantage sur le placebo, les deux groupes ont diminué leur consommation de plus de 75 %, indiquant l'efficacité possible de la psychothérapie comportementale et cognitive concomitante [1253].

Les ISRS ont été étudiés chez des patients dont le comportement évoquait un dérèglement du 5-HT, à savoir une dépression ou un comportement impulsif [1254]. Un essai en double insu portant sur la fluoxétine chez les alcooliques souffrant d'une dépression comorbide a trouvé que la fluoxétine était supérieure au placebo pour réduire la consommation d'alcool et les troubles de l'humeur [1255]. Une étude utilisant le citalopram divisait les alcooliques en groupes correspondant aux types I et II de Cloninger ; le citalopram était supérieur au placebo pour réduire la consommation d'alcool, avec un bénéfice équivalent dans chaque sous-groupe [1256]. Dans deux autres études, la sertraline et la fluoxétine ont été comparées à un placebo chez des alcooliques de type B selon Babor (qui correspond au type II de Cloninger) ; dans ces deux études, les patients qui ont reçu les ISRS buvaient *plus* que ceux ayant reçu le placebo [1257,1258]. Dans une étude portant sur des alcooliques de type A selon Babor, en revanche, les patients qui prenaient la sertraline buvaient moins que ceux qui prenaient un placebo [1258]. Dans une autre étude, la sertraline a contre toute attente diminué la consommation d'alcool des patients ne souffrant pas de dépression comorbide mais pas des patients dépressifs [1259].

### *Agonistes partiels 5-HT$_1$*

L'effet net de la buspirone, un agoniste partiel 5-HT$_1$ est d'augmenter la fonction du 5-HT, car les récepteurs post-synaptiques sont plus sensibles que les autorécepteurs inhibiteurs. D'un point de vue théorique, la buspirone devrait ainsi faire baisser la consommation d'éthanol, ce qui s'est révélé être le cas dans certaines études chez l'animal [1250]. Cependant, les études de la buspirone chez l'être humain ont été majoritairement négatives [1260]. Trois études comparaient la buspirone à un placebo chez des alcooliques souffrant d'anxiété comorbide. Deux d'entre elles rapportaient un bénéfice [1261,1262], pas la troisième [1263]. Dans une autre étude, bien que l'alcoolisme apparaissant à un âge précoce ait été associé à un faible taux de métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5HIAA), dans le LCR, la buspirone n'a eu aucune utilité, quel qu'ait été l'âge de début de l'alcoolisme [1264].

### *Antagonistes 5-HT$_2$*

Chez les animaux, la ritansérine et l'ampérozide, des antagonistes du 5-HT$_2$, diminuent la consommation d'éthanol ; l'ampérozide réduit cependant aussi la consommation de nourriture [1250]. Deux essais contrôlés contre placebo ont montré que la ritansérine n'apportait aucun bénéfice dans le traitement de l'alcoolisme [1265,1266].

### *Antagonistes 5-HT$_3$*

L'éthanol potentialise les courants ioniques médiés par les récepteurs 5-HT$_3$ en cultures cellulaires, et cette action est bloquée par les antagonistes des récepteurs 5-HT$_3$. Ces récepteurs sont présents sur les terminaisons des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques, où ils potentialisent la libération de dopamine. Le blocage des récepteurs 5-HT$_3$ diminue donc l'activité dopaminergique ainsi que les effets inducteurs de récompense des substances d'abus. Chez l'animal, les antagonistes des 5-HT$_3$ diminuent la consommation d'éthanol [1250].

Plusieurs études indiquent que l'ondansétron, un antagoniste 5-HT$_3$, serait efficace dans l'alcoolisme humain. Un rapport décrit que l'ondansétron diminue à la fois le désir de boire et les effets positifs subjectifs induits par l'éthanol [1267]. Dans une étude en double insu contrôlée contre placebo, des doses de 0,5 mg, mais non de 4 mg, d'ondansétron produisait une tendance vers une diminution de la consommation d'éthanol, soulevant la possibilité d'une courbe dose-réponse en U inversé [1268]. Dans un essai en double insu de taille plus importante, un grand nombre de doses d'ondansétron se sont révélées plus efficaces que le placebo pour diminuer la consommation d'éthanol parmi les personnes ayant un alcoolisme d'apparition précoce par rapport à l'alcoolisme d'apparition tardive [1250].

## Agents sélectifs de la dopamine

Les agonistes dopaminergiques que sont l'apomorphine et la bromocriptine diminuent l'ingestion d'éthanol chez le rat. Paradoxalement, l'association de dihydroergotoxine, un inhibiteur de la libération de dopamine, et de thioridazine, un inhibiteur de la dopamine, produit le même effet [1269]. Chez l'animal, l'halopéridol et le tiapride, des antagonistes du récepteur DA$_2$/DA$_3$, diminuent l'hyperactivité induite par l'éthanol et le flupenthixol, un antagoniste du récepteur DA$_1$/DA$_2$ a une efficacité modérée pour réduire la consommation d'éthanol [1250,1270].

Chez l'être humain, le tiapride était supérieur au placebo pour augmenter l'abstinence et ce médicament existe aujourd'hui en Europe pour le traitement de la dépendance à l'éthanol [1271]. Toutefois, dans une étude comparable, des patients recevant du flupenthixol n'ont constaté aucun bénéfice ni augmentation du taux de récidive [1272].

## Agents spécifiques des opioïdes

### *Antagonistes des récepteurs* μ

L'interaction entre l'éthanol et les systèmes opiacés endogènes est complexe (voir plus haut), c'est pourquoi il est logique de s'attendre à des observations en apparence paradoxales. Chez le rat, la consommation d'éthanol est supprimée par la morphine, la méthadone, le lévophanol et les inhibiteurs de l'enképhalinase, et ces effets sont inhibés par la naloxone [1273]. Dans d'autres études chez l'animal, de faibles doses de morphine ont augmenté la consommation d'éthanol, mais des doses plus élevées l'ont diminuée

[1274]. Au xix[e] siècle, les alcooliques étaient souvent soignés avec des opiacés, et certaines études indiquent que les opiacés réduiraient l'appétence pour l'éthanol [1275]. Bien que l'alcoolisme soit fréquent chez les patients participant à un programme de maintenance par la méthadone, il se trouve en fait qu'en lui-même, cet agent diminue plus probablement l'appétence pour l'éthanol qu'il ne l'augmente [1276].

D'un autre côté, la naloxone atténue l'autoadministration d'éthanol chez les rats ayant une préférence pour l'éthanol [1277] et la naltrexone diminue la consommation d'éthanol chez le singe [1278]. Cependant, l'administration chronique de ces antagonistes ne permet pas de stabiliser la diminution de la consommation d'éthanol [1279] et, dans certaines études, cette diminution semble faire partie d'une action non spécifique de la naltrexone sur les comportements de consommation [1250]. Chez le rat, la naltrexone inverse la libération de dopamine induite par l'éthanol dans l'Acc [1280]. Les sujets alcooliques et non alcooliques rapportent une baisse des effets subjectifs de l'éthanol et du désir de boire lorsqu'ils prennent de la naltrexone [1281-1283].

Deux essais en double insu comparant la naltrexone à un placebo chez des sujets dépendants de l'éthanol ont trouvé une diminution des jours de consommation d'alcool ou une augmentation du taux d'abstinence chez les patients recevant la naltrexone [1284,1285]. Bien que le nombre de participants à chaque étude ait été réduit (70 et 97) et que la durée d'investigation ne fût que de 12 semaines, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a par la suite approuvé l'utilisation de la naltrexone dans le traitement de l'alcoolisme, le premier agent à avoir été autorisé dans ce but aux États-Unis depuis le disulfirame près d'un demi-siècle plus tôt.

Dans l'une de ces études [1285], le bénéfice du naltrexone était visible chez les sujets recevant une psychothérapie symptomatique de façon concomitante, mais pas chez ceux qui recevaient un traitement visant à améliorer leurs « capacités d'adaptation » ; de plus, 5 mois après l'arrêt de la naltrexone, l'abstinence n'a pas changé dans les deux groupes, naltrexone et placebo [1286].

La naltrexone s'est révélée supérieure au placebo dans une étude incluant des « alcooliques non fortement dépendants, socialement stables et motivés » [1287]. Trois autres essais randomisés n'ont pu établir aucun avantage de la naltrexone sur le placebo ; le bénéfice apparent constaté au cours des premières semaines du traitement a fini par disparaître malgré la poursuite du traitement [1288-1290]. Deux de ces études incluaient des patients qui étaient également dépendants de la cocaïne [1289,1290]. Dans une autre étude, les sujets recevant de la naltrexone présentaient des taux élevés de nausées et vomissements [1291].

Une vaste étude multicentrique, en double insu et contrôlée contre placebo, randomisait des vétérans de guerre américains dans trois bras de traitement : 12 mois de naltrexone, 3 mois de naltrexone puis 9 mois de placebo ou 12 mois de placebo [1292]. Il n'y a eu aucune différence entre les groupes pour ce qui concerne le délai ou la prévention d'une rechute dans une forte consommation, le nombre de jours de consommation ou la quantité d'éthanol absorbée à chaque consommation, et les issues n'étaient pas influencées par la durée de l'administration de naltrexone, le degré d'observance du traitement ou la participation à un programme d'aide psychologique ou aux alcooliques anonymes. Les patients étaient pratiquement tous des hommes, dont l'âge moyen (49) était supérieur de 10 ans aux études précédentes, qui avaient une dépendance plus forte à l'éthanol et qui manquaient souvent de soutien social. Il reste donc possible que la naltrexone apporte un bénéfice aux alcooliques plus jeunes et moins dépendants [1293].

Un essai multicentrique allemand a également trouvé que la naltrexone n'était pas plus efficace qu'un placebo pour diminuer les épisodes de forte consommation [1293a]. Une étude espagnole comparait la naltrexone et l'acamprosate sur une période de 12 mois ; le nombre moyen de jours avant la rechute était de 63 avec la naltrexone et de 42 avec l'acamprosate [1294]. Une étude finlandaise a découvert que bien que la naltrexone ne soit pas plus efficace qu'un placebo pour stabiliser l'abstinence, elle était quand même supérieure

au placebo pour empêcher les fortes consommations occasionnelles [1295]. Des observations similaires ont été faites dans une étude espagnole [1295a]. Une méta-analyse du centre Cochrane portant sur 19 études contrôlées impliquant la naltrexone a trouvé que cette dernière était supérieure au placebo à 3 mois concernant le nombre de jours de consommation, mais qu'il n'y avait aucune différence à 6 mois concernant le suivi du traitement jusqu'à son terme [1295b].

Dans un essai randomisé en double insu, la naltrexone combinée à l'antagoniste 5-$HT_3$ ondansétron s'est révélée supérieure au placebo pour diminuer la consommation d'éthanol, telle qu'elle était reflétée dans les taux de transferrine sérique déficiente en hydrates de carbone [1295c].

L'hépatotoxicité est une autre complication potentielle de la naltrexone [1283]. Le nalmefène, un antagoniste opiacé μ et κ, est moins toxique pour le foie et, au cours d'un essai de 12 semaines, la nalmephine s'est révélée plus susceptible d'entraîner l'abstinence qu'un placebo [1296].

#### *Antagonistes du récepteur δ*

Les études chez l'animal suggèrent que le naltribène et le maltrindole, des antagonistes du récepteur δ, ont un bénéfice potentiel pour supprimer la consommation d'éthanol [1250].

### Antagonistes du NMDA

#### *Acamprosate*

La consommation chronique d'éthanol entraîne une régulation à la hausse des récepteurs au NMDA. L'acamprosate (calcium acétyl-homotaurine), un composé de synthèse de structure similaire au GABA, semble agir en restaurant la tonicité des récepteurs au NMDA dans le système glutamatergique. Les mécanismes d'action envisagés incluent un agonisme au niveau des récepteurs GABAergiques, un antagonisme des récepteurs au NMDA et un antagonisme au niveau des canaux calciques voltage-dépendants [1250, 1283].

Bien que l'acamprosate ne soit que faiblement antagoniste au niveau des récepteurs au NMDA, il pourrait avoir des effets spécifiques à certaines régions via son aptitude à moduler l'expression de sous-unités particulières du récepteur au NMDA [1297,1297a]. Chez les rongeurs, l'acamprosate atténue la consommation d'éthanol mais pas d'eau ni de nourriture, et il supprime les réponses conditionnées par des indices à l'éthanol chez des animaux auparavant dépendants [1298]. Chez la souris, l'acamprosate a diminué l'installation d'une préférence de place conditionnée à l'éthanol et à la cocaïne, mais pas à la morphine [1298a].

Seize essais cliniques incluant un total de 4500 patients ont été menés dans 11 pays européens ; dans quatre essais, l'acamprosate conférait un bénéfice significatif par rapport à un placebo, comme le reflétait le taux plus important de patients ayant suivi le traitement jusqu'à son terme, le délai avant le premier verre, le taux d'abstinence et la durée d'abstinence cumulative [1299]. Les effets secondaires incluent des diarrhées chez 10 % des participants et des céphalées chez 20 %. Bien qu'en 2003, l'acamprosate ne soit toujours pas autorisé aux États-Unis, les éléments en faveur de son efficacité sont plus probants que pour le disulfirame ou la naltrexone.

#### *Autres antagonistes des récepteurs au NMDA*

Chez l'animal, les antagonistes des récepteurs au NMDA que sont la phencyclidine (PCP) et la dizocilpine se substituent à l'éthanol dans les paradigmes de discrimination des drogues, et chez les êtres humains alcooliques, la substance apparentée kétamine produit des effets subjectifs analogues à ceux de l'éthanol (mais non analogues à ceux de la cocaïne ou du cannabis) sans induire d'appétence [1300]. Concordant avec ces observations, les agonistes agissant au niveau du site modulateur glycine du complexe NMDA diminuent les effets de l'éthanol chez les animaux, et la D-cyclosérine, un agoniste partiel agissant sur le site de la glycine, aggrave l'intoxication à l'éthanol chez l'être humain [1300]. On ne sait pas encore si ces observations conduiront à l'élaboration de médicaments utilisables en pratique clinique. Des psychiatres de la ville de Saint-Pétersbourg, en Russie, ont rapporté des taux d'abstinence plus élevés chez des

alcooliques recevant de la kétamine en plus de leur psychothérapie (« thérapie psychédélique à la kétamine ») que chez des patients bénéficiant uniquement d'une psychothérapie [1031].

### Acide γ-hydroxybutyrique

L'acide γ-hydroxybutyrique (GHB), un composant naturellement présent dans le cerveau (voir le chapitre 5), semble avoir une action agoniste au niveau des récepteurs $GABA_A$ ainsi que des récepteurs spécifiques du GHB [1302]. Cet agent atténue la gravité des signes du sevrage de l'éthanol chez les rongeurs et réduit la consommation volontaire d'éthanol chez des rats ayant une préférence pour l'éthanol [1303].

Dans un essai clinique italien en double insu, le GHB a diminué la consommation d'éthanol et cet agent est utilisé en Italie depuis 1991 pour le traitement de la dépendance à l'éthanol [1304,1305]. L'un des problèmes d'une thérapie au GHB est qu'entre 10 % et 15 % des patients traités finissent par en avoir une consommation abusive, avec une escalade des doses pour atteindre l'euphorie [1305,1306].

### Antagonistes des canaux calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques analogues à la dihydropyridine diminuent la discrimination de l'éthanol et la consommation d'éthanol chez les rongeurs ayant une préférence pour cette substance [1250]. Toutefois, chez l'être humain, l'isradipine n'a pas modifié l'humeur positive subjective induite par l'éthanol [1307]. Aucun essai clinique n'a été mené chez des sujets dépendants à l'éthanol.

### Kudzu

La racine de *Pueraria lobata* (kudzu) est utilisée par les herboristes chinois depuis plusieurs millénaires pour traiter la fièvre, la diarrhée et d'autres troubles. Son utilisation dans le cadre des pathologies associées à l'éthanol est décrite dans une pharmacopée chinoise depuis le vii$^{e}$ siècle de l'ère chrétienne. Chez des hamsters dorés syriens et rats ayant une préférence pour l'éthanol, un extrait de kudzu supprime la consommation d'éthanol. Ce sont deux isoflavones du kudzu qui sont responsables de cet effet. La dadzine est un inhibiteur de l'ALDH. La dadzéine est un inhibiteur de l'ADH. Des actions sur les systèmes monoaminergiques ont également été envisagées. Le kudzu, qui reste largement utilisé en Chine pour traiter l'alcoolisme, n'a pour le moment pas encore été validé par des essais cliniques [1308,1309].

### Neuropeptide Y

Les rats ayant une préférence pour l'éthanol présentent des taux de NPY dans l'hippocampe et l'amygdale inférieurs aux rats sans préférence et des études chez l'animal indiquent qu'une administration de NPY produirait des effets comportementaux et physiologiques analogues à ceux de l'éthanol [1310,1311]. L'hypothèse selon laquelle le NPY peut agir comme un substitut endogène de l'éthanol soulève la possibilité d'une utilisation pour prévenir le sevrage ou traiter la dépendance. Toutefois, aucune étude n'a pour l'instant été réalisée chez l'être humain.

### Antagonistes des récepteurs cannabinoïdergiques

Dans des cultures cellulaires de neuroblastomes, l'exposition chronique à l'éthanol augmente le taux d'anandamide, un cannabinoïde endogène, et chez la souris, l'ingestion chronique d'éthanol provoque une régulation à la baisse des récepteurs cannabinoïdergiques $CB_1$. Chez le rat, l'éthanol et le tétrahydrocannabinol présentent une tolérance croisée [1312]. Chez des rongeurs ayant une préférence pour l'éthanol, un antagoniste du récepteur $CB_1$ a diminué la consommation d'éthanol. Aucune étude comparable n'a été réalisée chez l'être humain [1313-1315].

### LSD

Pendant les années cinquante et soixante, plusieurs études ont examiné l'utilisation du LSD dans le traitement de l'alcoolisme. La base théorique de telles recherches était plutôt comportementale que spécifiquement pharmacologique ; une expérience psychédélique aurait la propriété d'augmenter la conscience de soi et de diminuer les conflits internes [1316]. Peu d'études ont été contrôlées et celles qui l'ont été comportaient d'importantes erreurs méthodologiques [1317]. En outre, les études avaient tendance à être

basées sur la répression et d'autres aspects de la théorie psychanalytique qui ont depuis été largement discrédités.

### Thérapie combinée

La diversité des effets pharmacologiques de l'ensemble des substances qui modifient la consommation d'éthanol justifierait en théorie l'emploi d'une thérapie combinée, et des études menées chez l'animal et chez l'être humain se sont révélées prometteuses. Par exemple, la combinaison d'un ISRS avec un inhibiteur des autorécepteurs sérotoninergiques présynaptiques donne des taux de sérotonine beaucoup plus élevés que ce que l'on constate avec les ISRS seuls, et cette combinaison a produit un effet thérapeutique additif chez des rats ayant une préférence pour l'éthanol [1318]. Des études similaires chez l'animal ont utilisé diverses combinaisons de naltrexone, d'ondansétron, d'inhibiteurs des canaux calciques et d'ISRS [1319].

Dans des études chez l'être humain, la naltrexone a été combinée à l'ISRS sertraline ainsi qu'à l'ondansétron, et l'acamprosate a été combiné à la naltrexone et au disulfirame, ce qui a produit dans chaque cas des résultats préliminaires prometteurs [1250,1320]. Cependant, aucun essai clinique n'a pour l'instant été mené dans le but de confirmer ces observations. Il est clair qu'une aide psychothérapeutique concomitante est essentielle à toute pharmacothérapie, et elle doit être personnalisée en fonction des caractéristiques propres à chaque patient. Les troubles psychiatriques comorbides doivent tout particulièrement être pris en compte.

### Alcooliques anonymes

Benjamin Rush fut l'un des premiers à envisager l'alcoolisme comme une maladie et à dire que les alcooliques sont incapables d'arrêter de boire lorsqu'ils sont livrés à eux-mêmes [1321]. Ce concept d'« impuissance face à l'alcool » est l'idéologie de base des Alcooliques anonymes (AA) qui, depuis leur création par « Bill W » et « Dr Bob » à Akron, dans l'État américain de l'Ohio en 1935, n'ont cessé de croître pour atteindre plus de 1 million de membres aux États-Unis et au Canada et 800 000 membres dans le reste du monde [1322]. Le « taux de succès » des AA est difficile à estimer en raison d'un taux élevé d'abandons précoces et de l'absence de dossier médical [1323-1325]. L'abstinence à 1 an se situe probablement entre 26 % et 50 %. Sur 100 alcooliques ayant tout d'abord bénéficié d'une aide psychologique en institution puis ayant assisté aux réunions des AA, un suivi à 8 ans a révélé que 29 % étaient parvenus à rester abstinents pendant au moins 3 ans, 24 % buvaient de façon intermittente et 47 % continuaient d'être gravement alcooliques [1326]. Il existe des organismes annexes d'entraide tels qu'Al-Anon pour les familles d'alcooliques et Alateen pour les adolescents dont les parents sont alcooliques.

### Acupuncture

Dans un essai randomisé prospectif, les alcooliques sévères récidivistes bénéficiaient de soins d'acupuncture utilisant des points d'insertion spécifiques et non spécifiques. Les patients « traités » étaient plus susceptibles de mener leur thérapie jusqu'à son terme [1327]. Cette étude a été critiquée sur la base d'une mauvaise conception ; en outre, la spécificité des points d'insertion de l'acupuncture, quelle que soit la pathologie concernée, est douteuse [1328,1329].

## Conclusion

Bien que la nécessité d'une hospitalisation ait été mise en doute [1330,1331], la « norme actuelle en matière de traitement » de l'alcoolisme consiste en une désintoxication suivie de plusieurs semaines de convalescence en centre de réhabilitation, qui comprennent une psychothérapie et une modification du comportement [1191]. Le patient est ensuite envoyé vers un établissement de suivi ambulatoire, souvent les AA. Une pharmacothérapie est délivrée avec précaution pour les problèmes psychiatriques associés. En 1984, plus de 540 000 Américains suivaient un programme de traitement de l'alcoolisme ou d'une association entre l'alcoolisme et une dépendance à une autre substance. Huit pour cent étaient hospitalisés, 10 % étaient en foyer d'accueil spécialisé et 82 % étaient des patients ambulatoires actifs [1332].

Une polémique réside dans le fait de décider si un alcoolique est capable de reprendre en toute sécurité une « consommation sociale d'alcool ». Certains pensent qu'avec un « ajustement réussi de sa vie », l'ancien alcoolique peut recommencer à boire [1333]. Il est inutile de préciser que beaucoup sont en total désaccord et qu'il existe un nombre considérable de données montrant que les alcooliques physiquement dépendants peuvent rarement réussir à maintenir une consommation modérée d'alcool [1326,1334-1336]. Ce que l'on admet en général, c'est que le traitement doit être personnalisé en fonction de chaque patient et que les essais et les erreurs doivent être anticipés. Pour ce qui concerne la psychothérapie et la pharmacothérapie, les preuves d'un bénéfice sont rares ; pour des mesures plus orthodoxes, qui incluent, en plus de l'acupuncture, les interventions radicales telles que la cingulotomie stéréotaxique [1337] ou l'hypothalamotomie [1338], il n'existe aucune donnée significative.

Les mesures préventives sont intéressantes mais sortent des limites de cet exposé : taxation et manipulation des prix, limites de la publicité et des messages de mise en garde, illustration dans les media publics, programmes d'éducation, mise en place d'un âge légal pour boire et lois sur l'alcool au volant. Comme pour les autres drogues, la mise en place de programmes de dépistage sur les lieux de travail pose de sérieux problèmes éthiques [1339]. L'échec de la Prohibition aux États-Unis n'exonère pas la société de son rôle dans l'élaboration de règles et de lois responsables pour lutter contre l'abus d'éthanol. En 1987, il y avait cinq fois plus d'Américains alcooliques que de consommation de cocaïne ou de crack et 30 fois plus d'alcooliques que d'héroïnomanes ; pour deux tiers des Américains qui demandent à participer à un programme de traitement de l'abus de substances, l'alcoolisme est le problème principal. Pourtant, en 1990, une somme de 100 millions de dollars américains proposée pour être allouée par le gouvernement fédéral aux États afin d'être redistribuée aux programmes de lutte contre l'abus de substances a été attribuée dans sa totalité aux consommateurs de drogues illégales [1340].

## Références


1. Devor EJ, Cloninger CR. Genetics of alcoholism. Annu Rev Genet 1989; 23:19.
2. Vallee BL. Alcohol in the western world. Sci Am June 1998; 278:80.

2a. McGovern P. Ancient Wine: The Search for the Origins of Viniculture. Princeton University Press, 2003.

3. Coffey TG. Beer Street, Gin Lane. Some views of 18th Century Drinking. Q J Stud Alcohol 1966; 27:669.
4. Warner J, Her M, Gmel G, Rehm J. Can legislation prevent debauchery? Mother Gin and public health in 18th-century England. Am J Public Health 2001; 91:375.
5. Musto DF. Alcohol in American history. Sci Am April 1996; 274:78.
6. Doyle R. Deaths caused by alcohol. Sci Am December 1996; 275:30.
7. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. N Engl J Med 1998; 338:592.
8. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. N Engl J Med 1989; 321:442.
9. Seventh Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. Rockville, MD: DHHS, Publication No. (ADM)-281-88-0002NIAAA, 1990.
10. Alcohol-related mortality and years of potential life lost–United States, 1987. MMWR 1990; 39:173.
11. Samson HH, Harris RA. Neurobiology of alcohol abuse. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:206.
12. Midanik LT, Clarke WB. The demographic distribution of U.S. drinking patterns in 1990: description and trends from 1984. Am J Public Health 1994; 84:927.
13. Hogan MJ. Diagnosis and treatment of teen drug use. Med Clin North Am 2000; 84:927.
14. Rehun J, Greenfield TK, Rogers JD. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the U.S. National Alcohol Survey. Am J Epidemiol 2001; 153:64.
15. Thun, MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. N Engl J Med 1997; 337:1705.
16. Hanson GR, Li T-K. Public health implications of excessive alcohol consumption. JAMA 2003; 289:1031.
17. Williams GD, Stinson FS, Parker DA, et al. Demographic trends, alcohol abuse and alcoholism, 1985-1995. Alcohol Health Res World 1987; 11:80.
18. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, et al. Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. Ann Intern Med 1991; 115:774.
19. Yersin B, Trisconi Y, Paccaud F, et al. Accuracy of the Michigan Alcoholism Screening Test for screening of alcoholism in patients of a medical department. Arch Intern Med 1989; 149:2071.

20. Hernandez-Munoz R, Baraona E, Blackberg I, Lieber CS. Characterization of the increased binding of acetaldehyde to red blood cells in alcoholics. Alcoholism 1989; 13:654.
21. Schellenberg F, Benard JY, Le Golf AM, et al. Evaluation of carbohydrate-deficient transferrin compared with TF index and other markers of alcohol use. Alcoholism 1989; 13:605.
22. Reynaud M, Schwan R, Loiseauz-Meunier MN, et al. Patients admitted to emergency services for drunkenness: moderate alcohol users or harmful drinkers? Am J Psychiatry 2001; 158:96.
23. Lykouras E, Markianos M, Moussas G. Platelet monoamine oxidase, plasma dopamine beta-hydroxylase activity, dementia and family history of alcoholism in chronic alcoholics. Acta Psychiatr Scand 1989; 80:487.
24. Johnson JH, Crider BP. Increase in Na,K-ATPase activity of erythrocytes and skeletal muscle after chronic Ethanol ethanol consumption: evidence for reduced efficiency of the enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:7857.
25. Roine RP, Nykanen I, Ylikahri R, et al. Effects of alcohol on blood dolichol concentration. Alcoholism 1989; 13:519.
26. Karkkainen P, Poikolainen K, Salaspuro M. Serum beta-hexosaminidase as a marker of heavy drinking. Alcoholism 1990; 14:187.
27. Roine RP, Eriksson CJ, Ylikahri R, et al. Methanol as a marker of alcohol abuse. Alcoholism 1989; 13: 172.
28. Glass IB, Chalmers R, Bartlett B, Littleton J. Increased plasma carnitine in severe alcohol dependence. Br J Addict 1989; 84:689.
29. Crabbe DW. Biological markers for increased risk of alcoholism and for quantitation of alcohol consumption. J Clin Invest 1990; 85:311.
30. Diaz F, Cadaveira F, Grau C. Short- and middle-latency auditory-evoked potentials in abstinent chronic alcoholics: preliminary findings. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990; 77:145.
31. Tabakoff B, Hoffman PL, Lee JM, et al. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and nonalcoholics. N Engl J Med 1988; 318:134.
32. Brathen G, Bjerve KS, Brodtkorb E, et al. Detection of alcohol abuse in neurological patients: variables of clinical relevance to the accuracy of the % CDT-TIA and CDTect methods. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:46.
32a. Anton RF, Stout RL, Roberts JS, et al. The effects of drinking intensity and frequency on serum carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase levels in outpatient alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1456.
33. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
34. Kessler RC, Crum, RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:313.
35. Alcohol-related disease impact-Wisconsin 1988. MMWR 1990; 39:178.
36. Naimi TS, Brewer RD, Mokdad A, et al. Binge drinking among U.S. adults. JAMA 2003; 289:70.
37. O'Malley PM, Johnston LD. Epidemiology of alcohol and other drug use among American college students. J Stud Alcohol 2002; Suppl 14:23.
38. Ashley MJ, Olin JS, LeRiche WH. Skid row alcoholism: a distinct sociomedical entity. Arch Intern Med 1976; 136:272.
39. Hughes PH, Brandenburg N, Baldwin DC, et al. Prevalence of substance use among US physicians. JAMA 1992; 267:2333.
40. O'Connor PG, Spickard A. Physician impairment by substance abuse. Med Clin North Am 1997; 81:1037.
41. Foster SE, Vaughn RD, Foster WA, et al. Alcohol consumption and expenditures for underage drinking and adult excessive drinking. JAMA 2003; 289:989.
42. McNeil DG. Liquor industry and scientists at odds over alcohol study. NY Times, February 26, 2003.
43. McClusker J, Cherubin CE, Zimberg S. Prevalence of alcoholism in general municipal hospital population. NY State J Med 1971; 71:751.
44. Moore RD, Bone LR, Geller G, et al. Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. JAMA 1989; 261:403.
45. DiFranza JR, Guerrera MP. Alcoholism and smoking. J Stud Alcohol 1990; 51:130.
46. Miller NS, Gold MS. Comorbid cigarette and alcohol addiction: epidemiology and treatment. J Addict Dis 1998; 17:55.
46a. Holden C. Winos on the rise in Britain. Science 2003; 302:224.
47. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. Annu Rev Nutr 2000; 20:395.
48. Lieber CS. Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: from pathogenesis to therapy. Crit Rev Clin Lab Sci 2000; 37:551.
49. Griezerstein HB. Tolerance to ethanol: effect of congeners present in bourbon. Psychopharmacology 1977; 53:201.
50. Suter PM, Schutz Y, Jequier E. The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. N Engl J Med 1992; 326:983.
51. Suter PM, Hasler E, Vetter W. Effects of alcohol on energy metabolism and body weight regulation: is alcohol a risk factor for obesity? Nutr Rev 1997; 55:157.
52. Lieber CS. Medical and Nutritional Complications of Alcoholism: Mechanisms and Management. New York: Plenum Press, 1992.
53. Salmela KS, Kessova IG, Tsyrlov IB, et al. Respective roles of human cytochrome P4502E1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:2125.

54. Mari M, Wu D, Nieto N, Cederbaum AI. CYP2E1-dependent toxicity and up-regulation of antioxidant genes. J Biomed Sci 2001; 8:52.
55. Zima T, Fiabva L, Mestek O, et al. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. J Biomed Sci 2001; 8:59.
56. Brown ZW, Amit Z, Rockman GE. Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats. Psychopharmacology 1979; 64: 271.
57. Ortiz A, Griffiths PJ, Littleton JM. A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence. J Pharm Pharmacol 1974; 26:249.
58. Korsten MA, Matsuzaki S, Feinman L, et al. High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. Differences between alcoholic and non-alcoholic subjects. N Engl J Med 1975; 292:386.
59. Rahwan RG. Toxic effects of ethanol: possible role of acetaldehyde, tetrahydroisoquinolines, and tetrahydro-beta-carbolines. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 34:3.
60. Myers RD. Isoquinolines, beta-carbolines and alcohol drinking: involvement of opioid and dopaminergic mechanisms. Experientia 1989; 45:436.
61. Tuomisto L, Airaksinen MM, Peura P, Eriksson CJP. Alcohol drinking in the rat: increases following intracerebroventricular treatment with tetrahydro-betacarbolines. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17: 831.
62. Goldstein DB. Effect of alcohol on cellular membranes. Ann Emerg Med 1986; 15:1013.
63. Harris RA, Baxter DM, Mitchell MA, et al. Physical properties and lipid composition of brain membranes from ethanol tolerant-dependent mice. Mol Pharmacol 1984; 25:401.
64. Peoples RW, Li C, Weight FF. Lipid vs. protein theory of alcohol action in the nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36:185.
65. Wirkner K, Poelchen W, Köles L. Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels. Neurochem Int 1999; 35:153.
66. Peoples RW, Weight FF. Cutoff in potency implicates alcohol inhibition of N-methyl-d-aspartate receptors in alcohol intoxication. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:2825.
67. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. Nature 1994; 367:607.
68. Yu D, Zhang L, Eisele JL, et al. Ethanol inhibition of nicotinic acetylcholine type α7 receptors involves the amino-terminal domain of the receptor. Mol Pharmacol 1996; 50:1010.
69. Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS, Wike PA. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. Neurochem Int 2000; 37:509.
70. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. Science 1989; 253:1721.
71. Diamond I, Gordon AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. Physiol Rev 1997; 77:1.
72. Dahchour A, DeWitte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. Prog Neurobiol 2000; 60:343.
73. Kumari M, Ticku MK. Regulation of NMDA receptors by ethanol. Prog Drug Res 2000; 54:152.
74. Tsai GC, Coyle JT. The role of glutaminergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Annu Rev Med 1998; 49:173.
75. Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi Y-B, Lipton SA. NMDA receptors: from genes to channels. Trends Pharmacol Sci 1996; 17:348.
76. Wright JM, Peoples RW, Weight FF. Single-channel and whole-cell analysis of ethanol inhibition of NMDA-activated currents in cultured mouse cortical and hippocampal neurons. Brain Res 1996; 738:249.
77. Davis KM, Wu J-Y. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. J Biomed Sci 2001; 8:7.
78. Woodward JJ. Ionotropic glutamate receptors as sites of action for ethanol in the brain. Neurochem Int 1999; 35:107.
79. Frye GD, Fincher A. Sustained ethanol inhibition of native AMPA receptors on medial septum/diagonal band (MS/DB) neurons. Br J Pharmacol 2000; 129:87.
80. Netzeband JG, Trotter C, Caguioa JN, Gruol DL. Chronic ethanol exposure enhances AMPA-elicited Ca2+ signals in the somatic and dendritic regions of cerebellar Purkinje neurons. Neurochem Int 1999; 35:163.
81. Harris RA. Ethanol actions on multiple ion channels: which are important? Alcohol Clin Exp Res 1999; 23:1563.
82. Weiner JL, Valenzuela CF, Watson PL, et al. Elevation of basal protein kinase C activity increases ethanol sensitivity of GABAA receptors in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. J Neurochem 1997; 68:1949.
83. Wafford KA, Whiting PJ. Ethanol potentiation of GABAA receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the γ2 subunit. FEBS Lett 1992; 313:113.
84. Mihic SJ. Acute effects of ethanol on GABAA and glycine receptor function. Neurochem Int 1999; 35:115.
85. Loh E-W, Ball D. Role of the GABAAβ2, GABAAα6, GABAAα1, and GABAAγ2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. Neurochem Int 2000; 37:413.
86. Macdonald RL. Ethanol, gamma-aminobutyrate type A receptors, and protein kinase C phosphorylation. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:3633.
87. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, et al. Sites of alcohol and volatile anesthetic action on GABAA and glycine receptors. Nature 1997; 389:385.

88. Ziemann V, Lönnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. Brain 1995; 118:1437.
89. Mhatre M, Ticku MK. Chronic ethanol treatment selectively increases the binding of inverse agonists for benzodiazepine binding sites in cultured spinal cord neurons. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251:164.
90. Suzdak PD, Glowa JR, Crawley JN, et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. Science 1986; 234:1243.
91. Britton KT, Ehlers CL, Koob GF. Is ethanol antagonist RO15-4513 selective for ethanol? Science 1988; 239:648.
92. Liste RG, Karanian JW. RO15-4513 induces seizures in DBA/2 mice undergoing ethanol withdrawal. Alcohol 1987; 4:409.
93. Lister RG, Nutt DJ. Is RO15-4513 a specific alcohol antagonist? Trends Neurosci 1987; 10:223.
94. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, et al. Alterations of benzodiazepine receptors in Type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I]Iomazenil. Am J Psychiatry 1998; 155:1550.
95. LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. Biol Psychiatry 1994; 36:395.
96. LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence. Biol Psychiatry 1994; 36:326.
97. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, et al. Clinical efficacy of the 5HT3 antagonist ondanestron in alcohol abuse and dependence. Alcoholism Clin Exp Res 1994; 18:879.
98. Engel SR, Lyons CR, Allan AM. 5HT3 receptor overexpression decreases ethanol self-administration in transgenic mice. Psychopharmacology 1998; 140:243.
99. Lovinger DM. 5HT3 receptors and the neural actions of alcohols: an increasingly exciting topic. Neurochem Int 1999; 35:125.
100. Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R. The mouse 5-hydroxytryptamine1B receptor is localized predominantly on axon terminals. Neuroscience 1994; 58:167.
101. Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, et al. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5HT1B serotonin receptors. Nat Genet 1996; 14:98.
102. Wang X, Wang G, Lemos JR, Treistman SN. Ethanol directly modulates gating of a dihydropyridine-sensitive Ca2+ channel in neurohypophyseal terminals. J Neurosci 1994; 14:5453.
103. Mullikin-Kilpatric D, Treistman SN. Inhibition of dihydropyridine-sensitive Ca++ channels by ethanol in undifferentiated and nerve growth factor-treated PC12 cells: interaction with the inactivated state. J Pharmacol Exp Ther 1995; 272:489.
104. Walter HJ, Massing RO. Regulation of voltage-gated calcium channels by ethanol. Neurochem Int 1999; 35:95.
105. Messing RO, Carpenter CL, Diamond I, Greenberg DA. Ethanol regulates calcium channels in clonal neural cells. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:6213.
106. Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. Life Sci 1986; 39:2059.
107. DeBeun R, Schneider R, Klein A, et al. Effects of nimodipine and other calcium channel antagonists in alcohol-preferring AA rats. Alcohol 1996; 13:263.
108. Huang G-J, McArdle JJ. Chronic ingestion of ethanol increases the number of Ca2+ channels of hippocampal neurons of long-sleep but not short-sleep mice. Brain Res 1993; 615:328.
109. Guppy LJ, Crabbe JC, Littleton JM. Time course and genetic variation in the regulation of calcium channel antagonist binding sites in rodent tissues during the induction of ethanol physical dependence and withdrawal. Alcohol 1995; 30:607.
110. Dopico AM, Chu B, Lemos JR, Treistman SN. Alcohol modulation of calcium-activated potassium channels. Neurochem Int 1999; 35:103.
111. Covarrubias M, Vyas TB, Escobar L, Wei A. Alcohols inhibit a cloned potassium channel at a discrete saturable site. J Biol Chem 1995; 270:19408.
112. Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. Neuroscience 1996; 71:411.
113. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, et al Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. J Neurosci 1996; 16:3474.
114. Dyr W, McBride WJ, Lumeng L, et al. Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high alcohol-drinking (HAD) line of rats. Alcohol 1993; 10:207.
115. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. J Neurosci 2002; 22:3332.
116. Seizinger BR, Bovermann K, Hollt V, Herz A. Enhanced activity of the beta-endorphinergic system in the anterior and neurointermediate lobe of the rat pituitary after chronic treatment with ethanol liquid diet. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230:455.
117. Seizinger BR, Bovermann K, Maysinga D, et al. Differential effects of acute and chronic ethanol treatment on particular opioid peptide systems in discrete regions of rat brain and pituitary. Pharmacol Biochem Behav 1983; 18 (Suppl 1):361.
118. Gianoulakis C. The effect of ethanol on the biosynthesis and regulation of opioid peptides. Experientia 1989; 45:428.
119. Pohorecky LA, Brick J. Pharmacology of ethanol. Pharmacol Ther 1988; 36:335.
120. Charness ME. Ethanol and opioid receptor signaling. Experientia 1989; 45:418.

121. Myers RD, Borg S, Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. Alcohol 1986; 3:383.
122. Gardell LR, Hubbell CL, Reid LD. Naltrexone persistently reduces rats' intake of a palatable alcoholic beverage. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:584.
123. Krishnan-Sarin S, Portoghese PS, Li TK, Froehlich J. The delta2-opioid receptor antagonist naltriben selectively attenuates alcohol intake in rats bred for alcohol preference. Pharmacol Biochem Behav 1995; 52:153.
124. Benjamin D, Grant ER, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely-moving rats. Brain Res 1993; 621:137.
125. Nie Z, Madamba SG, Siggins GR. Ethanol inhibits glutamatergic neurotransmission in nucleus accumbens neurons by multiple mechanisms. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:1566.
126. Wonnacott S. Presynaptic nicotine ACh receptors. Trends Neurosci 1997; 20:92.
127. Narahashi T, Aistrup GL, Marszalec W. Nagata K. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new target site of ethanol. Neurochem Int 1999; 35:131.
128. Convernton PJO, Connolly JG. Differential modulation of rat neuronal nicotine receptor subtypes by acute application of ethanol. Br J Pharmacol 1997; 122:1661.
129. Madamba SG, Hsu M, Schweitzer P, Siggins GR. Ethanol enhances muscarinic cholinergic neurotransmission in rat hippocampus in vitro. Brain Res 1995; 685:21.
130. Krauss SW, Ghirnikar RB, Diamond I, Gordon AS. Inhibition of adenosine uptake by ethanol is specific for one class of nucleoside transporters. Mol Pharmacol 1993; 44:1021.
131. Nagy L, Diamond I, Gordon AS. cAMP-dependent protein kinase regulates inhibition of adenosine transport by ethanol. Mol Pharmacol 1991; 40:812.
132. Coe IR, Dohrman DP, Diamond I, Gordon AS. Activation of cAMP-dependent protein kinase reverses tolerance of the nucleoside transporter to ethanol. J Pharmacol Exp Ther 1995; 276:365.
133. Nagy LE, Diamond I, Collier K, et al. Adenosine is required for ethanol-induced heterologous desensitization. Mol Pharmacol 1989; 36:744.
134. Weight FF, Li C, Peoples RW. Alcohol action on membrane ion channels gated by extracellular ATP (P2X receptors). Neurochem Int 1999; 35:143.
135. Thiele TE, Koh MT, Pedrazzini T. Voluntary alcohol consumption is controlled via the neuropeptide Y Y1 receptor. J Neurosci 2002; 22:RC208 (1-6).
136. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science 1987; 236:410.3.
137. Li T-K, Bosron WF. Genetic variability of enzymes of alcohol metabolism in human beings. Ann Emerg Med 1986; 15:997.
138. Bosron WF, Lumeng L, Li TK. Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease. Mol Aspects Med 1988; 10:147.
139. Agarwal DP, Goedde HW. Human aldehyde dehydrogenases: their role in alcoholism. Alcohol 1989; 6:517.
140. Goedde HW, Agarwal DP. Pharmacogenetics of aldehyde dehydrogenase (ALDH). Pharmacol Ther 1990; 45:345.
141. Okamoto K, Murawaki Y, Yuasa And K, Kawasaki H. Effect of ALDH2 and CYP2E1 gene polymorphisms on drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese male workers. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 (Suppl 6):19S.
142. Mullan M. Alcoholism and the "new genetics." Br J Addict 1989; 84:1433.
143. Wallace J. The new disease model of alcoholism. West J Med 1990; 152:502.
144. Schukit M. Genetic aspects of alcoholism. Ann Emerg Med 1986; 15:991.
145. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, et al. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:19.
146. Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D. Age of alcoholism onset. 1. Relationship to psychopathology. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:225.
147. Schukit MA, Irwin M. An analysis of the clinical relevance of type 1 and type 2 alcoholics. Br J Addict 1989; 84:869.
148. Vaillant GE. The Natural History of Alcoholism. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983.
149. McGue M, Pickens RW, Svikis DS. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: twin study.J Abnorm Psychol 1992; 101:3.
150. Johnson EO, Pickens RW. Familial transmission of alcoholism among nonalcoholics and mild, severe, and dissocial subtypes of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:661.
151. Irwin M, Schukit M, Smith TL. Clinical importance of age of onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:320.
152. Li TK, Lumeng L, McBride WJ, et al. Rodent lines selected for factors affecting alcohol consumption. Alcohol 1987; (Suppl 1):91.
153. Li T-K, Lumeng L, Doolittle DP. Selective breeding for alcohol preference and associated responses. Behav Genet 1993; 23:163.
154. McBride WJ, Li T-K. Animal models of alcoholism: neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. Crit Rev Neurobiol 1998; 12:339.
155. Deitrich RA. Selective breeding for initial sensitivity to ethanol. Behav Genet 1993; 23:153.
156. Phillips TJ, Feller DJ, Crabbe JC. Selected mouse lines, alcohol and behavior. Experientia 1989; 45:805.
157. Wafford KA, Burnett DM, Dunwiddie TV, Harris RA. Genetic differences in the ethanol sensitivity of GABA-A receptors expressed in Xenopus oocytes. Science 1990; 249:291.
158. McIntyre TD, Trullas R, Skonick P. Differences in biophysical properties of the benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid receptor chloride channel complex in the long-sleep and short-sleep mouse lines. J Neurochem 1988; 51:642.

159. Korpi ER, Kleingoor C, Kettenmann H, Seeburg PH. Benzodiazepine-induced motor impairment linked to point mutation in cerebellar GABA-A receptor. Nature 1993; 361:356.
160. Wong DT, Threlkeld PG, Lumeng L, Li T-K. Higher density of serotonin-1A receptors in the hippocampus and cerebral cortex of alcohol-preferring rats. Life Sci 1990; 46:231.
161. McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li T-K. Serotonin and ethanol preference. Rec Dev Alcohol 1989; 7:187.
162. Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, et al. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5HT1B serotonin receptors. Nat Genet 1996; 14:98.
163. Brunner D, Hen R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. Ann N Y Acad Sci 1997; 836:81.
164. Sinclair JD, Le AD, Kiianmaa K. The AA and ANA rat lines, selected for differences in voluntary alcohol consumption. Experientia 1989; 45:798.
165. Buck KJ, Hahner L, Sikela J, Harris RA. Chronic ethanol treatment alters brain levels of gamma-amino-butyric acid-A receptor subunit in RNAs: relationship to genetic differences in ethanol withdrawal seizure severity. J Neurochem 1991; 57:1452.
166. Crabbe JC, Phillips TJ. Selective breeding for alcohol withdrawal severity. Behav Genet 1993; 23:171.
167. Blum K, Briggs AH, Wallace JE, et al. Regional brain [Met]-enkephalin in alcohol-preferring and non-alcohol preferring inbred strains of mice. Experientia 1986; 43:408.
168. Gianoulakis C, Gupta A. Inbred strains of mice with variable sensitivity to ethanol exhibit differences in the content and processing of beta-endorphin. Life Sci 1986; 39:2315.
169. Higley JD, Linnoila M. A nonhuman primate model of excessive alcohol intake. Personality and neurobiological parallels of Type I- and Type II-like alcoholism. Rec Dev Alcohol 1997; 13:191.
170. Bellin HJ. The fruit fly: a model organism to study the genetics of alcohol abuse and alcoholism? Cell 1998; 93:909.
171. Ashburner M. Speculations on the subject of alcohol dehydrogenase and its properties in Drosophila and other flies. Bioessays 1998; 20:949.
172. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. Science 1994; 264:1715.
173. Goate AM, Edenberg HJ. The genetics of alcoholism. Curr Opin Genet Dev 1998; 8:282.
174. Tarentino LM, McClearn GE, Rodriguez LA, Plomin R. Confirmation of quantitative trait loci for alcohol preference in mice. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1099.
175. Crabbe JC, Phillips TJ, Buck KJ, et al. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. Trends Neurosci 1999; 22:173.
176. Bennett B. Congenic strains developed for alcohol- and drug-related phenotypes. Pharmacol Biochem Behav 2000; 67:671.
177. Fergeson RA, Goldberg DM. Genetic markers of alcohol abuse. Clin Chim Acta 1997; 257:199.
178. Holden C. Probing the complex genetics of alcoholism. Science 1991; 251:163.
179. Schuckit MA. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. Am J Psychiatry 1994; 151:184.
180. Schukit MA, Smith TL. The clinical course of alcohol dependence associated with a low level of response to alcohol. Addiction 2001; 96:903.
181. Hill SY, Steinhauer S, Park J, Zubin J. Event-related potential characteristics in children of alcoholics from high density families. Alcoholism 1990; 14:6.
182. Ehlers CL, Schukit MA. EEG fast frequency activity in the sons of alcoholics. Biol Psychiatry 1990; 27:631.
183. Hesselbrock V, Begleiter H, Porjesz B, et al. P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism-evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. J Biomed Sci 2001; 8:77.
184. Sullivan JL, Baenziger JC, Wagner DL, Rauscher FP. Platelet MAO in subtypes of alcoholism. Biol Psychiatry 1990; 27:911.
185. Gordis E, Tabakoff B, Goldman D, Berg K. Finding the gene(s) for alcoholism. JAMA 1990; 263:2094.
186. Tabakoff B, Hoffman PL, Lee JM, et al. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and non-alcoholics. N Engl J Med 1988; 318:134.
187. Gianoulakis C, Beliveau D, Angelogianni P, et al. Different pituitary beta-endorphin and adrenal cortical response to ethanol in individuals with high and low risk for future development of alcoholism. Life Sci 1989; 45:1097.
188. Moss HB, Yao J, Burns M, et al. Plasma GABA-like activity in response to ethanol challenge in men at high risk for alcoholism. Biol Psychiatry 1990; 27:617.
189. Moss HB, Guthrie S, Linnoila M. Enhanced thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in boys at risk for development of alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:1137.
190. Hill SY, Aston C, Rabin B. Suggestive evidence of genetic linkage between alcoholism and MNS blood group. Alcoholism 1988; 12:811.
191. Tanna VL, Wilson AF, Winokur G, Elston RC. Possible linkage between alcoholism and esterase-D. J Stud Alcohol 1988; 49:472.
192. Comings DE. Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and relatives. II. Alcohol abuse. Drug Alcohol Depend 1994; 35:17.
193. Marshall JR. Alcohol and substance abuse in panic disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 (Suppl 2):46.
194. Modesto-Lowe V, Kranzler HR. Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. Alcohol Res Health JNIAAA 1999; 23:144.
195. Cantor-Graae E, Nordstrum LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. Schiz Res 2001; 48:69.

196. Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. Am J Psychiatry 2001; 158:718.
197. Schukit MA. A study of young men with alcoholic close relatives. Am J Psychiatry 1982; 139:791.
198. Harrington R, Fudge H, Rutter M, et al. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:465.
199. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, et al. Allelic association of human dopamine D-2 receptor gene in alcoholism. JAMA 1990; 263:2055.
200. Blum K, Noble EP, Sheridan P, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. Alcohol 1991; 8:409.
201. Amadeo S, Abbar M, Fourcade ML, et al. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. J Psychiatr Res 1993; 27:173.
202. Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor Taq1 A alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. Alcohol 1994; 29:729.
203. Neiswanger K, Hill SY, Kaplan BB. Association and linkage studies of the Taq1 A allele of the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics. Am J Med Genet 1995; 60:267.
204. Lawford BR, Young RM, Rowell JR, et al. Association of the D2 dopamine receptor Al allele with alcoholism. Medical severity of alcoholism and type of controls. Biol Psychiatry 1997; 41:386.
205. Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, et al. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D-2 receptor gene and alcoholism. JAMA 1990; 264:3156.
206. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. JAMA 1991; 266:1801.
207. Cook BL, Wang ZQ, Crowe RR, et al. Alcoholism and the D2 receptor gene. Alcohol Clin Exp Res 1992; 4:806.
208. Goldman D, Dean M, Brown GL, et al. D2 dopamine receptor genotype and cerebrospinal fluid homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid, and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in Finland and the United States. Acta Psychiatr Scand 1992; 86:351-357.
209. Schwab S, Soyka M, Niederecker M, et al. Allelic association of human D2-receptor DNA polymorphism ruled out in 45 alcoholics. Am J Hum Genet 1991; 49 (Suppl):203.
210. Geijer T, Neiman J, Rydberg U, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1994; 244:26.
211. Heinz A, Sander T, Harms H, et al. Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (Taq1A) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1109.
212. Suarez BK, Parsian A, Hampe CL, et al. Linkage disequilibria and the D2 dopamine receptor locus (DRD2) in alcoholics and controls. Genomics 1994; 19:12.
213. Anghelescu I, Germeyer S, Muller MJ, et al. No association between dopamine D2 receptor taqA1 allele and earlier age of onset of alcohol dependence according to different specified criteria. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:805.
214. Parsian A, Todd RD, Devor EJ, et al. Alcoholism and alleles of the human dopamine D2 receptor locus: studies of association and linkage. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:655.
215. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 1991; 266:1793.
216. Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, et al. Genetic vulnerability in drug abuse: the dopamine D2 receptor Taq1B RFLP is more frequent in polysubstance abusers. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:723.
217. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, et al. D2 dopamine receptor gene TaqA1 and B1 restriction fragment length polymorphism: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. Biol Psychiatry 1996; 40:776.
218. Noble EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. Alcohol 1998; 16:33.
219. Noble EP, Blum K, Khalsa ME, et al. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1993; 33:271.
220. Comings DE, Muhleman D, Ahn C, et al. The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factorin substance abuse. Drug Alcohol Depend 1994; 34: 175.
221. Lu RB, Lee JF, Ko HC, Lin WW. Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:177.
222. Gelernter J, Goldman D, Risch N. The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. JAMA 1993; 269:1673.
223. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, et al. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:505.
224. Pohjalainen T, Rinne J, Nagren K, et al. Genetic determinant of human D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo. Am J Hum Genet 1996; 59 (Suppl 4):A387.
225. Tupala E, Hall A, Berstrom K, et al. Dopamine D2/D3-receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. Mol Psychiatry 2001; 6:261.
226. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, et al. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. Nat Med 1995; 1:337.

227. Ovchinnikov IV, Druzina E, Ovtchinikova O. Polymorphisms of dopamine D2 and D4 receptor genes in Slavic-surnamed alcoholic patients. Addict Biol 1999; 4:399.
228. Gejman PV, Ram A, Gelernter J, et al. No structural mutation in the dopamine D2 receptor gene in alcoholism or schizophrenia. Analysis using denaturing gradient gel electrophoresis. JAMA 1994; 271:204.
229. Cloninger CR. D2 dopamine receptor gene is associated but not linked with alcoholism. JAMA 1991; 266:1833.
230. Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and Ethanol compulsive behaviors. J Psychoactive Drugs 2000; 32 (Suppl):1.
231. Hill SY. Alternative strategies for uncovering genes contributing to alcoholism risk: unpredictable findings in a genetic wonderland. Alcohol 1998; 16:53.
232. Comings DE. Why different rules are required for polygenetic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene. Alcohol 1998; 16:61.
233. Blum K, Noble E, Sheriden PJ, et al. Genetic predisposition in alcoholism. Association of the D2 dopamine receptor Taq B RFLP in severe alcoholics. Alcohol 1993; 10:59.
234. Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, et al. Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. Am J Med Genet 2001; 105:446.
235. Preuss UW, Koller G, Bondy B, et al. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. Neuropsychobiology 2001; 43:186.
236. Heinz A, Mann K, Weinberger DR, Goldman D. Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:487.
236a. Tarantino LM, McClearn GE, Rodriguez LA, et al. Confirmation of quantitative trait loci for alcohol preference in mice. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1099.
237. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:989.
238. Long J, Knowler WC, Hanson RL, et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet) 1998; 81:216.
239. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet) 1998; 81:207.
240. Hobbs WWR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics, 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1996:361.
241. Frezza M, diPadova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990; 322:95.
242. Schenker S, Speeg KV. The risk of alcohol intake in men and women. N Engl J Med 1990; 322:127.
243. Tabakoff B, Cornell N, Hoffman PL. Alcohol tolerance. Ann Emerg Med 1986; 15:1005.
244. Holford NHG. Clinical pharmacokinetics of ethanol. Clin Pharmacokinet 1987; 13:273.
245. Roine R, Gentry T, Hernandez-Munoz R, et al. Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol. JAMA 1990; 264:2406.
246. Minion GE, Slovis CM, Boutiette L. Severe alcohol intoxication: a study of 204 consecutive patients. J Toxicol Clin Toxicol 1989; 27:375.
247. Sellers EM, Kalant HL. Alcohol intoxication and withdrawal. N Engl J Med 1976; 294:757.
248. Davis AR, Lipson AH. Central nervous system depression and high blood ethanol levels. Lancet 1986; I:566.
249. Redmond AD. Central nervous system depression and high blood ethanol levels. Lancet 1986; I:805.
250. Johnson RA, Noll EC, Rodney WM. Survival after a serum ethanol concentration of 11/2%. Lancet 1982; II:1394.
251. AMA Council on Scientific Affairs. Alcohol and the driver. JAMA 1986; 255:522.
252. Isbell H, Fraser HF, Wikler A. An experimental study of the etiology of "rum fits" and delirium tremens. Q J Stud Alcohol 1955; 16:1.
253. Kalant H. Direct effects of ethanol on the nervous system. Fed Proc 1975; 34:1930.
254. Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, et al. Relationship of alcohol abuse history to nighttime hypoxemia in abstaining chronic alcoholic men. J Stud Alcohol 1990; 51:29.
255. Woodhouse P, Keatings WP, Coleshaw SR. Factors associated with hypothermia in patients admitted to a group of inner city hospitals. Lancet 1989; II:1201.
256. Weyman AE, Greenbaum DM, Grace WJ. Accidental hypothermia in an alcoholic population. Am J Med 1974; 56:13.
257. Fetter M, Haslwanter T, Bork M, Dichgans J. New insights into positional alcohol nystagmus using three-dimensional eye-movement analysis. Ann Neurol 1999; 45:216.
258. Sweeney DF. Alcoholic blackouts: legal implications.J Subst Abuse Treat 1990; 7:155.
259. Parker ES. Alcohol and cognition. Psychopharmacol Bull 1984; 20:494.
260. Editorial. Alcohol and atrial fibrillation. Lancet 1985; I:1374.
261. Harrow AS. Beer potomania syndrome in an alcoholic. Va Med 1989; 116:270.
262. Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 79.

263. Alkana RL, Parker ES, Cohen HB, et al. Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the efficacy of propranolol. Psychopharmacology 1976; 51:29.
264. Alkana RL, Parker ES, Cohen HB, et al. Reversal of ethanol intoxication in humans: an assessment of the efficacy of l-DOPA, aminophylline, and ephedrine. Psychopharmacology 1977; 55:203.
265. Alkana RL, Willingham TA, Cohen HB, et al. Apomorphine and amantadine: interaction with ethanol in humans. Fed Proc 1976; 36:331.
266. Ducobu J. Naloxone and alcohol intoxication. Ann Intern Med 1984; 100:617.
267. Gupta RC, Kofoed J. Toxicological statistics for barbiturates, other sedatives, and tranquilizers in Ontario: a 10-year survey. Can Med Assoc J 1966; 94:863.
268. Gessner PK. Effect of trichloroethanol and of chloral hydrate on the in vivo disappearance of ethanol in mice. Arch Int Pharmacodyn Ther 1973; 202:392.
269. Anon. Alcohol-drug interactions. FDA Drug Bull 1979; 9:10.
270. Tanaka E, Misawa S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines and tricyclic and tetracyclic antidepressants–an update. J Clin Pharm Ther 1998; 23:331.
271. Edwards R. Anesthesia and alcohol. BMJ 1985; 291:423.
272. Seixas FA. Alcohol and its drug interactions. Ann Intern Med 1975; 83:86.
273. Yesavage JA, Leirer VO. Hangover effects on aircraft pilots 14 hours after alcohol ingestion: a preliminary report. Am J Psychiatry 1986; 143: 1546.
274. Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. Ann Intern Med 2000; 132:897.
275. Kaivola S, Parantainen J, Osterman T, Timonen H. Hangover headache and prostaglandins; prophylactic treatment with tolfenamic acid. Cephalgia 1983; 3:31.
276. Khan MA, Jensen K, Krogh HJ. Alcohol-induced hangover: a double-blind comparison of pyritinol and placebo in preventing hangover symptoms. Q J Stud Alcohol 1973; 34:1195.
277. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1953; 32:526.
278. Fox A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. Q J Med 1997; 90:253.
279. Neiman J, Lang AE, Fornazarri L, Carlen PL. Movement disorders in alcoholism. A review. Neurology 1990; 40:741.
280. Victor M, Hope JM. The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. J Nerv Ment Dis 1958; 126:451.
281. Surawicz FG. Alcoholic hallucinosis: a missed diagnosis. Can J Psychiatry 1980; 25:57.
282. McMicken DB. Alcohol withdrawal syndromes. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:805.
283. Schwarz BE, Brust JCM. Anton's syndrome accompanying withdrawal hallucinosis in a blind alcoholic. Neurology 1984; 34:969.
284. Chamorro AA, Sacco RL, Ciecierski K, et al. Visual hemineglect and hemihallucinations in a patient with a subcortical infarction. Neurology 1990; 40:1463.
285. Schukit MA, Winokur G. Alcoholic hallucinosis and schizophrenia. A negative study. Br J Psychiatry 1971; 119:549.
286. Shen WW. Extrapyramidal symptoms associated with alcohol withdrawal. Biol Psychiatry 1984; 19:1037.
287. Shandling M, Carlen PL, Lang AE. Parkinsonism in alcohol withdrawal: a follow-up study. Mov Disord 1990; 5:36.
288. Carlen PL, Lee MA, Jacob MA, Livshits O. Parkinsonism provoked by alcoholism. Ann Neurol 1981; 9:84.
289. Benedetti MG, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case-control study. Neurology 2000; 55:1350.
290. Fornazarri L, Carlen PL. Transient choreiform dyskinesias during alcohol withdrawal. Can J Neurol Sci 1982; 9:89.
291. Balldin J, Alling C, Gottfries CG, et al. Changes in dopamine receptor sensitivity in humans after heavy alcohol intake. Psychopharmacology 1985; 86:142.
292. Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. Am J Drug Alcohol Abuse 1990; 16:57.
293. Drake ME. Recurrent spontaneous myoclonus in alcohol withdrawal. South Med J 1983; 76:1040.
294. George DT, Nutt DJ, Dwyer BA, Linnoila M. Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than coincidence? Acta Psychiatr Scand 1990; 81:97.
295. Heckmatt J, Shaikh AA, Swash M, Scott DF. Seizure induction by alcohol in patients with epilepsy: experience in two hospital clinics. J R Soc Med 1990; 83:6.
296. Chan AWK. Alcoholism and epilepsy. Epilepsia 1985; 26:223.
297. Simon RP. Alcohol and seizures. N Engl J Med 1988; 319:715.
298. Hoppener RJ, Kuyer A, van der Lugt PJM. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. Epilepsia 1983; 24:459.
299. Earnest MP. Seizures. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:563.
300. Victor M, Brausch CC. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. Epilepsia 1967; 8:1.
301. Earnest MP, Feldman H, Marx JA, et al. Alcohol-related first seizures: the role of abstinence. Neurology 1989; 39 (Suppl):147.

302. Earnest MP, Yarnell PR. Seizure admissions to a city hospital: the role of alcohol. Epilepsia 1976; 17:387.
303. Pilke A, Partinen M, Kovanen J. Status epilepticus and alcohol abuse: analysis of 82 status epilepticus admissions. Acta Neurol Scand 1984; 70:443.
304. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology 1993; 43:483.
305. Whitfield CL, Thompson G, Lamb A, et al. Detoxification of 1024 alcoholic patients without psychoactive drugs. JAMA 1978; 239:1409.
306. Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Susser M. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. N Engl J Med 1988; 319:666.
307. Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Susser M. Alcohol consumption and withdrawal in new onset seizures. N Engl J Med 1989; 320:597.
308. Goldstein DB. The alcohol withdrawal syndrome. A view from the laboratory. Rec Dev Alcohol 1986; 4:213.
309. Hauser WA, Ng SKC, Brust JCM. Alcohol, seizures, and epilepsy. Epilepsia 1988; 29 (Suppl 2):S66.
310. Hillbom ME. Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse. Epilepsia 1980; 21:459.
311. Gonzalez LP, Czachura JF, Brewer KW. Spontaneous versus elicited seizures following ethanol withdrawal: differential time course. Alcohol 1989; 6:481.
312. Faingold CL, N'Govemo P, Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions–from molecular to integrative effects. Prog Neurobiol 1998; 55:509.
313. Leone M, Bottacchi E, Morgando E, et al. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. Neurology 1997; 48:614.
314. Leone M, Tononi C, Bogliun G, et al. Chronic alcohol use and first symptomatic epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:495.
315. Gorelick DA, Wilkins JN. Special aspects of human alcohol withdrawal. Rec Dev Alcohol 1986; 4:283.
316. Chu N-S. Periodic lateralized epileptiform discharges with pre-existing focal brain lesion. Role of alcohol withdrawal and anoxic encephalopathy. Arch Neurol 1980; 37:551.
317. Maier DM, Pohorecky LA. The effect of repeated withdrawal episodes on subsequent withdrawal severity in ethanol treated rats. Drug Alcohol Depend 1989; 23:103.
318. Brown ME, Anton RF, Malcolm R, Ballenger JC. Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. Biol Psychiatry 1988; 23:507.
319. Lechtenberg R, Worner TM. Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. Arch Neurol 1990; 47:535.
320. Feussner JR, Linfors EW, Blessing CL, Starmer CF. Computed tomography brain scanning in alcohol withdrawal seizures. Ann Intern Med 1981; 94:519.
321. Vossler DG, Browne TR. Rarity of EEG photoparoxysmal and photomyogenic responses following treated alcohol-related seizures. Neurology 1990; 40:723.
322. Fisch BJ, Hauser WA, Brust JCM, et al. The EEG response to diffuse and patterned photic stimulation during acute untreated alcohol withdrawal. Neurology 1989; 39:434.
323. Tavel ME, Davidson W, Baterton TD. A critical analysis of mortality associated with delirium tremens. Am J Med 1961; 242:18.
324. Thompson WL. Management of alcohol withdrawal syndromes. Arch Intern Med 1978; 138:278.
325. Liskow BI, Rinck C, Campbell J, DeSouza C. Alcohol withdrawal in the elderly. J Stud Alcohol 1989; 50:414.
326. Miller FT. Protracted alcohol withdrawal delirium. J Subst Abuse Treat 1994; 11:127.
327. Hersh D, Kranzler HR, Meyer RE. Persistent delirium following cessation of heavy alcohol consumption: diagnostic and treatment implications. Am J Psychiatry 1997; 154:846.
328. Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcohol withdrawal syndrome. Alcohol 2001; 36:104.
329. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. Br J Psychiatry 1978; 133:1.
330. Hundt W, Zimmermann V, Pottig M, et al. The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after acute withdrawal. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:687.
331. Service RF. Probing alcoholism's "dark side." Science 1999; 285:1473.
332. Kovacs GL. The role of atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal: a peripheral indicator and central modulator? Eur J Pharmacol 2000; 405:103.
333. Okubo T, Harada S. Polymorphism of the neuropeptide Y gene: an association study with alcohol withdrawal. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 (Suppl 6):59S.
334. Adinoff B. The alcohol withdrawal syndrome: neurobiology of treatment and toxicity. Am J Addict 1994; 3:277.
335. Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. Eur J Pharmacol 1990; 176:289.
336. Becker HC, Hale RL. Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal "kindling." Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:94.
337. Warner TM. Relative kindling effect of readmissions in alcoholics. Alcohol Alcohol 1996; 31:375.
338. Ulrichsen J, Ebert B, Haughbol S, et al. Serotonin 1A receptor autoradiography during alcohol withdrawal kindling. Psychopharmacology 1997; 132:19.
339. Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A, et al. Relationship between AW seizures and temporal lobe white matter. Alcohol Clin Exp Res 1996; 2:348.

340. Bartolomei F, Barrie M, Gastaut JL, Sucket L. Alcoholic epilepsy: a unified and dynamic classification. Eur Neurol 1997; 37:13.
341. Moskowitz G, Chalmers TC, Sacks HS, et al. Deficiencies of clinical trials of alcohol withdrawal. Alcoholism 1983; 7:42.
342. Naranjo CA, Sellers EM. Clinical assessment and pharmacotherapy of the alcohol withdrawal syndrome. Rec Dev Alcohol 1986; 4:265.
343. Whitfield EL, Thompson G, Lamb A, et al. Detoxification of 1024 alcoholic patients without psychoactive drugs. JAMA 1978; 293:1409.
344. Devenyi P, Harrison ML. Prevention of alcohol withdrawal seizures with oral diazepam loading. Can Med Assoc J 1985; 132:798.
345. Guthrie SK. The treatment of alcohol withdrawal. Pharmacotherapy 1989; 9:131.
346. Romach MK, Sellers EM. Management of the alcohol withdrawal syndrome. Annu Rev Med 1991; 42:323.
347. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1997; 349:1897.
348. Shaw GK. Detoxification: the use of benzodiazepines. Alcohol Alcohol 1995; 30:765.
349. Bird RD, Makela EH. Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67.
350. Hamilton RJ. Substance withdrawal. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1127.
351. Ahmed S, Chadwick D, Walker RJ. The management of alcohol-related seizures: an overview. Hosp Med 2000; 61:793.
352. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. Med Clin North Am 1997; 81:881.
353. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal: a randomized double-blind controlled trial. JAMA 1994; 272: 519-523.
354. Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical patients. Mayo Clin Proc 2001; 76:695.
355. Hayashida M, Alterman AI, McLellan AT, et al. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. N Engl J Med 1989; 320:358.
356. Goldbert TM, Sanz CJ, Rose HE, et al. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. JAMA 1967; 201:99.
357. Kaim SC, Kett CJ, Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs. Am J Psychiatry 1969; 125:1640.
358. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens: a comparison of four drugs. Q J Stud Alcohol 1972; 33:1065.
359. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. Ann Intern Med 1987; 107:875.
360. Zilm DH, Sellers EM, MacLeod SM, et al. Propranolol effect on tremor in alcohol withdrawal. Ann Intern Med 1975; 83:234.
361. Zilm DH, Jacob MS, MacLeod SM, et al. Propranolol and chlordiazepoxide effects on cardiac arrhythmias during alcohol withdrawal. Alcoholism Clin Exp Res 1980; 4:400.
362. Jacob MS, Zilm DH, MacLeod SM, et al. Propranolol-associated confused states during alcohol withdrawal. J Clin Psychopharmacol 1983; 3:185.
363. Wilkins AJ, Jenkins WJ, Steiner JA. Efficacy of clonidine in treatment of alcohol withdrawal state. Psychopharmacology 1983; 81:78.
364. Kraus ML, Gottlieb LD, Horwitz RI, Anscher M. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. N Engl J Med 1985; 313:905.
365. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome. Results of a randomized clinical trial. Arch Intern Med 1989; 149:1089.
366. Lerner WD, Fallon HJ. The alcohol withdrawal syndrome. N Engl J Med 1985; 313:951.
367. Cushman P, Sowers JP. Alcohol withdrawal syndrome: clinical and hormonal responses to alpha-2-adrenergic agonist treatment. Alcoholism 1989; 13:361.
368. Cushman P, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcoholism 1985; 9:103.
369. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? Alcoholism 1989; 13:95.
370. Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballinger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict 2001; 10 (Suppl):16.
371. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela P, et al. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. Acta Psychiatr Scand 1976; 53:333.
372. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 2003; 348:1786.
373. Greenburg DA, Carpenter FL, Messing RO. Ethanol-induced component of 45Ca2+ uptake in PC 12 cells is sensitive to Ca2+ channel modulating drugs. Brain Res 1987; 410:143.
374. Little HJ, Dolin SJ, Halsley MJ. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. Life Sci 1986; 39:2059.
375. Koppi S, Eberhardt G, Haller R, Koig P. Calcium channel-blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal-caroverine versus meprobamate in a randomized double-blind study. Neuropsychobiology 1987; 17:49.
376. Adams ML, Cicero TJ. Alcohol intoxication and withdrawal: the role of nitric oxide. Alcohol 1998; 16:153.

377. Lichtigfeld FJ, Gillman MA. Role of dopamine mesolimbic system in opioid action of psychotropic analgesic nitrous oxide (PAN) in alcohol and drug withdrawal. Clin Neuropharmacol 1996; 15:297.
378. Fink M. Delirium following cessation of alcohol consumption. Am J Psychiatry 1998; 155:1638.
379. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. A placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for the short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. Am J Med 1989; 87:645.
380. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS, et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. Ann Emerg Med 1994; 23:513.
381. Stornebring B. Treatment of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproate. In: Porter RJ, Mattson RH, Cramer JA, et al, eds. Alcohol and Seizures. Basic Mechanisms and Clinical Concepts. Philadelphia: FA Davis, 1990; 315.
382. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. N Engl J Med 1999; 340:915.
383. Victor M. The role of hypomagnesemia and respiratory alkalosis in the genesis of alcohol-withdrawal symptoms. Ann N Y Acad Sci 1973; 215:235.
384. Flink EB. Magnesium deficiency in alcoholism. Alcoholism 1986; 10:590.
385. Meyer JG, Urban K. Electrolyte changes and acid–base balance after alcohol withdrawal, with special reference to rum fits and magnesium deficiency. J Neurol 1977; 215:135.
386. Wernicke C. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aertze und Studierende, Vol 2. Kassel: Theodore Fischer, 1881:229.
387. Victor M, Yakovlev PL. S.S. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis. A translation of Korsakoff's original article with brief comments on the author and his contribution to clinical medicine. Neurology 1955; 5:394.
388. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff Syndrome, 2nd edition. Philadelphia: FA Davis, 1989.
389. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's encephalopathy. N Engl J Med 1985; 312:1035.
390. Torvik A, Lindboe CF, Rodge S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci 1982; 56:233.
391. Wallis WE, Willoughby E, Baker P. Coma in the Wernicke–Korsakoff syndrome. Lancet 1978; II:400.
392. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia–a neuropathological study of 131 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:593.
393. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62:51.
394. Sharma S, Sumich PM, Francis IC, et al. Wernicke's encephalopathy presenting with upbeating nystagmus. J Clin Neurosci 2002; 9:476.
395. Keane JR. The pretectal syndrome. 206 patients. Neurology 1990; 40:684.
396. Luda E. Le signe du bobbing oculaire dans l'encephalopathie de Wernicke. Rev Otoneuroophtalmol 1980; 52:123.
397. Ghez C. Vestibular paresis: a clinical feature of Wernicke's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1969; 32:134.
398. Birchfield RL. Postural hypotension in Wernicke's disease. A manifestation of autonomic nervous system involvement. Am J Med 1964; 36:404.
399. Lipton JM, Payne H, Garza HR, Rosenberg RN. Thermolability in Wernicke's encephalopathy. Arch Neurol 1978; 35:750.
400. Blanc P, Henriette K, Boussuges A. Severe metabolic acidosis and heart failure due to thiamine deficiency. Nutrition 2001; 18:118.
401. Chadda K, Raynard B, Antoun S, et al. Acute lactic acidosis with Wernicke's encephalopathy due to acute thiamine deficiency. Intensive Care Med 2002; 28:1499.
402. Truedsson M, Ohlsson B, Sjoberg K. Wernicke's encephalopathy presenting with severe dysphagia: a case report. Alcohol Alcohol 2002; 37:295.
403. Shimojyo S, Scheinberg P, Reinmuth O. Cerebral blood flow and metabolism in the Wernicke–Korsakoff syndrome. J Clin Invest 1967; 46:849.
404. Mensing JW, Hoogland PH, Sloof JL. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy: a radiological-neuropathological correlation. Ann Neurol 1984; 16:363.
405. Jacobson RR, Lishman WA. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study. Psychol Med 1990; 20:63.
406. Charness ME, DeLaPaz RL. Mamillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: antemortem identification using magnetic resonance imaging. Ann Neurol 1987; 22:595.
407. Park SH, Na DL, Lee SB, Myung HJ. MRI findings in Wernicke's encephalopathy: in the acute phase and follow-up. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):278.
408. Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, et al. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. Neurology 2002; 58:655.
409. Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings and clinical presentation. Eur Radiol 2003; 13:1001.
410. Park SH, Kim M, Na DL, et al. Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy. J Neuroimaging 2001; 11:406.
410a. Rugilo CA, Roca U, Zurr MC, et al. Diffusion abnormalities and Wernicke encephalopathy. Neurology 2003; 60:727.
410b. Kashihara K, Irisawa M. Diffusion-weighted magnetic imaging in a case of acute Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:181.
411. Bergui M, Bradac GB, Zhang J. Diffusion abnormalities and Wernicke encephalopathy. Neurology 2003; 60:727.

412. Chu K, Kang DW, Kim HJ, et al. Diffusion-weighted imaging abnormalities in Wernicke encephalopathy: reversible cytotoxic edema? Arch Neurol 2002; 59:123.
413. Kril JJ. The contribution of alcohol, thiamine deficiency and cirrhosis of the liver to cerebral cortical damage in alcoholics. Metab Brain Dis 1995; 10:9.
414. Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. Br J Psychiatry 1995; 166:154.
415. Victor M, Talland G, Adams RD. Psychological studies of Korsakoff's psychosis. I. General intellectual functions. J Nerv Ment Dis 1959; 128:528.
416. Sanders HI, Warrington EK. Memory for remote events in amnestic patients. Brain 1971; 94:661.
417. Albert MS, Butters N, Levin J. Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. Arch Neurol 1979; 36:211.
418. Sacks O. The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales. New York: Summit Books, 1985; 22.
419. Kopelman MD, Corn TH. Cholinergic "blockade" as a model for cholinergic depletion. A comparison of the memory deficits with those of Alzheimer-type dementia and the alcoholic Korsakoff syndrome. Brain 1988; 111:1079.
420. Rosenblum WI, Feigen I. The hemorrhagic component of Wernicke's encephalopathy. Arch Neurol 1965; 13:627.
421. Pfister HW, Von Rosen F, Bise K. Severe intraventricular hemorrhage shown by computed tomography as an unusual manifestation of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:555.
422. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci 1982; 56:233.
423. Krill JJ, Halliday GM, Cartwright H, Svoboda M. Neuronal changes in the cerebral cortex of chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:35.
424. Jernigan TL, Butters N, DiTriaglia G, et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. Alcohol Clin Exp Res 1991; 15:418.
425. Visser P, Krabbendam L, Verhey F, et al. Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67:774.
426. Sullivan EV, Marsh L. Hippocampal volume deficits Korsakoff syndrome. Neurology 2003; 61:1716.
427. Mayes A, Meudell PR, Mann D, et al. Location of lesions in Korsakoff's syndrome: neuropsychological and neuropathological data on two patients. Cortex 1988; 24:367.
428. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, et al. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. Hippocampus 1997; 7:78.
429. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain 2000; 123:141.
430. Aggleton JP, Saunders RC. The relationships between temporal lobe and diencephalic structures implicated in anterograde amnesia. Memory 1997; 5:49.
431. Witt ED. Neuroanatomical consequences of thiamine deficiency: a comparative analysis. Alcohol Alcoholism 1985; 20:201.
432. Cullen KM, Halliday GM. Mechanisms of cell death in cholinergic basal forebrain neurons in chronic alcoholics. Metab Brain Dis 1995; 10:81.
433. Kopelman MD. Remote and autobiographical memory, temporal context memory, and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. Neuropsychologia 1989; 27:437.
434. Kopelman MD. Frontal dysfunction and memory deficits in the alcoholic Korsakoff syndrome and Alzheimer-type dementia. Brain 1991; 114:117.
435. Becker JT, Furman JMR, Panisset M, Smith C. Characteristics of the memory loss of a patient with Wernicke–Korsakoff's syndrome without alcoholism. Neuropsychologia 1990; 28:171.
436. Swank RL, Prados M. Avian thiamine deficiency. II. Pathologic changes in the brain and cranial nerves (especially the vestibular) and their relation to the clinical behavior. Arch Neurol Psychiatry 1942; 47:97.
437. Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. Metab Brain Dis 1995; 10:1.
438. Hakim AM, Pappius HM. Sequence of metabolic, clinical, and histological events in experimental thiamine deficiency. Ann Neurol 1983; 13:365.
439. Hakim AM. The induction and reversibility of cerebral acidosis in thiamine deficiency. Ann Neurol 1984; 16:673.
440. Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. Curr Mol Med 2001; 1:197.
441. Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptations to neurodegeneration. Prog Neurobiol 1998; 56:385.
442. Wood B, Currie J. Presentation of acute Wernicke's encephalopathy and treatment with thiamine. Metab Brain Dis 1995; 10:57.
443. Lavoie J, Butterworth RF. Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in brains of alcoholics in the absence of Wernicke's encephalopathy. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19:1073.
444. Langlais PJ. Pathogenesis of diencephalic lesions in an experimental model of Wernicke's encephalopathy. Metab Brain Dis 1995; 10:31.
445. Butterworth RF, Gaudreau C, Vincelette J, et al. Thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy in AIDS. Metab Brain Dis 1991; 6:207.
446. Homewood J, Bond NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. Alcohol 1999; 19:75.
447. Kril JJ, Homewood J. Neuronal changes in the cerebral cortex of the rat following alcohol treatment and thiamin deficiency. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52:586.
448. Phillips GB, Victor M, Adams RD, et al. A study of the nutritional defect in Wernicke's syndrome: the effect of a purified diet, thiamine, and other vitamins on the clinical manifestations. J Clin Invest 1952; 31:859.

449. Dreyfus PM, Victor M. Effects of thiamine deficiency on the central nervous system. Am J Clin Nutr 1961; 9:414.
450. Mesulam M-M, Van Hoesen GW, Butters N. Clinical manifestations of chronic thiamine deficiency in the rhesus monkey. Neurology 1977; 27:239.
451. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, et al. An international perspective on the prevalence of the Wernicke–Korsakoff syndrome. Metab Brain Dis 1995; 10:17.
452. Nixon PF. Biochemical aspects of the pathogenesis of the Wernicke–Korsakoff syndrome. Aust Drug Alcohol Rev 1988; 7:75.
453. Price J, Mitchell S, Wiltshire B, et al. A follow-up study of patients with alcohol-related brain damage in the community. Aust Drug Alcohol Rev 1988; 7:83.
454. Lofland HB, Goodman HO, Clarkson TB, et al. Enzyme studies in thiamine deficient pigeons. J Nutr 1963; 79:188.
455. Impeduglia G, Martin PR, Kwast M, et al. The influence of thiamine deficiency on the response to ethanol in two inbred rat strains. J Pharmacol Exp Ther 1987; 240:754.
456. Savage LM, Langlais PJ. Differential outcomes attenuate memory impairments on matching-to-position following pyrithiamine-induced thiamine deficiency in rats. Psychobiology 1995; 23:153.
457. Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke–Korsakoff syndrome. N Engl J Med 1977; 297:1367.
458. Mukherjee AB, Svononos S, Ghazanfari A, et al. Transketolase abnormality in cultured fibroblasts from familial chronic alcoholic men and their male offspring. J Clin Invest 1987; 79:1039.
459. Martin PR, McCool BA, Singleton CK. Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the Wernicke–Korsakoff syndrome. Metab Brain Dis 1995; 10:45.
460. Robinson JK, Mair RG. MK-801 prevents brain lesions and delayed-nonmatching-to-sample deficits produced by pyrithiamine-induced encephalopathy in rats. Behav Neurosci 1992; 106:623.
461. Vogel S, Hakim AM. Effect of nimodipine on the regional cerebral acidosis accompanying thiamine deficiency in the rat. J Neurochem 1988; 51:1102.
462. Dyckner T, Ek B, Nyhlin H, Wester PO. Aggravation of thiamine deficiency by magnesium depletion. Acta Med Scand 1985; 218:129.
463. Langlais PJ, Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. Behav Brain Res 1995; 68:75.
464. Rosenbaum M, Merritt HH. Korsakoff's syndrome. Clinical study of the alcoholic form, with special regard to prognosis. Arch Neurol Psychiatry 1939; 41:978.
465. Thompson A, Baker H, Leevy CM. Thiamine absorption in alcoholism. Am J Clin Nutrition 1968; 21:537.
466. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke–Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:341.
467. Thompson A, Frank O, Baker H, et al. Thiamine propyl disulfide: absorption and utilization. Ann Intern Med 1971; 74:529.
468. Jeyasingham MD, Pratt OE, Burns A, et al. The activation of red blood cell transketolase in groups of patients especially at risk from thiamine deficiency. Psychol Med 1987; 17:311.
469. Ross J, Birmingham CL. Wernicke's encephalopathy. N Engl J Med 1985; 313:637.
470. Flink EB. Role of magnesium depletion in Wernicke–Korsakoff syndrome. N Engl J Med 1978; 298:743.
471. Ambrose ML, Bowdon SC, Whelen G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:112.
472. McEntee WJ, Mair RG. Memory improvement in Korsakoff's disease with fluvoxamine. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:978.
473. Mair RG, McEntee WJ. Cognitive enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: a comparison with l-DOPA and ephedrine. Psychopharmacology 1986; 88:374.
474. Martin PR, Ebert MH, Gordon EK, et al. Catecholamine metabolism during clonidine withdrawal. Psychopharmacology 1984; 84:58.
475. Centerwall BS, Criqui MH. Prevention of the Wernicke–Korsakoff syndrome: a cost-benefit analysis. N Engl J Med 1978; 299:285.
476. Romano J, Michael M, Merritt HH. Alcoholic cerebellar degeneration. Arch Neurol Psychiatry 1940; 44:1230.
477. Victor M, Adams RD, Mancall EL. A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. Arch Neurol 1959; 71:579.
478. Phillips SC, Harper CG, Kril J. A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. Brain 1987; 110:301.
479. Hillbom M, Muuronen A, Holm L, Lindmarsh T. The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration. J Neurol Sci 1986; 73:45.
480. Dano P, Le Guyade J. Atrophie cérébrale et alcoholisme chronique. Rev Neurol 1988; 144:202.
481. Melgaard B, Ahlgren P. Ataxia and cerebellar atrophy in chronic alcoholics. J Neurol 1986; 233:13.
482. Gilman S, Adams K, Koeppe RA, et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. Ann Neurol 1990; 28:775.
483. Eidelberg E, Bond ML, Kelter A. Effects of alcohol on cerebellar and vestibular neurons. Arch Int Pharmacodyn Ther 1973; 185:583.
484. Northrup LR. Additive effects of ethanol and Purkinje cell loss in the production of ataxia in mice. Psychopharmacology 1976; 48:189.
485. Mancall EL, McEntee WJ. Alterations of the cerebellar cortex-nutritional encephalopathy. Neurology 1965; 15:303.
486. Shear PK, Sullivan EV, Lane B, Pfefferbaum A. Mammillary body and cerebellar shrinkage in

chronic alcoholics with and without amnesia. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1489.
487. Karhunen PJ, Erkinjuntti T, Laippala P. Moderate alcohol consumption and loss of Purkinje cells. BMJ 1994; 308:1663.
488. Tavares MA, Paula-Barbosa MM, Gray EG. A morphometric Golgi analysis of the Purkinje cell dendritic tree after long-term alcohol consumption in the adult rat. J Neurocytol 1983; 12:939.
489. Phillips SC. Qualitative and quantitative changes of mouse cerebellar synapses after chronic alcohol consumption and withdrawal. Exp Neurol 1985; 88:748.
490. Pentney RJ, Quackenbush LJ, O'Neill M. Length changes in dendritic networks of cerebellar Purkinje cells of old rats after chronic ethanol treatment. Alcoholism 1989; 13:413.
491. Dlugos CA, Pentney RJ. Morphometric evidence that the total number of synapses on Purkinje neurons of old F344 rats is reduced after long-term ethanol treatment and restores to control levels after recovery. Alcohol Alcohol 1997; 32:161.
492. Pantazis NJ, Dohrman DP, Thomas JD, et al. NMDA prevents alcohol-induced neuronal cell death of cerebellar granule cells in culture. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19:846.
493. Hoffman PC. Glutamate receptors in alcohol withdrawal-induced neurotoxicity. Metab Brain Dis 1995; 10:73.
494. Thornhill HL, Richter RW, Shelton MV, et al. Neuropathic arthropathy (Charcot forefeet) in alcoholics. Orthop Clin North Am 1973; 4:7.
495. Guiheneuc P, Bathien N. Two patterns of results in polyneuropathies investigated with the H-reflex. J Neurol Sci 1976; 30:83.
496. Lefebvre D'Amour M, Shahani BT, Young RR, et al. The importance of studying sural nerve conduction and late responses in the evaluation of alcoholic subjects. Neurology 1979; 29:1600.
497. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol 1977; 2:95.
498. Vallet JM, Hugon J, Tabaraud F, et al. Acute or subacute alcoholic polyradiculoneuropathy: clinical, electrophysical, and histological findings in nine cases. Neurology 1988; 38 (Suppl 1):222.
499. Tabaraud F, Vallat JM, Hugan J, et al. Acute or subacute alcoholic neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sci 1990; 97:195.
500. Wöhrle JC, Spengos K, Steinke W, et al. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy: a differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 1998; 55:1329.
500a. Ishibashi S, Yokota T, Shiojiri T, et al. Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke–Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:674.
501. Novak DJ, Victor M. The vagus and sympathetic nerves in alcoholic polyneuropathy. Arch Neurol 1974; 30:273.
502. Winship DH, Caflisch CR, Zboralske FF, et al. Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy. Gastroenterology 1968; 55:173.
503. Low PA, Walsh JC, Huang CY, et al. The sympathetic nervous system in alcoholic neuropathy–a clinical and pathological study. Brain 1975; 98:357.
504. Villalta J, Estruch R, Antunes E, et al. Vagal neuropathy in chronic alcoholics: relation to ethanol consumption. Alcohol Alcoholism 1989; 24:421.
505. Myers W, Willis K, Reeves A. Absence of parasympathetic denervation of the iris in alcoholics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42:1018.
506. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:476.
506a. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thaimine-deficiency neuropathy. Ann Neurol 2003; 54:19.
507. Tackmann W, Minkenberg R, Strenge H. Correlation of electro-physiological and quantitative histological findings in the sural nerve of man. Studies on alcoholic neuropathy. J Neurol 1977; 216:289.
508. Said G, Landrieu P. Etude quantitative des fibres nerveuses isolée dans les polynevrites alcooliques. J Neurol Sci 1978; 35:317.
509. Juntunen J, Teravainen H, Eriksson K, et al. Experimental alcoholic neuropathy in the rat: histological and electrophysiological study on the myoneural junctions and the peripheral nerves. Acta Neuropathol 1978; 41:131.
510. Koike H, Morik, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology 2001; 56:1727.
511. Rossi MA, Zucoloto S. Effect of alcohol on ganglion cells in the superior cervical ganglion of young rats. Beitr Pathol 1976; 157:183.
512. Strauss MB. The etiology of "alcoholic" polyneuritis. Am J Med Sci 1935; 189:378.
513. Mayer RF. Peripheral nerve conduction in alcoholics. Studies of the effects of acute and chronic intoxication. Psychosom Med 1966, 28:475.
514. Swank RL. Avian thiamine deficiency: correlation of pathology, and clinical behavior. J Exp Med 1940; 71:683.
515. Dunn TB, Morris HP, Dubnik CS. Lesions of chronic thiamine deficiency in mice. J Natl Cancer Inst 1947; 8:139.
516. Berry C, Neumann C, Hinsey JC. Nerve regeneration in cats on vitamin B1 deficient diets. J Neurophysiol 1945; 8:315.
517. Wintrobe MM, Follis RH, Humphreys S, et al. Absence of nerve degeneration in chronic thiamine deficiency in pigs. J Nutr 1944; 28:283.
518. Rinehart JF, Friedman M, Greenberg LD. Effect of experimental thiamine deficiency on the nervous system of the rhesus monkey. Arch Pathol 1949; 48:129.

519. Williams RD, Mason HL, Power MH, et al. Induced thiamine (vitamin B1) deficiency in man. Arch Intern Med 1943; 71:38.
520. Swank RL, Adams RD. Pyridoxine and pantothenic acid deficiency in swine. J Neuropathol Exp Neurol 1948; 7:274.
521. Bean WB, Hodges RE, Daum KE. Pantothenic acid deficiency induced in human beings. J Clin Invest 1955; 34:1073.
522. Vilter RW, Mueller JF, Glazer HS, et al. Effect of vitamin B6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. J Lab Clin Med 1953; 42:335.
523. Lane M, Alfrey CP, Mengel CE, et al. The rapid induction of human riboflavin deficiency with galactoflavin. J Clin Invest 1964; 43:357.
524. McLane JA. Decreased axonal transport in rat nerve following acute and chronic ethanol exposure. Alcohol 1987; 4:385.
525. Monforte R, Estruch R, Valls-Solé J, et al. Autonomic and peripheral neuropathies in chronic alcoholics: a dose-related toxic effect of ethanol. Arch Neurol 1995; 52:45.
526. Victor M. Tobacco–alcohol amblyopia. A critique of current concepts of this disorder, with special reference to the role of nutritional deficiency in its causation. Arch Ophthalmol 1963; 70:313.
527. Sivyer G. Evidence of limited repair of brain damage in a patient with alcohol–tobacco amblyopia. Med J Aust 1989; 151:541.
528. Victor M, Dreyfus PM. Tobacco–alcohol amblyopia. Further comments on its pathology. Arch Ophthalmol 1965; 74:649.
529. Kermode AG, Plant GT, Miller DH, et al. Tobacco–alcohol amblyopia: magnetic resonance imaging findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:1447.
530. Carroll FD. The etiology and treatment of tobacco–alcohol amblyopia. Am J Ophthalmol 1944; 27:713.
531. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba: clinical characterization and risk factors. N Engl J Med 1995; 333:1176.
532. Kerrison JB, Newman NJ. Clinical spectrum of Leber's hereditary optic neuropathy. Clin Neurosci 1997; 4:295.
533. Shimozono M, Townsend JC, Ilsen PD, Bright DC. Acute vision loss resulting from complications of ethanol abuse. J Am Optom Assoc 1998; 69:293.
534. Vannuci H, Moreno FS. Interaction of niacin and zinc metabolism in patients with alcoholic pellagra. Am J Clin Nutr 1989; 50:364.
535. Serdaru M, Hausser-Hauw C, LaPlane D, et al. The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. Brain 1988; 111:829.
536. Hauw J-J, deBaecque C, Hausser-Hauw C, Serdaru M, Chromatolysis in alcoholic encephalopathies. Pellagra-like changes in 22 cases. Brain 1988; 111:843.
537. Kertesz SG. Pellagra in two homeless men. Mayo Clinic Proc 2001; 76:315.
538. Lindenbaum J. Metabolic effects of alcohol on the blood and bone marrow. In: Lieber CS, ed. Metabolic Aspects of Alcoholism. Baltimore: University Park Press, 1977:215.
539. Lindenbaum J, Lieber CS. Alcohol-induced malabsorption of vitamin B12 in man. Nature 1969; 224:806.
540. New York City. Summary of Vital Statistics 1984. New York: Department of Health, Bureau of Health Statistics and Analysis.
541. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver mortality in 14 European countries. Addiction 2001; 96 (Suppl 1):S19.
542. Hagymasi K, Blazovics A, Lengyel G, et al. Oxidative damage in alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:49.
543. Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968–1998)—a review. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23:991.
544. McLain CJ, Barve S, Deaciuc I, et al. Cytokines in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1999; 19:205.
545. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343:1467.
546. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. Keio J Med 1999; 48:184.
547. Wu D, Cederbaum AI. Removal of glutathione produces apoptosis and necrosis in HepG2 cells overexpressing CYP2E1. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:619.
548. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. Ann Intern Med 2001; 134:120.
549. Degos F. Hepatitis C and alcohol. J Hepatol 1999; 31 (Suppl 1):113.
550. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. Hepatology 1997; 26 (Suppl 1):39S.
551. Friedan TR, Ozick L, McCord C, et al. Chronic liver disease in Central Harlem: the role of alcohol and viral hepatitis. Hepatology 1999; 29:883.
552. Johnston SC, Pelletier LL. Enhanced hepatoxicity of acetaminophen in the alcoholic patient. Two case reports and a review of the literature. Medicine 1997; 76:185.
553. Sinclair J, Jeffrey E, Wrighton S, et al Alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatoxicity: role of CYP2E and CYP3A. Biochem Pharmacol 1998; 55:1557.
554. Diehl AM. Alcoholic liver disease. Med Clin North Am 1989; 73: 815.
555. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? J R Coll Physicians Lond 2000; 34:557.
556. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex, and extent of hepatic damage. J Hepatol 1986; 2:33.
557. Sorensen TIA, Orholm M, Bensten KD, et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver disease in men as predictors of development of cirrhosis. Lancet 1984; I:241.

558. Montiero E, Alves MP, Santos ML, et al. Histocompatibility antigens: markers of susceptibility to and protection from alcoholic liver disease in a Portuguese population. Hepatology 1988; 8:455.
559. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? BMJ 1981; 282:1140.
560. Baraona E, Abittan CS, Dohman K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:502.
561. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1953; 32:198.
562. Gammal SH, Jones EA. Hepatic encephalopathy. Med Clin North Am 1989; 73:793.
563. Conomy JP, Swash M. Reversible decerebrate and decorticate postures in hepatic coma. N Engl J Med 1968; 278:876.
564. Rai G, Buxton-Thomas M, Scanlon M. Ocular bobbing in hepatic encephalopathy. Br J Clin Pract 1976; 30:202.
565. Cadranel J-F, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? Am J Gastroenterol 2001; 92:515.
566. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fcγ receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Engl J Med 1994; 331:1122.
567. Riodan SM, Williams R: Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997; 337:473.
568. Ong JP, Aggerwal A, Easley KA, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003; 114:188.
569. Kreis R, Farrow N, Ross BD. Diagnosis of hepatic encephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. Lancet 1990; 336:635.
570. Yang S-S, Chu N-S, Liaw Y-F. Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1985; 89:625.
571. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. N Engl J Med 1982; 307:597.
572. Traber PG. Hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1986; 314:786.
573. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. Metab Brain Dis 2001; 16:55.
573a. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. Prog Neurobiol 2002; 67:259.
574. Raabe W, Onsted G. Portacaval shunting changes neuronal tolerance to ammonia. Ann Neurol 1980; 8:106.
575. Cole M, Rutherford RB, Smith FO. Experimental ammonia encephalopathy in the primate. Arch Neurol 1972; 26:130.
576. Gjedde A, Lockwood AH, Duffy TE, et al. Cerebral blood flow and metabolism in chronically hyperammonemic rats: effect of acute ammonia challenge. Ann Neurol 1978; 3:325.
577. Wang V, Saab S. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003, 114:237.
578. Zieve L, Brunner G. Encephalopathy due to mercaptans and phenols. In: McCandless DW, ed. Cerebral Energy Metabolism and Metabolic Encephalopathy. New York: Plenum, 1985:179.
579. Duffy TE, Vergara F, Plum F. Alpha-ketoglutaramate in hepatic encephalopathy. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1974; 53:39.
580. Martinez-Hernandez A, Bell KP, Norenberg MD. Glutamine synthetase: glial localization in brain. Science 1977; 195:1356.
580a. Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35:1175.
581. Warren KS, Schenker S. Effect of an inhibitor of glutamine synthesis (methionine sulfoximine) on ammonia toxicity and metabolism. J Lab Clin Med 1964; 64:442.
582. Lockwood AH, McCandless DW. Hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1986; 314:785.
583. Fischer JE, Baldessarini RJ. Neurotransmitter metabolism in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1975; 293:1152.
584. James JH, Ziparo V, Jepsson B, et al. Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance, and blood–brain amino acid transport: a unified theory of portal systemic encephalopathy. Lancet 1979; II:772.
585. Anon. False neurotransmitters and liver failure. Lancet 1982; I:86.
586. Freese A, Swartz KJ, During MJ, Martin JB. Kynurenine metabolites of tryptophan: implications for neurologic diseases. Neurology 1990; 40:691.
587. Moroni F, Lombardi G, Carla V, et al. Increase in the content of quinolinic acid in cerebrospinal fluid and frontal cortex of patients with hepatic failure. J Neurochem 1986; 47:1667.
588. Bucci L, Ioppolo A, Chiavarelli R, Biogotti A. The central nervous system toxicity of long-term oral administration of l-tryptophan to porto-caval shunted rats. Br J Exp Pathol 1982; 63:235.
589. Jones EA, Schafer DF. Hepatic encephalopathy: a neurochemical disorder. Prog Liver Dis 1986; 8:525.
590. Pappas SC. Increased gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors in the brain precedes hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. Hepatology 1984; 4:1051.
591. Ferenci P, Schafer DF, Kleinberger G, et al. Serum levels of gamma-aminobutyric acid-like activity in acute and chronic hepatocellular disease. Lancet 1983; II:811.
592. Tran VT, Snyder SH, Major LF, et al. GABA receptors are increased in the brains of alcoholics. Ann Neurol 1981; 9:289.
593. Bassett ML, Mullen KD, Skolnick P, et al. Amelioration of hepatic encephalopathy by pharmacologic antagonism of the GABA-A/benzodiazepine receptor complex in a rabbit model of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1987; 93:1069.
594. Cooper AJL, Ehrlich ME, Plum F. Hepatic encephalopathy: GABA or ammonia? Lancet 1984; II:158.

595. Jones EA, Skolnick P, Gammal SH, et al. The gamma-aminobutyric acid A (GABA-A) receptor complex and hepatic encephalopathy. Some recent advances. Ann Intern Med 1989; 110:532.
596. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine ligands. Pharmacol Rev 1991; 43:28.
597. Bosman DK, van den Buijs CA, de Haan JG, et al. The effects of benzodiazepine antagonists and partial inverse agonists on acute hepatic encephalopathy in the rat. Gastroenterology 1991; 101:772.
598. Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Ross K. "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. Lancet 1990; 336:81.
599. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1991; 325:473.
600. Ferenci P, Grimm G. Benzodiazepine antagonist in the treatment of human hepatic encephalopathy. Adv Exp Med Biol 1990; 272:255.
601. Bakti G, Fisch HV, Karlaganis G, et al. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. Hepatology 1987; 7:629.
601a. Desjardins P, Butterworth RF. The "peripheral-type" benzodiazepine (omega 3) receptor in hyperammonemic disorders. Neurochem Int 2002; 41:109.
602. Hoyumpa AM, Desmond PV, Avant GR, et al. Hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1979; 76:184.
603. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. Gastroenterology 1977; 72:573.
604. Pirotte J, Guffens JM, Devos J. Comparative study of basal arterial ammonemia and of orally-induced hyperammonemia in chronic portal-systemic encephalopathy, treated with neomycin and lactulose. Digestion 1974; 10:435.
605. Michel H, Cauvet G, Grainer PM, et al. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy by L-DOPA: a double-blind study of 58 patients. Digestion 1977; 15:232.
606. Ferenci P, Grimm G, Meryn S, et al. Successful long-term treatment of portal-systemic encephalopathy by the benzodiazepine antagonist flumazenil. Gastroenterology 1989; 96:240.
607. Jones EA, Skolnick P. Benzodiazepine receptor ligands and the syndrome of hepatic encephalopathy. Prog Liver Dis 1990; 9:345.
608. Gyr K, Meier R, Häussler J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double blind, randomized, placebo controlled multicenter study. Gut 1996; 39:319.
609. Barbaro G, DiLorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy Grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Hepatology 1998; 28:374.
610. Groeneweg M, Gyr K, Amrein R, et al. Effect of flumazenil on the electro-encephalogram of patients with portosystemic encephalopathy: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre trial. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996; 98:29.
610a. Als-Neilsen B, Kjaergard LL, Gluud. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews (4):CD002798, 2001.
611. Warren SE, Mitas JA, Swerdlin A. Hypernatremia in hepatic failure. JAMA 1980; 243:1257.
612. Nelson DC, McGrew WRG, Hoyumpa AM. Hypernatremia and lactulose therapy. JAMA 1983; 249:1295.
613. Levin DM, Baker AL, Rochman H, et al. Nonalcoholic liver disease: overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. Am J Med 1979; 66:429.
614. Reade AE, Sherlock S, Laidlaw J, et al. The neuropsychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. Q J Med 1967; 36:135.
615. Gauthier G, Wildi E. L'encephalo-myelopathie portosystèmique. Rev Neurol 1975; 131:319.
616. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. Mov Disord 1995; 10:714.
617. Ueki Y, Isozaki E, Miyazaki Y, et al. Clinical and neuroradiological improvement in chronic acquired hepatocerebral degeneration after branched-chain amino acid therapy. Acta Neurol Scand 2002; 106:113.
618. Layargues GP. Movement dysfunction and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2001; 16:27.
619. Lee J, Lacomis D, Domu S, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: MR and pathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:485.
620. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. Medicine 1965; 44:345.
621. Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:136.
622. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. J Hepatol 1986; 3:75.
623. Powell EE, Pender MP, Chalk JB, et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. Gastroenterology 1990; 98:1079.
624. Bunout D, Petermann M, Bravo M, et al. Glucose turnover rate and peripheral insulin sensitivity in alcoholic patients without liver damage. Ann Nutr Metab 1989; 33:31.
625. Swade TF, Emanuele NV. Alcohol and diabetes. Comp Ther 1997; 23:135.
626. Kallas P, Sellers EM. Blood glucose in intoxicated chronic alcoholics. Can Med Assoc J 1975; 112:590.

627. Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985; 17:421.
628. Kalimo H, Olsson Y. Effects of severe hypoglycemia on the human brain: neuropathological case reports. Acta Neurol Scand 1980; 62:345.
629. Bale RN. Brain damage in diabetes mellitus. Br J Psychiatry 1973; 122:337.
630. Haumont D, Dorchy H, Pele S. EEG abnormalities in diabetic children: influence of hypoglycemia and vascular complications. Clin Pediatr 1979; 18:750.
631. O'Keefe SJD, Marks V. Lunchtime gin and tonic as a cause of reactive hypoglycemia. Lancet 1977; I:1286.
632. Shakespeare W. Macbeth, Act II, Scene 3.
633. Van Thiel DH, Gavaler JS. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in liver disease with particular attention to the endocrine effects of chronic alcohol abuse. Prog Liver Dis 1986; 8:273.
634. Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, et al. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced testicular atrophy. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 (Suppl 6):16S.
635. Mello NK, Mendelson JH, Teoh SK. Neuroendocrine consequences of alcohol abuse in women. Ann N Y Acad Sci 1981; 562:211.
636. Rettori V, McCann SM. The mechanism of action of alcohol to suppress gonadotropin secretion. Mol Psychiatry 1997; 2:350.
637. Eisenhoffer G, Johnson RH. Effect of ethanol ingestion on plasma vasopressin and water balance in humans. Am J Physiol 1982; 242:R522.
638. Rivier C, Bruhn T, Vale W. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. Role of corticotropin-releasing factor (CRF). J Pharmacol Exp Ther 1984; 229:127.
639. Lamberts SWJ, Klijn JGM, deJong FH, et al. Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Differential diagnosis with Cushing's disease. JAMA 1979; 242:1640.
640. Willenbring ML, Morley JE, Niewoehner CB, et al. Adrenocortical hyperactivity in newly admitted alcoholics. Prevalence, course, and associated variables. Psychoneuroendocrinology 1984; 9:415.
641. Ogilvie K, Lee S, Weiss B, Rivier C. Mechanisms mediating the influence of alcohol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune and nonimmune signals. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 5):243S.
642. Bjorneboe GE, Bjorneboe A, Johnson J, et al. Calcium status and calcium-regulating hormones in alcoholics. Alcoholism 1988; 12:229.
643. Spencer H, Rubio N, Rubio E, et al. Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. Am J Med 1986; 80:393.
644. Laitinen KK, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al. Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. N Engl J Med 1991; 324:721.
645. Moore JA, Kakihana R. Ethanol-induced hypothermia in mice: influence of genotype on the development of tolerance. Life Sci 1978; 23:2331.
646. Dinh TKH, Gailis L. Effect of body temperature on acute ethanol toxicity. Life Sci 1979; 25:547.
647. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, et al. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. Am J Psychiatry 2001; 158:399.
648. Castaneda R. Sussman N, Levy R, et al. A review of the effects of moderate alcohol intake on psychiatric and sleep disorders. Rec Dev Alcohol 1998; 14:197.
649. Osborn HH. Ethanol. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998;1023.
650. Lein D, Mader TJ. Survival from profound alcohol-related lactic acidosis. J Emerg Med 1999; 17:841.
651. Lefevre A, Adler H, Lieber CS. Effect of ethanol on ketone metabolism. J Clin Invest 1970; 49:1775.
652. Vamvakas S, Teschner M, Bahner U, Heidland A. Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and kidney diseases. Clin Nephrol 1998; 49:205.
653. Sternbach GL. Infections in alcoholic patients. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:793.
654. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism and damage to the immune system—a review. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1927.
655. Anderson BR. Host factors causing increased susceptibility to infection in patients with Laennec's cirrhosis. Ann N Y Acad Sci 1975; 252:348.
656. Richter RW, Brust JCM. Pneumococcal meningitis at Harlem Hospital. N Y State J Med 1971; 71:2747.
657. Crane LR, Lerner AM. Non-traumatic gram-negative bacillary meningitis in the Detroit Medical Center, 1964–1974 (with special mention of cases due to Escherichia coli). Medicine 1978; 57:197.
658. Hudolin V. Tuberculosis and alcoholism. Ann N Y Acad Sci 1975; 252:353.
659. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al. Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 1995; 332:424.
660. Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, et al. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. Ann Intern Med 1989; 111:71.
661. Kaslow RA, Blackwelder WC, Ostrow DG, et al. No evidence for a role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1-positive individuals. A report from the multicenter AIDS Cohort Study. JAMA 1989; 261:3424.
662. McManus TJ, Weatherburn P. Alcohol, AIDS and immunity. Br Med Bull 1994; 50:115.
663. Dingle GA, Oei TP. Is alcohol a cofactor of HIV and AIDS? Evidence from immunological and behavioral studies. Psychol Bull 1997; 122:56.
664. Tabak C, Smit HA, Rasanen L, et al. Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. Epidemiology 2001; 12:239.

665. Lieber CS. Gastric ethanol metabolism and gastritis: interactions with other drugs, Helicobacter pylori, and antibiotic therapy—a review. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:1360.
666. Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30:219.
667. McCoy GD, Napier K. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for cancer. Alcohol Health Res World 1986; 10:28.
668. Rinborg V. Alcohol and the risk of cancer. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):323S.
669. Seitz HK, Poschl G, Simanowski VA. Alcohol and cancer. Rec Dev Alcohol 1998; 14:67.
670. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. Epidemiology 2001; 12:420.
671. Yu H, Berkel J. Do insulin-like growth factors mediate the effect of alcohol on breast cancer risk? Med Hypotheses 1999; 52:491.
672. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. Serum hormones and the alcohol–breast cancer association in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2001; 93:710.
673. Rudzinski M, Stankaitis JA. Recognizing the alcoholic patient. N Engl J Med 1989; 320:125.
674. Rivara FP, Koepsell TD, Jurkovich GJ, et al. The effects of alcohol abuse on readmission for trauma. JAMA 1993; 270:1962.
675. Luna GK, Maier RV, Swoder L, et al. The influence of ethanol intoxication on outcome of injured motorcyclists. J Trauma 1984; 24:695.
676. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate AM, et al. Blood alcohol concentration and management of road trauma patients in the emergency department. J Trauma Injury Infect Crit Care 2001; 50:521.
677. Epidemiology. In: Hurley J, Horowitz J, eds. Alcohol and Health. DHHS. New York: Hemisphere Publishing, 1987:1.
678. Brewer RD, Marries PD, Cole TB, et al. The risk of dying in alcohol-related automobile crashes among habitual drunk drivers. N Engl J Med 1994; 331:513.
679. Leads from the Morbidity and Mortality Weekly Report. JAMA 1994; 271:100.
680. Abel EL, Zeidenberg P. Age, alcohol and violent death: a postmortem study. J Stud Alcohol 1985; 46:228.
681. Modell JG, Mountz JM. Drinking and flying—the problem of alcohol use by pilots. N Engl J Med 1990; 323:455.
682. Anon. Drowning. MMWR 2001; 50:413.
683. Berglund M. Suicide in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:888.
684. Combs-Orme T, Taylor JR, Scott EB, Holmes SJ. Violent deaths among alcoholics: a descriptive study. J Stud Alcohol 1983; 44:938.
685. Rosengren L, Persson L, Johansson B. Enhanced blood–brain barrier leakage to Evans blue-labeled albumin after air embolism in ethanol-intoxicated rats. Acta Neuropathol (Berlin) 1977; 38:149.
686. Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, et al. Ethanol potentiation of CNS trauma. J Neurosurg 1977; 46:328.
687. Halt PS, Swanson RA, Faden AI. Alcohol exacerbates behavioral and neurochemical effects of rat spinal cord trauma. Arch Neurol 1992; 49:1178.
688. Crews Ft, Steck JC, Chandler LJ, et al. Ethanol, stroke, brain damage, and excitotoxicity. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:981.
689. Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24:1693.
690. Kimble RB. Alcohol, cytokines, and estrogen in the control of bone remodeling. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:385.
691. Sampson HW. Alcohol, osteoporosis, and bone-regulating hormones. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:400.
692. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis. A hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished subjects. Arch Neurol Psychiatr 1959; 81:154.
693. Calakos N, Fischbein N, Baringer R, Jay C. Cortical MRI findings associated with rapid correction of hyponatremia. Neurology 2000; 55:1048.
694. Bourgouin PM, Chalk C, Richardson J, et al. Subcortical white matter lesions in osmotic demyelination syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16:1495.
695. Lebrun C, Thomas P, Chatel M, et al. Cortical sclerosis presenting with dementia as a sequel of rapid correction of hyponatremia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:685.
696. Wright DG, Laureno R, Victor M. Pontine and extra-pontine myelinolysis. Brain 1979; 102:361.
697. Seiser A, Schwartz S, Aichinger-Steiner MM, et al. Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:119.
698. Cole M, Richardson EP, Segarra JM. Central pontine myelinolysis: further evidence relating the lesion to malnutrition. Neurology 1964; 14:165.
699. Valsamis MP, Peress NE, Wright LD. Central pontine myelinolysis in childhood. Arch Neurol 1971; 25:307.
700. Miller GM, Baker HL, Okasaki H, Whisnant JP. Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. Radiology 1988; 168:795.
701. Bernsen HJ, Prick MJ. Improvement of central pontine myelinolysis as demonstrated by repeated magnetic resonance imaging in a patient without evidence of hyponatremia. Acta Neurol Belg 1999; 99:189.
702. Rajbhandari SM, Powell T, Davies-Jones GA, Ward JD. Central pontine myelinolysis and ataxia: an unusual manifestation of hypoglycemia. Diabet Med 1998; 15:259.
703. Mast H, Gordon PH, Mohr JP, Tatemichi TK. Central pontine myelinolysis: clinical syndrome with normal serum sodium. Eur J Med Res 1995; 1:168.
704. Norenberg MD, Papendick RE. Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. Ann Neurol 1984; 15:544.

705. Illowsky BP, Laureno R. Encephalopathy and myelinolysis after rapid correction of hyponatremia. Brain 1987; 110:855.
706. Estol CJ, Caplan LR. Reversible central pontine myelinolysis. Neurology 1990; 40 (Suppl 1):211.
707. Narins RG. Therapy of hyponatremia: does haste make waste? N Engl J Med 1986; 314:1573.
708. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. N Engl J Med 1987; 317:1190.
709. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia. Treatment and outcome: a study of 64 cases. Ann Intern Med 1987; 107:656.
710. Laureno R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Lancet 1988; I:1439.
711. Hed R, Larrson H, Fahlgren H. Acute myoglobinuria. Acta Med Scand 1955; 152:459.
712. Perkoff GI, Dioso MM, Bleisch V, et al. A spectrum of myopathy associated with alcoholism. I. Clinical and laboratory features. Ann Intern Med 1967; 67:481.
713. Haller RG, Knochel JP. Skeletal muscle disease in alcoholism. Med Clin North Am 1984; 68:91.
714. Urbano-Marquez A, Estruch R, Grau JM, et al. On alcoholic myopathy. Ann Neurol 1985; 17:418.
715. Diamond I. Alcoholic myopathy and cardiomyopathy. N Engl J Med 1989; 320:458.
716. Weber LD, Nashel DJ, Mellow MH. Pharyngeal dysphagia in alcoholic myopathy. Ann Intern Med 1981; 95:189.
717. Spector R, Choudhury A, Cancilla P, et al. Alcoholic myopathy. Diagnosis by alcohol challenge. JAMA 1979; 242:1648.
718. Rubenstein AE, Wainapel SF. Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. Arch Neurol 1977; 34:553.
719. Estruch R, Sacanella E, Fernandez-Sola J, et al. Natural history of alcoholic myopathy: a 5 year study. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:2023.
720. Fernandez-Sola J, Grav Junyent JM, Urbana-Marquez A. Alcoholic myopathies. Curr Opin Neurol 1996; 9:400.
721. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. N Engl J Med 1989; 320:409.
722. Rubin E, Katz AM, Lieber CS, et al. Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. Am J Pathol 1976; 83:499.
723. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. N Engl J Med 1979; 301:28.
724. Psuzkin S, Rubin E. Adenosine diphosphate effect on contractility of human actomyosin: inhibition by ethanol and acetaldehyde. Science 1975; 188:1319.
725. Louboutin JP, Nataf S, Jardel-Bousisiere J, Potiron-Josse B. Evidence for low production of lactate and pyruvate in alcoholic rhabdomyolysis. Muscle Nerve 1995; 13:784.
726. Bollaert PE, Robin-Lherbier B, Escayne JM, et al. Phosphorus nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in chronic alcoholics. Neurology 1989; 39:821.
727. Preedy VR, Patal VB, Reilly ME, et al. Oxidants, antioxidants and alcohol: implications for skeletal and cardiac muscle. Front Biosci 1999; 4:e58.
728. Ohno K, Tanaka M, Sahashi K, et al. Mitochondrial DNA deletions in inherited recurrent myogolobinuria. Ann Neurol 1991; 29:364.
729. Waldenstrom A. Alcohol and congestive heart failure. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):315S.
730. Peacock WF. Cardiac disease in the alcoholic patient. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:775.
731. Preedy VR, Richardson PJ. Ethanol induced cardiovascular disease. Br Med Bull 1994; 50:152.
732. Rosenqvist M. Alcohol and cardiac arrhythmias, Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):318S.
733. Regan TJ. Of beverages, cigarettes, and cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1979; 301:1060.
734. Seneviratne BIB. Acute cardiomyopathy with rhabdomyolysis in chronic alcoholism. BMJ 1975; III: 378.
735. Lang RM, Borow KM, Neumann A, Feldman T. Adverse cardiac effects of acute alcohol ingestion in young adults. Ann Intern Med 1985; 103:742.
736. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. JAMA 2001; 285: 1971.
737. Brion S. Marchiafava–Bignami syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, Vol 28. Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System, Part II. Amsterdam: North-Holland Publishing, 1976; 317.
738. Kohler CG, Ances BM, Coleman AR, et al. Marchiafava–Bignami disease: literature review and case report. Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol 2000; 13:67.
739. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un alterzione del corpor calloso osservata in soggetti acoolisti. Riv Pat Nerv Ment 1903; 8:544.
740. Ironside R, Bosanquet FD, McMenemey WH. Central demyelination of the corpus callosum (Marchiafava- Bignami disease) with report of a second case in Great Britain. Brain 1961; 84:212.
741. Kosaka K, Aoki M, Kawashaki N, et al. A non-alcoholic Japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. Clin Neuropathol 1984; 3:231.
742. Leong ASY. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic Indian male. Pathology 1979; 11:241.
743. Lechevalier B, Andersson JC, Morin P. Hemispheric disconnection syndrome with a "crossed avoiding" reaction in a case of Marchiafava-Bignami disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977; 40:483.
744. Rosa A, Demiati M, Cartz L, et al. Marchiafava–Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection, and right-handed agraphia in a left-hander. Arch Neurol 1991; 48:986.
745. Nicoli F, Vion-Dury J, Chave B, et al. Maladie de Marchiafava–Bignami: disconnexion interhémis-

phérique, syndrome de Balint, evolution spontanément favorable. Rev Neurol 1994; 150:157.
746. Leventhal CM, Baringer JR, Arnason BG, et al. A case of Marchiafava–Bignami disease with clinical recovery. Trans Am Neurol Assoc 1965; 90:87.
747. Helenius J, Tatlisumak T, Soinne L, et al. Marchiafava–Bignami disease: two cases with favorable outcome. Eur J Neurol 2001; 8:269.
748. Pasutharnchat N, Phanthumchinda K. Marchiafava–Bignami disease: a case report. J Med Assoc Thailand 2002; 86:742.
749. Baron R, Heuser K, Marioth G. Marchiafava–Bignami disease with recovery diagnosed by CT and MRI: demyelination affects several CNS structures. J Neurol 1989; 236:364.
750. Chang KH, Cha SH, Han MH, et al. Marchiafava–Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. Neuroradiology 1992; 34:480.
751. Yamashita K, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Reversible carpus callosum lesions in a patient with Marchiafava–Bignami disease: serial changes on MRI. Eur Neurol 1997; 37:192.
752. Gass A, Birtsch C, Oster M, et al. Marchiafava–Bignami disease: reversibility of neuroimaging abnormality. J Comput Assist Tomogr 1998; 22:503.
753. Alla P, Carrere C, Dupont G, et al. Marchiafava disease: two cases with good prognosis. Presse Med 2000; 29:1170.
754. Moreaud O, Dufosse J, Pellat J. Flare-ups in Marchiafava–Bignami disease. Rev Neurol 1996: 152:560.
755. Yamamoto T, Ashikaga Y, Araki Y, et al. A case of Marchiafava–Bignami disease: MRI-findings on spin-echo and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Eur J Radiol 2000; 34:141.
756. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, et al. Callosal bleeding in a case of Marchiafava–Bignami disease. J Neurol Sci 1996; 136:86.
757. Hayashi T, Tanohata K, Kunimoto M, et al. Marchiafava–Bignami disease with resolving symmetrical putaminal lesion. J Neurol 2002; 249:227.
758. Naeije R, Franken L, Jacobivitz D, et al. Morel's laminar sclerosis. Eur Neurol 1978; 17:155.
759. Ghatak NR, Hadfield G, Rosenblum WI. Association of central pontine myelinolysis and Marchiafava–Bignami disease. Neurology 1978; 28:1295.
760. Levine S, Stypulkowski W. Experimental cyanide encephalopathy. Arch Pathol 1959; 67:306.
760a. Sage JI, VanUitert RL, Lepore FE. Alcoholic myelopathy without substantial liver disease. A syndrome of dorsal and lateral column dysfunction. Arch Neurol 1984; 41:999.
760b. Koller W, O'Hara R, Dorus W, et al. Tremor in chronic alcoholism. Neurology 1985; 35:1660.
760c. Aisen ML, Adelstein BD, Romero J, et al. Peripheral mechanical loading and the mechanism of the tremor of chronic alcoholism. Arch Neurol 1992; 49:740.
760d. Hernán MA, Chen H, Schwartzchild MA, et al. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease. Ann Neurol 2003; 54:170.
760e. Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, et al. Myoclonus dystonia. Possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. Neurology 2002; 58:242.
760f. Gann H, Feige B, Fasihi S, et al. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 2002; 252:124.
760g. Warner GT, McAuley JH: Alcohol-induced paroxysmal nonkinesogenic dyskinesia after pallidal hypoxic insult. Mov Disord 2003; 18:455.
761. Svardsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect? Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):307S.
762. Goldberg IJ. To drink or not to drink? N Engl J Med 2003; 348:163.
763. Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, coronary heart disease and stroke: an examination of the J-shaped curve. Neuroepidemiology 1998; 17:288.
764. Vogel G. Drinking studies lite? Science 1998; 279:991.
765. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow-up. BMJ 1999; 318:1725.
766. Sverdsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect? Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):307S.
767. Friedman HS. Cardiovascular effects of alcohol. Rec Dev Alcohol 1998; 14:135.
768. Figueredo VM. The effects of alcohol on the heart: detrimental or beneficial? Postgrad Med 1997; 101:171, 175.
769. Stix G. A votre santé. Should physicians tell some nondrinkers to start? Sci Am 2001; 285:24.
770. Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in U.S. male physicians. Arch Intern Med 1997; 159:79.
771. Goldberg DM, Soleas GJ, Levesque M. Moderate alcohol consumption: the gentle face of Janus. Clin Biochem 1999; 32:505.
772. Pearson TA. What to advise patients about drinking alcohol. The clinician's conundrum. JAMA 1994; 272:967.
773. Renaud S, Gueguen R. The French paradox wine drinking. Novartis Found Symp 1998; 216:208.
774. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, et al. Coronary heart disease risk reduction in a predominantly beer-drinking population. Epidemiology 2001; 12:390.
775. Gronbaek M, Becker U, Johanson D, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med 2000; 133:411.
776. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med 2003; 348:109.

777. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. JAMA 2001; 285:1965.
778. Caplan LR, Hier DB, DeCruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke 1983; 14:530.
779. Hillbom M. Alcohol consumption and stroke: benefits and risks. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7): 352S.
780. Hillbom M, Kaste M. Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? Lancet 1978; II:1181.
781. Hillbom M, Kaste M. Ethanol intoxication: a risk factor for ischemic brain infarction in adolescents and young adults. Stroke 1981; 12:422.
782. Hillbom M, Kaste M. Alcohol intoxication: a risk factor for primary subarachnoid hemorrhage. Neurology 1982; 32:706.
783. Hillbom M, Kaste M. Ethanol intoxication: a risk factor for ischemic brain infarction. Stroke 1983; 14:694.
784. Syrjanen J, Valtonen VV, Ivananainen M, et al. Association between cerebral infarction and increased serum bacterial antibody levels in young adults. Acta Neurol Scand 1986; 73:273.
785. Hilton-Jones O, Warlow CP. The cause of stroke in the young. J Neurol 1985; 232:137.
786. Moorthy G, Price TR, Thurim S, et al. Relationship between recent alcohol intake and stroke type? The NINDS Stroke Data Bank. Stroke 1986; 17:141.
787. Gorelick PB, Rodin MB, Longenberg P, et al. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. Stroke 1987; 18:359.
788. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, et al. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case–control study at urban medical centers in Chicago, Illinois. Neurology 1989; 39:339.
789. Haapaniemi H, Hillbom M, Jovela S. Weekend and holiday increase in the onset of ischemic stroke in young women. Stroke 1996; 27:1023.
790. Von Arbin M, Britton M, Du Faire U, Tissell A. Circulatory manifestations and risk factors in patients with acute cerebrovascular disease and in matched controls. Acta Med Scand 1985; 218:373.
791. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988; 19:1345.
792. Taylor JR, Combs-Orme T. Alcohol and strokes in young adults. Am J Psychiatry 1985; 142:116.
793. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL. Alcohol and mortality in the Busselton Study. Int J Epidemiol 1982; 11:67.
794. Stemmermann GN, Hayashi T, Resch JA, et al. Risk factors related to ischemic and hemorrhage cerebrovascular disease at autopsy: the Honolulu Heart Study. Stroke 1984; 15:23.
795. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, et al. Stroke and alcohol consumption. N Engl J Med 1986; 315:1041.
796. Gordon T, Doyle JT. Drinking and mortality: the Albany Study. Am J Epidemiol 1987; 125:263.
797. Semenciw RM, Morrison MI, Mao Y, et al. Major risk factors for cardiovascular disease mortality in adults: results from the Nutrition Canada Survey Study. Int J Epidemiol 1988; 17:317.
798. Herman B, Schmintz PIM, Leyten ACM, et al. Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilborg, the Netherlands. Am J Epidemiol 1983; 118:514.
799. Khaw AL, Barrett-Conner E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective study. N Engl J Med 1987; 316:235.
800. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. N Engl J Med 1988; 297:519.
801. Oleckno WA. The risk of stroke in young adults: an analysis of the contribution of cigarette smoking and alcohol consumption. Public Health 1988; 102:5.
802. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB. Alcohol and mortality: a ten-year Kaiser-Permanente experience. Ann Intern Med 1981; 95:139.
803. Lieber CS. To drink (moderately) or not to drink. N Engl J Med 1984; 310:846.
804. Henrich JB, Horwitz RI. Evidence against the association between alcohol use and ischemic stroke risk. Arch Intern Med 1989; 149:1413.
805. Editorial. Alcohol and hemorrhagic stroke. Lancet 1986; II:256.
806. Monforte R, Estruch R, Graus F, et al. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. Stroke 1990; 21:1529.
807. Donahue RB, Abbott RD. Alcohol and hemorrhagic stroke. Lancet 1986; II:515.
808. Palomaki H, Kaste M. Does light to moderate consumption of alcohol protect against ischemic brain infarction? Stroke 1991; 22:2.
809. Ben-Shlomo Y, Markowe H, Shipley M, Marmot MG. Stroke risk from alcohol consumption using different control groups. Stroke 1992; 23:1093.
810. Korarevic DJ, Vodvodic N, Gordon T, et al. Drinking habits and death: the Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. Int J Epidemiol 1983; 12:145.
811. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Study. JAMA 1986; 255:2311.
812. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. Stroke 1985; 16:390.
813. Tayeka Y, Popper JS, Shimizu Y, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke 1984; 15:15.
814. Wolf PA, D'Agostino RB, Odell P, et al. Alcohol consumption as a risk factor for stroke: the Framingham Study. Ann Neurol 1988; 24:177.
815. Stamfer MJ, Coditz GA, Willett WC, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N Engl J Med 1988; 319:267.

816. Bogousslavsky J, Van Melle G, Despland PA, Regli F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in the Lausanne Stroke Registry. Stroke 1990; 21:715.
817. Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, et al. Hisayama: incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. Stroke 1988; 19:48.
818. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, et al. Alcohol and mortality. A cohort study of male Japanese physicians. Int J Epidemiol 1986; 15:527.
819. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 1992; 13:62.
820. Tanaka H, Hayashi M, Date C, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke 1985; 16:773.
821. Iso H, Kitamara A, Shimamoto T, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. Stroke 1995; 26:767.
822. Camargo CA. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. Stroke 1989; 20:1611.
823. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case–control study in Perth, Western Australia. Stroke 1994; 25:51.
824. Shinton R, Sagar G, Beevers G. The relation of alcohol consumption to cardiovascular risk factors and stroke. The West Birmingham stroke project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56:458.
825. Beghi E, Bogliun G, Cesso P, et al. Stroke and alcohol intake in a hospital population. A case–control study. Stroke 1995; 26:1691.
826. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. BMJ 1995; 310:1165.
827. Truelson T, Gronbaek M, Schnohr P, et al. Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study. Stroke 1998; 29:2467.
828. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. Stroke 1999; 30:2307.
829. Juvela S, Hillbom M, Palomäki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1995; 26:1558.
830. Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking but not moderate or immediate drinking increases the risk of intracerebral hemorrhage. Epidemiology 1999; 10:307.
831. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. Stroke 1992; 23:1242.
832. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke 1996; 27:544.
833. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and the risk of hemorrhagic stroke. Neuroepidemiology 2002; 21:115.
834. Sacco RL, Elkind M, Baden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA 1999; 281:53.
835. Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. N Engl J Med 1999; 341:1557.
836. Djoussé L, Ellison C, Beiser A, et al. Alcohol consumption and the risk of ischemic stroke. The Framingham Study. Stroke 2002; 33:907.
837. Dulli DA. Alcohol, ischemic stroke, and lessons from a negative study. Stroke 2002; 33:890.
838. Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, et al. Risk factors for stroke in middle-aged British men. BMJ 1991; 302:1111.
839. Goldberg RJ, Burchfiel CM, Reed DM, et al. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men: the Honolulu Heart Program. Circulation 1994; 89:651.
840. Hansagi H, Romelsjö A, Gerhardsson de Verfier M, et al. Alcohol consumption and stroke mortality: 20 year follow-up of 15,077 men and women. Stroke 1995; 26:1768.
841. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayana Study. Stroke 1995; 26:368.
842. Palmer AJ, Fletcher AE, Bulpitt CJ, et al. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients: report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. J Hypertens 1995; 13:957.
843. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Follow-up study of moderate alcohol intake and mortality among middle-aged men in Shanghai, China. BMJ 1997; 314:18.
844. Maskarinec G, Meng L, Kolonel L. Alcohol intake, body weight, and mortality in a multiethnic prospective cohort. Epidemiology 1998; 9:654.
845. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, et al. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 71 years of follow-up. BMJ 1999; 318:1725.
846. Leppälä JM, Paunio M, Virtano J, et al. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. Circulation 1999; 100:1209.
847. Romelsjö A, Leifman A. Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction and stroke in 25 year follow-up of 49,618 young Swedish men. BMJ 1999; 319:821.
848. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. J Am Coll Cardiol 2000; 35:96.
849. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. Stroke 2000; 31:1851.
850. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. Stroke 1989; 20:741.

851. Gill JS, Shipley MJ, Hornby RA, et al. A community case—control study of alcohol consumption in stroke. Int J Epidemiol 1988; 17:542.
852. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, et al. Alcohol consumption: a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. Am J Med 1991; 90:489.
853. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? Stroke 1993; 24:1828.
854. Caicoya M, Rodriguez T, Corrales C, et al. Alcohol and stroke: a community case–control study in Asturias, Spain. J Clin Epidemiol 1999; 52:677.
855. Malarcher AM, Giles WH, Craft JB, et al. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. Stroke 2001; 32:77.
856. Zodpey SP, Tiwari RR, Kulkarni HR. Risk factors for hemorrhagic stroke: a case–control study. Public Health 2000; 114:177.
856a. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, et al. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. JAMA 2003; 289:579.
857. Palomaki H, Kaste M, Raininko R, et al. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. Stroke 1993; 24:970.
858. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, et al. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation: Prospective results from the Brunech Study. Stroke 1998; 29:900.
859. Bo P, Marchioni E, Bosone D, et al. Effects of moderate and high doses of alcohol on carotid atherogenesis. Eur Neurol 2001; 45:97.
860. Reed DM, Resch JA, Hayashi T, et al. A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. Stroke 1988; 19:820.
861. Shintani S, Shiigai T, Arinami T. Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging (MRI): risk factors. J Neurol Sci 1998; 160:82.
862. Jorgensen HS, Nakagama H, Raaschou HO, Olsen TS. Leukoaraiosis in stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1995; 26:588.
863. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology 1995; 45:1161.
864. Mukamal KJ, Longstreth WT, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults. The Cardiovascular Health Study. Stroke 2001; 32:1939.
865. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and cognitive performance. Am J Epidemiol 1999; 150:580.
866. De Carli C, Miller BL, Swan GE, et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. Arch Neurol 2001; 58:643.
867. Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function: a longitudinal study in a defined community of older persons. Am J Epidemiol 1993; 137:881.
868. Hendrie HC, Gao S, Hall KS, et al. The relationship between alcohol consumption, cognitive performance, and daily functioning in an urban sample of older black Americans. J Am Geriatr Soc 1996; 44:1158.
869. Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance: EVA Study Group. Am J Epidemiol 1997; 146:405.
870. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID Study. Am J Epidemiol 1998; 148:298.
871. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and the risk of dementia: the Rotterdam Study. Lancet 2002; 359:281.
872. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and risk of stroke. Stroke 2000; 31:1851.
873. Klatsky AL. Drink to your health? Sci Am 2003; 288:75.
874. Russel M, Cooper ML, Frone M, et al. Drinking patterns and blood pressure. Am J Epidemiol 1988; 128:917.
875. MacMahon SW. Alcohol consumption and hypertension. Hypertension 1987; 9:111.
876. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, et al. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension 2001; 37:1242.
877. Cushman WC. Alcohol consumption and hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3:166.
878. Okubo Y, Miyamoto T, Suwazano Y, et al. Alcohol consumption and blood pressure in Japanese men. Alcohol 2001; 23:149.
879. Brackett DJ, Gauvin DV, Lerner MR, et al. Dose- and time-dependent cardiovascular responses induced by ethanol. J Pharmacol Exp Ther 1994; 268:78.
880. Lip GY, Beevers DG. Alcohol, hypertension, coronary disease, and stroke. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22:189.
881. Tell GS, Rutan GH, Kronmal RA, et al. Correlates of blood pressure in community dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. Hypertension 1994; 23:59.
882. Gorelick PB. Alcohol and stroke. Stroke 1987; 18:268.
883. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, et al. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. Hypertension 1995; 25:1106.
884. Randin DR, Vollenweider P, Tappy L, et al. Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. N Engl J Med 1995; 332:1733.
885. Harper G, Casttenden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. Stroke 1994; 25:1726.

886. Keil U, Liese A, Filipiak B, et al. Alcohol, blood-pressure and hypertension. Novartis Found Symp 1998; 216:125.
887. Longstreth WT, Koepsell TD, Yerby MS, van Belle G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. Stroke 1985; 16:377.
888. Camargo CA, Williams PT, Vranizan KM, et al. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins A-I and A-II: a controlled study. JAMA 1985; 253:2854.
889. Haskell WJ, Camargo C, Williams PT, et al. The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density lipoprotein subfractions. A controlled study. N Engl J Med 1984; 310:805.
890. van Tol A, Hendriks HD. Moderate alcohol consumption: effects on lipids and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipid 2001; 12:19.
891. Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. Rec Dev Alcohol 1998; 14:97.
892. Avogaro P, Cazzolato G, Belussi F, Bittolo Bon G. Altered apoprotein composition of HDL-2 and HDL-3 in chronic alcoholics. Artery 1982; 10:317.
893. Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. Stroke 1989; 20:1607.
894. Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men. The Framingham Offspring Study. Am J Clin Nutr 2001; 73:736.
895. Nago N, Kayaba K, Hiraoka J, et al. Lipoprotein(a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and relation to atherosclerotic risk factors: the Jichi Medical School Cohort Study. Am J Epidemiol 1995; 141:815.
896. Hillbom M, Kaste M, Rasi V. Can ethanol intoxication affect hemocoagulation to increase the risk of brain infarction in young adults? Neurology 1983; 33:381.
897. Lee K, Neilsen JD, Zeeberg I, Gormasen J. Platelet aggregation and fibrinolytic activity in young alcoholics. Acta Neurol Scand 1980; 621:287.
898. Hillbom M, Kangasaho M, Kaste M, et al. Acute ethanol ingestion increases platelet reactivity. Is there a relationship to stroke? Stroke 1985; 16:19.
899. Numminen H, Syrjälä M, Benthin G, et al. The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. Stroke 2000; 31:1269.
900. Lang WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. JAMA 1983; 250:772.
901. Jakubowski JA, Vailloncourt R, Deykin D. Interaction of ethanol, prostacyclin, and aspirin in determining human platelet reactivity in vitro. Arteriosclerosis 1988; 8:436.
902. Landolfi R, Steiner M. Ethanol raises prostacyclin in vivo and in vitro. Blood 1984; 64:679.
903. Fenn CG, Littleton JM. Inhibition of platelet aggregation by ethanol: the role of plasma and platelet membrane lipids. Br J Pharmacol 1981; 73:305P.
904. Haut MJ, Cowan DH. The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. Am J Med 1974; 56:22.
905. Kangasaho M, Hillbom M, Kaste M, Vapaatolo H. Effects of ethanol intoxication and hangover on plasma levels of thromboxane B-2 formation by platelets in man. Thromb Haemost 1982; 48:232.
906. Mikhailidis DP, Barradas MA, Jeremy JY. The effect of ethanol on platelet function and vascular prostanoids. Alcohol 1990; 7:171.
907. Brust JCM. Stroke and substance abuse. In: Mohr JP, Choi D, Grotta J, Weir B, Wolf P, eds. Stroke: Pathophysiology and Management, 4th edition. New York: WB Saunders, 2004; in press.
908. Lacoste L, Hung J, Lam JY. Acute and delayed antithrombotic effects of alcohol in humans. Am J Cardiol 2001; 87:82.
909. Hendricks HF, van der Gaag MS. Alcohol, coagulation and fibrinolysis. Novartis Found Symp 1998; 26:111.
910. Torres Duarte AP, Gong QS, Young J, et al. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. Thromb Res 1995; 78:107.
911. DiMinno G, Mancini M. Drugs affecting plasma fibrinogen levels. Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6:25.
912. Tsaji S, Kawano S, Michida T, et al. Ethanol stimulates immunoreactive endothelin-1 and -2 release from cultured human umbilical vein endothelial cells. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:347.
913. Ricker PM, Vaughan DE, Stamfer MJ, et al. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 1994; 272:929.
914. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, 31P-NMR spectroscopy and a unique magnesium ion-selective electrode. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:1057.
915. Fujii Y, Takeuchi S, Tanaka R, et al. Liver dysfunction in spontaneous intracerebral hemorrhage. Neurosurgery 1994; 35:392.
916. Haselager EM, Vreeken J. Rebound thrombocytosis after alcohol abuse: a possible factor in the pathogenesis of thromboembolic disease. Lancet 1977; I:774.
917. Hutton RA, Fink FR, Wilson DT, Margot DH. Platelet hyperaggregability during alcohol withdrawal. Clin Lab Haematol 1981; 3:223.
918. Ruf JC, Berger JL, Renaud S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:140.
919. Neiman J, Rand ML, Jakowec DM, Packham MA. Platelet responses to platelet-activating factor are inhibited in alcoholics undergoing alcohol withdrawal. Thromb Res 1989; 56:399.
920. Delahousse B, Maillot F, Gabriel I, et al. Increased plasma fibrinolysis and tissue-type plasminogen activator/tissue-type plasminogen activator inhi-

bitor ratios after ethanol withdrawal in chronic alcoholics. Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12:59.
921. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, et al. Effect of ethanol consumption on systemic markers of inflammation. Lancet 2001; 357:763.
921a. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 2003; 107:443.
922. Service RF. Raising a glass to health. Science 1999; 285:2053.
923. McQueen JD, Sklar FK, Posey JB. Autoregulation of cerebral blood flow during alcohol infusion. J Stud Alcohol 1978; 39:1477.
924. Weiss MH, Craig JR. The influence of acute ethanol intoxication on intracranial physical dynamics. Bull Los Angeles Neurol Soc 1978; 43:1.
925. Persson LI, Rosengren LE, Johansson BB, Hansson HA. Blood brain barrier dysfunction to peroxidase after air embolism, aggravated by acute ethanol intoxication. J Neurol Sci 1979; 42:65.
926. Wilkins MR, Kendall MJ. Stroke affecting young men after alcoholic binges. BMJ 1985; 291:1342.
927. Berglund M. Cerebral blood flow in chronic alcoholics. Alcoholism Clin Exp Res 1981; 5:295.
928. Altura BM, Attura BT, Gebrewold A. Alcohol-induced spasms of cerebral blood vessels. Relations to cerebrovascular accidents and sudden death. Science 1983; 220:331.
929. Altura BM, Altura BT. Association of alcohol in brain injury, headaches, and stroke with brain tissue and serum levels of ionized magnesium: a review of recent findings and mechanisms of action. Alcohol 1999; 19:119.
930. Gordon EL, Nguyen TS, Ngai AC, Winn HR. Differential effects of alcohols on intracerebral arterioles. Ethanol alone causes vasoconstriction. J Cereb Blood Flow Metab 1995; 15:532.
931. Mayhan WG. Responses of cerebral arterioles during chronic ethanol exposure. Am J Physiol 1992; 262:H787.
932. Altura BM, Zhang A, Cheng TP, Altura BT. Ethanol promotes rapid depletion of intracellular free Mg in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relation to alcohol-induced behavioral and stroke-like effects. Alcohol 1993; 10:563.
933. Altura BM, Gebrewold A, Altura BT, Gupta RK. Role of brain [Mg2+] in alcohol-induced hemorrhagic stroke in a rat model: a 31P-NMR in vivo study. Alcohol 1995; 12:131.
934. Crews FT, Steck JC, Chandler LJ, et al. Ethanol, stroke, brain damage, and excitotoxicity. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:981.
935. German JB, Walzam RL. The health benefits of wine. Annu Rev Nutr 2000; 20:561.
936. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, et al. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. Stroke 2001; 32:77.
937. Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine, and cardiovascular disease. J Nutr 2001; 131:1401.
938. Bell JR, Donovan JL, Wong R, et al. (+)-Catechin in human plasma after ingestion of a single serving of reconstituted red wine. Am J Clin Nutr 2000; 71:103.
939. Puddey IB, Croft KD. Alcohol, stroke and coronary heart disease. Are there anti-oxidants and pro-oxidants in alcoholic beverages that might influence the development of atherosclerotic cardiovascular disease? Neuroepidemiology 1999; 18:292.
940. Cravo ML, Camilo ME. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B6 and B12 status. Nutrition 2000; 16:296.
941. Hultberg B, Berglund M, Andersson A, Frank A. Elevated plasma homocysteine in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:687.
942. Hillbom M, Numminen H. Alcohol and stroke: pathophysiologic mechanisms. Neuroepidemiology 1998; 17:281.
943. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of Ethanol moderate alcohol consumption on myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344:549.
944. Swanson TH, Zinkel JL, Peterson PL. Bilateral anterior cerebral artery occlusion in an alcohol abuser with sickle-cell trait. Henry Ford Hosp Med J 1987; 35:67.
945. Nakamura M, Aoki N, Nakashima T, et al. Smoking, alcohol, sleep and risk of idiopathic sudden deafness: a case–control study using pooled controls. J Epidemiol 2001; 11:81.
946. Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, et al. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke. Preclinical experience. Stroke 2003; 34:1246.
947. Piriyawat P, Labiche LA, Burgin WS, et al. Pilot dose-escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34:1242.
948. Joyce EM. Aetiology of alcoholic brain damage: alcoholic neurotoxicity or thiamine malnutrition? Br Med Bull 1994; 50:99.
949. Gilman S, Koeppe RA, Adams K, et al. Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics. Ann Neurol 1996; 40:163.
950. Nicholas JM, Estruch R, Salamero M, et al. Brain impairment in well-nourished chronic alcoholics is related to ethanol intake. Ann Neurol 1997; 41:590.
951. Courville CB. Effects of Alcohol on the Nervous System of Man. Los Angeles: San Lucas, 1955.
952. Victor M. Persistent altered mentation due to ethanol. In: Brust JCM, ed. Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse. Neurol Clin 1993; 11:639.
953. Harper C, Kril J. Patterns of neuronal loss in the cerebral cortex in chronic alcoholic patients. J Neurol Sci 1989; 92:81.
954. Harper CJ, Kril J, Daly J. Are we drinking our neurons away? BMJ 1987; 294:534.
955. Kril JJ, Harper CG. Neuronal counts from four cortical regions of alcoholic brains. Acta Neuropathol 1989; 79:200.

956. Samson Y, Baron J-C, Feline A, et al. Local cerebral glucose utilization in chronic alcoholics: a positron tomographic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:1165.
957. Freund G, Ballinger WE. Loss of muscarinic cholinergic receptors from the temporal cortex of alcohol abusers. Metab Brain Dis 1989; 4:121.
958. Kril JJ. The contribution of alcohol, thiamine deficiency and cirrhosis of the liver to cerebral cortical damage in alcoholics. Metab Brain Dis 1995; 10:9.
959. Bowden SC. Separating cognitive impairment in neurologically asymptomatic alcoholism from Wernicke– Korsakoff syndrome: is the neuropsychological distinction justified? Psychol Bull 1990; 107:355.
960. Jacobson RR, Lishman WA. Selective memory loss and global intellectual deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. Psychol Med 1987; 17:549.
961. Carlsson C, Claeson L-E, Karlsson K-I, Petterson L-E. Clinical, psychometric, and radiologic signs of brain damage in chronic alcoholism. Acta Neurol Scand 1979; 60:85.
962. Fox JH, Ramsey RG, Huckman MS, Proske AE. Cerebral ventricular enlargement: chronic alcoholics examined by computerized tomography. JAMA 1976; 236:365.
963. Epstein PS, Pisani VD, Fawcett JA. Alcoholism and cerebral atrophy. Clin Exp Res 1977; 1:61.
964. Lusins J, Zimberg S, Smokler H, Gurley K. Alcoholism and cerebral atrophy: a study of 50 patients with CT scan and psychological testing. Alcohol Clin Exp Res 1980; 4:406.
965. Wilkinson DA. Examination of alcoholics by computed tomographic (CT) scans: a critical review. Alcohol Clin Exp Res 1982; 6:31.
966. Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, et al. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. Science 1978; 200:1076.
967. Artmann H, Gall MV, Hacker H, Herrlich J. Reversible enlargement of cerebral spinal fluid spaces in chronic alcoholics. AJNR Am J Neuroradiol 1981; 2:23.
968. Ron MA, Acker W, Shaw GK, Lishman WA. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism. A survey and follow-up study. Brain 1982; 105:497.
969. Zipursky RB, Lim KC, Pfefferbaum A. MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. Alcoholism 1989; 13:664.
970. Muuronen A, Bergman H, Hindmarsh T, Telakivi T. Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients: a 5-year follow-up study. Alcoholism 1989; 13:137.
971. File SE, Mabbutt PS. Long-lasting effects on habituation and passive avoidance performance of a period of chronic ethanol administration in the rat. Behav Brain Res 1990; 36:171.
972. Walker DW, Hunter BE, Abraham WC. Neuroanatomical and functional deficits subsequent to chronic ethanol administration in animals. Alcohol Clin Exp Res 1981; 5:267.
973. Phillips SC. The threshold concentration of dietary ethanol necessary to produce toxic effects of hippocampal cells and synapses in the mouse. Exp Neurol 1989; 104:68.
974. Durand D, St Cyr JA, Curevich N, Carlen PL. Ethanol-induced dendritic alterations in hippocampal granule cells. Brain Res 1989; 477:373.
975. Walker DW, Barnes DE, Zornetzer SF, et al. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. Science 1980; 209:711.
976. West JR, Lind MD, Demut RM, et al. Lesion-induced sprouting in the rat dentate gyrus is inhibited by repeated ethanol administration. Science 1982; 218:808.
977. McMullen PA, St Cyr JA, Carlen PL. Morphological alterations in rat hippocampal pyramidal cell dendrites resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal. J Comp Neurol 1984; 225:111.
978. Bengoechea O, Gonzalo LM. Effects of alcoholization in the rat hippocampus. Neurosci Lett 1991; 123:112.
979. Arendt T, Henning D, Gray JA, Marchbanks R. Loss of neurons in the rat basal forebrain cholinergic projection system after prolonged intake of ethanol. Brain Res Bull 1988; 21:563.
980. Arendt T, Allen Y, Sinden J, et al. Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits. Nature 1988; 332:448.
981. Abraham WC, Rogers CJ, Hunter BE. Chronic ethanol-induced decreases in the response of dentate granule cells to perforant path input in the rat. Exp Brain Res 1984; 54:406.
982. Durand D, Carlen PL. Impairment of long-term potentiation in rat hippocampus following chronic ethanol treatment. Brain Res 1984; 308:325.
983. Rogers CJ, Hunter BE. Chronic ethanol treatment reduces inhibition in CA1 of the rat hippocampus. Brain Res Bull 1992; 28:587.
984. Cadete-Leite A, Tavares MA, Pacheco MM, et al. Hippocampal mossy fiber CA2 synapses after chronic alcohol consumption and withdrawal. Alcohol 1989; 6:303.
985. Tavares MA, Paula-Barbosa MM, Gray EG, Volk B. Dendritic inclusions in the cerebellar granular layer after long-term alcohol consumption in adult rats. Alcohol Clin Exp Res 1985; 9:45.
986. Goldstein B, Maxwell DS, Ellison G, Hammer RP. Dendritic vacuolation in the central nervous system of rats after long-term voluntary consumption of ethanol. J Neuropathol Exp Neurol 1983; 42:579.
987. Lescaudron L, Verna A. Effects of chronic ethanol consumption on pyramidal neurons of the mouse dorsal and ventral hippocampus: a quantitative histological analysis. Exp Brain Res 1985; 58:362.
988. Ferrer I, Galofre E, Fabriques I, Lopez-Tejero D. Effects of chronic ethanol consumption beginning at adolescence: increased numbers of dendritic spines on cortical pyramidal cells in adulthood. Acta Neuropathol 1989; 78:528.

989. Lundqvist C, Alling C, Knoth R, Volk B. Intermittent ethanol exposure of adult rats: hippocampal cell loss after one month of treatment. Alcohol 1995; 30: 737.
990. Zou JY, Martinez DB, Neafsey EJ, Collins MA. Binge ethanol-induced brain damage in rats: effect of inhibitors of nitric oxide synthase. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1406.
991. Benthius DJ, West JR. Ethanol-induced neuronal loss in the developing rats: increased brain damage with binge exposure. Alcohol Clin Exp Res 1990; 14:107.
992. Cadete-Leite A, Tavares MA, Paula-Barbosa MM. Alcohol withdrawal does not impede hippocampal granule cell progressive loss in chronic alcohol-fed rats. Neurosci Lett 1988; 86:45.
993. Cadete-Leite A, Tavares MA, Uylings HB, Paula-Barbosa MM. Granule cell loss and dendritic regrowth in the hippocampal dentate gyrus of the rat after chronic alcohol consumption. Brain Res 1988; 473:1.
994. Phillips SC, Cragg BG. Chronic consumption of alcohol by adult mice. Effects on hippocampal cells and synapses. Exp Neurol 1983; 80:218.
995. Collins MA, Corso TD, Neafsey EJ. Neuronal degeneration in rat cerebrocortical and olfactory regions during subchronic "binge" intoxication with ethanol: possible explanation for olfactory deficits in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:284.
996. Kril JJ, Halliday GM. Brain shrinkage in alcoholics: a decade on and what have we learned? Prog Neurobiol 1999; 58:381.
997. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24:1214.
998. Schroth G, Naegele T, Klose U, et al. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics measured by MRI. Neuroradiology 1988; 30:385.
999. Shear PK, Jernigan TL, Butters N. Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:172.
1000. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, et al. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19:1177.
1001. deScalafani V, Ezekiel F, Meyerhoff DJ, et al. Brain atrophy and cognitive function in older abstinent alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19:1121.
1002. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan E. Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. Am J Psychiatry 2001; 158:188.
1003. Hommer, Momenan R, Kaiser E, Rawlings R. Evidence for a gender-related effect of alcohol on brain volumes. Am J Psychiatry 2001; 158:198.
1004. Estilaei MR, Matson GB, Payne GS, et al. Effects of chronic alcohol consumption on the broad phospholipid signal in human brain: an in vivo 31P MRS study. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:89.
1005. Bengoechea O, Gonzalo LM. Effect of chronic alcoholism on the human hippocampus. Histol Histopathol 1990; 5:349.
1006. Mayes AR, Meudell PR, Mann D, Pickering A. Locations of the lesions in Korsakoff's syndrome. Neuropathological data on two patients. Cortex 1988; 24:367.
1007. Squire LR, Amaral DG, Press GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. J Neurol 1990; 10:3106.
1008. Jernigan TL, Butters N, DiTriaglia G, et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. Alcohol Clin Exp Res 1991; 15:418.
1009. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, et al. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic aging chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19:110.
1010. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, et al. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. Hippocampus 1997; 7:78.
1011. Ibanez J, Herrero MT, Insausti R, et al. Chronic alcoholism decreases neuronal nuclear size and the human entorhinal cortex. Neurosci Lett 1995; 183:71.
1012. Harding AJ, Halliday GM, Ng JLF, et al. Loss of vasopressin-immunoreactive neurons in alcoholics is dose-related and time-dependent. Neuroscience 1996; 72:699.
1013. Halliday G, Baker K, Harper C. Serotonin and alcohol-related brain damage. Metab Brain Dis 1995; 10:25.
1014. Harper C. The neurobiology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57:101.
1015. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. Neuroscience 1997; 79:983.
1015a. Mayfield RD, Lewohl JM, Dodd PR, et al. Patterns of gene expression are altered in the frontal and motor cortices of human alcoholics. J Neurochem 2002; 81:802.
1016. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, et al. Clinical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:924.
1017. Brun A, Anderson J. Frontal dysfunction and frontal cortical synapse loss in alcoholism—the main cause of alcohol dementia? Dementia Ger Cog Disord 2001; 12:289.
1018. Monnot M, Nixon S, Lovallo W, Ross E. Altered emotional perception in alcoholics: deficits in affective prosody comprehension. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:362.

1019. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Working memory impairments in alcohol-dependent participants without clinical amnesia. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:185.
1020. Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:731.
1021. Maezawa Y, Yamauchi M, Searashi Y, et al. Association of restriction fragment-length polymorphisms in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcoholic brain atrophy. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:29A.
1022. Yamauchi M, Takamatsu M, Maezawa Y, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor-beta and alcohol dehydrogenase genes and alcoholic brain atrophy in Japanese patients. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 (Suppl 6):7S.
1023. Muramatsu T, Kato M, Matsui F, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distribution in Wernicke–Korsakoff syndrome with and without global intellectual deficits. J Neural Trans 1997; 104:913.
1024. Tsai G, Ragan P, Chang R, et al. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. Am J Psychiatry 1998; 155: 725.
1025. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Annu Rev Med 1998; 49:173.
1026. Chandler LJ, Newsom H, Sumners C, Crews F. Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons. J Neurochem 1993; 60:1578.
1027. Gotz ME, Janetzky B, Pohli S, et al. Chronic alcohol consumption and cerebral indices of oxidative stress: is there a link? Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:717.
1028. Parsons OA, Nixon SJ. Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986. J Stud Alcohol 1998; 59:180.
1029. Kubota M, Nakazaki S, Hirai S, et al. Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 non-alcoholic subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:104.
1029a. Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH, et al: Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults. Stroke 2004; 35:16.
1030. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. Am J Epidemiol 1992; 135:347.
1031. Broe GA, Henderson AS, Creasy H, et al. A case–control study of Alzheimer's disease in Australia. Neurology 1990; 40:1698.
1032. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case–control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol 1991; 20 (Suppl 2): S48.
1033. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case–control study of a Greek population. Int Psychogeriatr 1997; 9:327.
1034. Launer LJ, Feskens EJ, Kalmijn S, et al. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. Am J Epidemiol 1996; 143:219.
1035. Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, et al. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: the Honolulu-Asia Aging Study. Am J Public Health 2000; 90:1254.
1036. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurol 1997; 153:185.
1037. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID Study. Am J Epidemiol 1998; 148:298.
1038. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. The effect of apolipoprotein E episilon-4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. Neuroepidemiology 1999; 18:125.
1039. Dufouil C, Tzourio C, Brayne C, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. Epidemiology 2000; 11:280.
1040. Truelson T, Thudium D, Gronbaek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia. The Copenhagen City Heart Study. Neurology 2002; 59:1313.
1041. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. JAMA 2003; 289:1405.
1042. Brust JCM. Wine, flavenoids, and the "water of life." Neurology 2002; 59:1300.
1042a. Hall SS. In vino vitalis? Compounds activate life-extending genes. Science 2003; 301:1165.
1043. Henn C, Loffelholz K, Klein J. Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. Arch Pharmacol 1998; 357:640.
1044. Warner R, Rosett H. The effects of drinking on offspring: an historical survey of the American and British literature. J Stud Alcohol 1975; 36:1395.
1045. Sullivan WC. A note on the influence of maternal inebriety on offspring. J Ment Sci 1888; 43:489.
1046. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, et al. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées. Ouest Med 1968; 25:476.
1047. Jones K, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet 1973; II:999.
1048. Colangelo W, Jones DG. The fetal alcohol syndrome: a review and assessment of the syndrome and its neurological sequelae. Prog Neurobiol 1982; 19:271.

1049. Hanson JW, Jones KL, Smith DW. Fetal alcohol syndrome. Experience with 41 patients. JAMA 1976; 235:1458.
1050. Day NL, Jasperse D, Richardson G, et al. Prenatal exposure to alcohol: effect on infant growth and morphologic characteristics. Pediatrics 1989; 84:536.
1051. Hellstrom A, Svensson E, Stromland K. Eye size in healthy Swedish children and in children with fetal alcohol syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1997; 75:423.
1052. Church MW, Abel EL. Fetal alcohol syndrome: hearing, speech, language, and vestibular disorders. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:85.
1053. Ouelette EM, Rosett HL, Rosman NP, et al. Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. N Engl J Med 1977; 297:528.
1054. Allebeck P, Olsen J. Alcohol and fetal damage. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22 (Suppl 7):229S.
1055. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, et al. Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with or without physical features of fetal alcohol syndrome. Neuropsychology 1998; 12:146.
1056. Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Schwartz D. Effects of alcohol on the fetus. N Engl J Med 1978; 298:55.
1057. Coles CD, Platzman KA, Raaskind-Hood CL, et al. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit hyperactivity disorder. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:150.
1058. Streissguth AP, Martin DC, Barr HM, et al. Intrauterine alcohol and nicotine exposure: attention and reaction time in 4-year-old children. Dev Psychol 1984; 20:533.
1059. Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD, et al. Attention, distraction, and reaction time at age 7 years and prenatal alcohol exposure. Neurobehav Toxicol Teratol 1986; 8:717.
1060. Bray PF. Can maternal alcoholism cause spasmus nutans in offspring? N Engl J Med 1990; 322: 554.
1061. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. N Engl J Med 1978; 298:1063.
1062. Astley SJ, Clarren SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol 2001; 36:147.
1063. Pierog S, Chandavasu O, Wexler I. Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome. J Pediatr 1977; 90:630.
1064. Streissguth AP, Herman CS, Smith DW. Intelligence, behavior and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. J Pediatr 1978; 92:363.
1065. Streissguth AP, Clarren SK, Jones KL. Natural history of the fetal alcohol syndrome: a ten-year follow-up of eleven patients. Lancet 1985; II:85.
1066. Lemoine P, Lemoine P. Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'age adult) et quelques constatations d'intérêt prophylactique. Ann Pediatr 1992; 29:226.
1067. Autti-Rämö I. Twelve year follow-up of children exposed to alcohol in utero. Dev Med Child Neurol 2000; 42:406.
1068. Famy C, Streissguth AP, Unis AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. Am J Psychiatry 1998; 155:552.
1069. Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. Neurotoxicol Teratol 2000; 22: 143.
1070. Jacobson SW. Specificity of neurobehavioral outcomes associated with prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:313.
1071. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:339.
1072. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, et al. Mapping callosal morphology and cognitive correlates. Effects of heavy prenatal alcohol exposure. Neurology 2001; 57:235.
1072a. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1863.
1073. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Riley EP, et al. A quantitative MRI study of subjects exposed to alcohol prenatally. Dev Med Child Neurol 2001; 43:148.
1074. Johnson VP, Swayze VW, Sato Y, Andreasen NC. Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. Am J Med Genet 1996; 61:329.
1075. Sowell ER, Jernigan TL, Mattson SN, et al. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: size reduction in lobules I–V. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:31.
1076. Archibald SK, Fennema-Notestine C, Gamst A, et al. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. Dev Med Child Neurol 2001; 43:148.
1077. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, et al. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. Neuroreport 2001; 12:515.
1077a. Sowell ER, Thompson PM, Peterson BS, et al. Mapping cortical gray matter asymmetry pattern in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1863.
1077b. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, et al. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after prenatal alcohol exposure. Cereb Cortex 2002; 12:856.
1078. Chernoff GF. The fetal alcohol syndrome in mice: maternal variables. Teratology 1980; 22:71.
1079. Mukherjee AB, Hodgen GD. Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. Science 1982; 218:700.
1080. Ellis FW, Pick JR. An animal model of the fetal alcohol syndrome in beagles. Alcoholism Clin Exp Res 1980; 4:123.

1081. Dexter JD, Tumbleson ME, Decker JD, et al. Fetal alcohol syndrome in Sinclair (S-1) miniature swine. Alcohol Clin Exp Res 1980; 4:146.
1082. Clarren SK, Bowden DM. Fetal alcohol syndrome: a new primate model for binge drinking and its relevance to human ethanol teratogenesis. J Pediatr 1982; 101:819.
1083. Altshuler HL, Shippenberg TS. A subhuman primate model for fetal alcohol syndrome research. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3:121.
1084. Tze WJ, Lee M. Adverse effects of maternal alcohol consumption on pregnancy and fetal growth in rats. Nature 1975; 257:479.
1085. Abel EL, Dintcheff BA. Effect of prenatal alcohol exposure on growth and development in rats. J Pharmacol Exp Ther 1978; 207:916.
1086. Riley EP, Lochry EA, Shapiro NR. Lack of response inhibition in rats prenatally exposed to alcohol. Psychopharmacology 1979; 62:47.
1087. Yanai J, Ginsburg BE. Audiogenic seizures in mice whose parents drank alcohol. J Stud Alcohol 1976; 37:1564.
1088. Ellis RW, Pick JR. Beagle model of the fetal alcohol syndrome, Pharmacologist 1976; 18:190.
1089. Clarren SK, Bowden DM. Measures of alcohol damage in utero in the pigtailed Macaque (Macaca nemestrina). In: Porter R, O'Conner M, Whelan J, eds. Mechanisms of Alcohol Damage in Utero. London: Pitman Publishing, 1984; 157.
1090. Sulik KK, Lauder JM, Dehart DB. Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. Int J Dev Neurosci 1984; 2:203.
1091. Hannigan JH, Berman RF. Amelioration of fetal alcohol-related neurodevelopmental disorders in rats: exploring pharmacological and environmental treatments. Neurotoxicol Teratol 2000; 22:103.
1092. Berman RF, Hannigan JH. Effects of prenatal alcohol exposure on the hippocampus: spatial behavior, electrophysiology, and neuroanatomy. Hippocampus 2000; 10:94.
1093. Miller MW, Astley SJ, Clarren SK. Number of axons in the corpus callosum of the mature Macaca nemestrina: increases caused by prenatal exposure to ethanol. J Comp Neurol 1999; 412:123.
1094. Guerri C, Renau-Piqueras J. Alcohol, astroglia, and brain development. Mol Neurobiol 1997; 15:65.
1095. Shibley IA, Pennington SN. Metabolic and mitotic changes associated with the fetal alcohol syndrome. Alcohol Alcohol 1997; 32:423.
1096. McGivern RF, Clancy AN, Hill MA, Noble EP. Prenatal alcohol exposure alters adult expression of sexually dimorphic behavior in the rat. Science 1984; 224:896.
1097. Abel EL, Hazlett LS, Berk RS, Mutchnick MG. Neuro-immunotoxic effects in offspring of paternal alcohol consumption. In: Seminara D, Watson RR, Pawlowski A, eds. Alcohol, Immunomodulation, and AIDS. New York: Alan R. Liss, 1990:47.
1098. Seppala M, Raiha NC, Tamminen V. Ethanol elimination in a mother and her premature twins. Lancet 1971; II:1188.
1099. Sander LW, Snyder PA, Rosen HL, et al. Effects of alcohol intake during pregnancy in newborn state regulation: a progress report. Alcohol Clin Exp Res 1977; 1:233.
1100. Bonthuis DJ, West JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure. Alcohol Clin Exp Res 1990; 14:107.
1101. Altura BM, Altura BT, Corella A, et al. Alcohol produces spasms of human umbilical vessels: relationship to FAS. Eur J Pharmacol 1982; 86:311.
1102. Wisniewski K. A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. Neuropediatrics 1983; 14:197.
1103. Mukherjee AB, Hodgen GD. Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. Science 1982; 218:700.
1104. Mann LI, Bhakthavathsalan A, Liu M, et al. Placental transport of alcohol and its effect on maternal acid–base balance. Am J Obstet Gynecol 1975; 122:837.
1105. Mann LT, Bhakkthavathsalan A, Liu M, et al. Effect of alcohol on fetal cerebral function and metabolism. Am J Obstet Gynecol 1975; 122:845.
1106. Savage DD, Montano CY, Otero MA, Paxton LL. Prenatal ethanol exposure decreases hippocampal NMDA-sensitive [3H]-glutamate binding site density in 45-day-old rats. Alcohol 1991; 8:193.
1107. Noble EP, Ritchie T. Prenatal ethanol exposure reduces the effects of excitatory amino acids in the rat hippocampus. Life Sci 1989; 45:803.
1108. Queen SA, Sanchez CF, Lopez SR, et al. Dose- and age-dependent effects of prenatal ethanol exposure on hippocampal metabotropic-glutamate receptor-stimulated phosphoinositide hydrolysis. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:887.
1109. Kumari M, Tucku MK. Ethanol and regulation of the NMDA receptor subunits in fetal cortical neurons. J Neurochem 1998; 70:1467.
1110. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science 2000; 287:1056.
1111. Halmesmaki E, Valimaki M, Karonen SL, Ylikorkala O. Low somatomedin C and high growth hormone levels in newborns damaged by maternal alcohol abuse. Obstet Gynecol 1989; 74:366.
1112. Singh SP, Srivenugopal KS, Ehmann S, et al. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II), IGF-binding proteins, and IGF gene expression in the offspring of ethanol-fed rats. J Lab Clin Med 1994; 124:183.
1113. Tritt SH, Brammer GL, Taylor AN. Adrenalectomy but not adrenal demedullation during pre-

gnancy prevents the growth-retarding effects of fetal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:1281.
1114. Costa LG, Guizzetti M. Muscarinic cholinergic receptor signal transduction as a potential target for the developmental neurotoxicity of ethanol. Biochem Pharmacol 1999; 57:721.
1115. Barinaga M. New experiments underscore warnings on maternal drinking. Science 1996; 273:738.
1116. Ramanathan R, Wilkenmeyer MF, Mittal B, et al. Alcohol inhibits cell–cell adhesion mediated by human L1. J Cell Biol 1996; 133:381.
1116a. Wilkemeyer MF, Chen S-Y, Menkari CE, et al. Differential effects of ethanol antagonism and neuroprotection in peptide fragment NAPVSIPQ prevention of ethanol-induced developmental toxicity. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:8543.
1117. Zachman RD, Grummer MA. The interaction of ethanol and vitamin A as a potential mechanism for the pathogenesis of fetal alcohol syndrome. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1544.
1118. Phillips SG, Gragg BG. Alcohol withdrawal causes a loss of cerebellar Purkinje cells in mice. J Stud Alcohol 1984; 45:475.
1119. Hemmingsen R, Jorgensen OS. Specific brain proteins during severe ethanol intoxication and withdrawal in the rat. Psychiatr Res 1980; 3:1.
1120. Samson HA, Grant KA, Coggan S, Sachs VM. Ethanol induced microcephaly in the neonatal rat: occurrence without withdrawal. Neurobehav Toxicol Teratol 1982; 4:115.
1121. O'Shea KS, Kaufman MH. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications of the study of the fetal alcohol syndrome. J Anat 1979; 128:65.
1122. Dow KE, Riopelle RI. Ethanol neurotoxicity: effects on neurite formation and neurotrophic factor production in vitro. Science 1985; 228:591.
1123. Fisher SE, Atkinson M, Jacobson M, et al. Selective fetal malnutrition. The effect of in vivo ethanol exposure upon in vitro placental uptake of amino acids in the non-human primate. Pediatr Res 1983; 17:704.
1124. Snyder AK, Singh SP, Pullen GL. Ethanol-induced intrauterine growth retardation: correlation with placental glucose transfer. Alcoholism 1986; 10:167.
1125. Fisher SE, Duffy L, Atkinson M. Selective fetal malnutrition: effect of acute and chronic ethanol exposure upon rat placental Na,K-ATPase activity. Alcoholism 1986; 10:150.
1126. Kaufman MH. Ethanol-induced chromosomal abnormalities at conception. Nature 1983; 302:258.
1127. Gardner LI, Mitter N, Coplan J, et al. Isochromosome 9q in an infant exposed to ethanol prenatally. N Engl J Med 1985; 312:1521.
1128. Little RE, Sing CF. Association of father's drinking and infant's birth weight. N Engl J Med 1986; 314:1644.
1129. Randall CL, Anton RF. Aspirin reduced alcohol-induced prenatal mortality and malformations in mice. Alcohol Clin Exp Res 1984; 8:513.
1130. McCarver DG. ADH2 and CYPZE1 genetic polymorphisms: risk factors for alcohol-related birth defects. Drug Metab Disp 2001; 29:562.
1131. Centers for Disease Control. Sociodemographic and Behavioral characteristics associated with alcohol consumption during pregnancy. JAMA 1995; 273:1406.
1132. Sidhu JS, Floyd RS. Alcohol use among women of childbearing age—United States, 1991–1999. MMWR 2002; 51:273.
1133. Centers for Disease Control. Update: Trends in fetal alcohol syndrome—United States, 1979–1993. JAMA 1995; 273:1406.
1134. Stoler JM, Holmes LB. Under-recognition of prenatal alcohol effects in infants of known alcohol abusing women. J Pediatr 1999; 135:430.
1135. Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. Semin Clin Neuropsychiatry 2000; 5:177.
1136. Bearer CE, Moore C, Salvatore AE, et al. Meconium FAEE: development of a biologic marker. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:103A.
1137. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. Teratology 1997; 56:317.
1138. Ernhart CB, Sokol RJ, Ager JW, et al. Alcohol-related birth defects: assessing the risk. Ann N Y Acad Sci 1989; 562:159.
1139. Wright JT, Barrison IG, Waterson EJ, et al. Alcohol consumption, pregnancy, and low birthweight. Lancet 1983; I:663.
1140. Day NL, Jasperse D, Richardson G, et al. Prenatal exposure to alcohol: effect on infant growth and morphologic characteristics. Pediatrics 1989; 84:536.
1141. Graham JM, Hansen JW, Darby BL, et al. Independent dysmorphology evaluations at birth and 4 years of age for children exposed to varying amounts of alcohol in utero. Pediatrics 1988; 81:772.
1142. Ioffe S, Chernick V. Development of the EEG between 30 and 40 weeks gestation in normal and alcohol-exposed infants. Dev Med Child Neurol 1988; 30:797.
1143. Streissguth AP, Martin DC, Barr HM. Maternal alcohol use and neonatal habituation assessed with the Brazelton Scale. Child Dev 1983; 54:1109.
1144. Ernhart CH, Wolf AW, Linn PL, et al. Alcohol-related birth defects: syndromal anomalies, intrauterine growth retardation, and neonatal behavioral assessment. Alcohol Clin Exp Res 1985; 9:447.
1145. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, et al. Maternal alcohol consumption and birthweight: how much drinking during pregnancy is safe? JAMA 1984; 252:1875.

1146. Little RE, Asker RL, Sampson PD, et al. Fetal growth and moderate drinking in early pregnancy. Am J Epidemiol 1986; 123:270.
1147. Sulik K, Johnston MS, Webb MA. Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. Science 1981; 214:936.
1148. Morrow-Tlucak M, Ernhart CB, Soko RJ, et al. Underreporting of alcohol use in pregnancy: relationship to alcohol problem history. Alcoholism 1989; 13:399.
1148a. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al: Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-response effect. Peadiatrics 2001; 108: E34.
1149. Tennes K, Blackard C. Maternal alcohol consumption, birthweight, and minor physical anomalies. Am J Obstet Gynecol 1980; 138:774.
1150. Hingson R, Alpett JJ, Day N, et al. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. Pediatrics 1982; 70:539.
1151. Grisso JA, Roman E, Inskip H, et al. Alcohol consumption and outcome of pregnancy. J Epidemiol Commun Health 1984; 38:232.
1152. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. N Engl J Med 1989; 320:762.
1153. Alpert J, Zuckerman B. High blood alcohol levels in women. N Engl J Med 1990; 323:60.
1154. Mennella JA, Beauchamp GK. The transfer of alcohol to human milk—effects on flavor and the infant's behavior. N Engl J Med 1991; 325:981.
1155. Little RE, Anderson KW, Ervin CH, et al. Maternal alcohol use during breast feeding and infant mental and motor development at one year. N Engl J Med 1989; 321:425.
1156. Lindmark B. Maternal use of alcohol and breast-fed infants. N Engl J Med 1990; 322:338.
1157. Little RE. Maternal use of alcohol and breast-fed infants. N Engl J Med 1990; 322:339.
1158. Litovitz T. The alcohols: ethanol, methanol, isopropanol, ethylene glycol. Pediatr Clin North Am 33; 311:1986.
1159. Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Toxic alcohols. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998; 1049.
1160. Bennett IL, Cary FH, Mitchell GL. Acute methyl alcohol poisoning: review based on experiences in outbreak of 323 cases. Medicine 1953; 32:431.
1161. Swartz RD, Millman RP, Billi JE, et al. Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode. Medicine 1981; 60; 373.
1162. Becker CE. Acute methanol poisoning—the blind drunk. West J Med 1981; 135:122.
1163. Klaessen CD. Nonmetallic environmental toxicants: air pollutants, solvents and vapors, and pesticides. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 1877.
1164. Sejeersted OM, Jacobsen D, Ovrebo S, et al. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. Acta Med Scand 1983; 213:105.
1165. Burkhart KK, Kulig KW. The other alcohols. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:913.
1166. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. Methanol optic neuropathy: a histopathological study. Neurology 1982; 32:1093.
1167. Sarkola T, Eriksson CJ. Effect of 4-methylpyrazole on endogenous plasma ethanol and methanol levels in humans. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:513.
1168. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis, and treatment. Med Toxicol 1986; 1:309.
1169. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. N Engl J Med 2001; 344:424.
1170. Guggenheim MA, Couch JR, Weinberg W. Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion. Arch Neurol 1971; 24:550.
1171. Ley CO, Gali FG. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. Eur Neurol 1983; 22:405.
1172. LeWitt PA, Martin SD. Dystonia and hypokinesis with putaminal necrosis after methanol intoxication. Clin Neuropharmacol 1988; 11:161.
1173. Anderson C, Rubinstein D, Filley CM, et al. MR enhancing lesions in methanol intoxication. J Comput Assist Tomogr 1997; 21:834.
1174. McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. Ann Neurol 1980; 8:161.
1175. Jaffery JB, Aggarwal A, Ades PA, Weise WJ. A long sweet sleep with sour consequences. Lancet 2001; 358:1236.
1176. Gabow PA, Clay K, Sullivan JB, Lepoff R. Organic acids in ethylene glycol intoxication. Ann Intern Med 1986; 105:16.
1177. Piagnerelli M, Lejeune P, Vanhaeverbeek M. Diagnosis and treatment of an unusual cause of metabolic acidosis: ethylene glycol poisoning. Acta Clin Belg 1999; 54:351.
1178. Lewis LD, Smith BW, Mamourian AC. Delayed sequelae after acute overdoses or poisonings: cranial neuropathy related to ethylene glycol ingestion. Clin Pharmacol Ther 1997; 61:692
1179. Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, et al. Ethylene glycol poisoning: pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. N Engl J Med 1981; 304:21.
1180. Brant J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. N Engl J Med 1999; 340:832.
1181. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning. N Engl J Med 1999; 340:879.
1182. Blakeley KR, Rinner SE, Knochel JP. Survival of ethylene glycol poisoning with profound anemia. N Engl J Med 1993: 328:515.

1183. Rich J, Scheife RT, Katz N, Caplan LR. Isopropyl alcohol intoxication. Arch Neurol 1990; 47:322.
1184. Lacouture PG, Watson S, Abrams A, et al. Acute isopropyl alcohol intoxication: diagnosis and management. Am J Med 1983; 75:680.
1185. Arnold WN. Vincent van Gogh and the thujone connection. JAMA 1988; 260:3042.
1186. Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Poison on line—acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the internet. N Engl J Med 1997; 337:825.
1187. Höld KM, Sirisoma NS, Casida JE, et al. Alpha-thujone (the active component of absinthe): gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:3826.
1188. Hasin DS, Grant BF, Dufour MG, Endicott J. Alcohol problems increase while physician attention declines: 1967 to 1984. Arch Intern Med 1990; 150:397.
1189. Adams WL, Barry KL, Fleming MF. Screening for problem drinking in older primary care patients. JAMA 1996; 24:1964.
1190. Pattison EM. The selection of treatment modalities for the alcoholic patient. In: Mendelson JH, Mello NK, eds. The Diagnosis and Treatment of Alcoholism. New York: McGraw-Hill, 1979:125.
1191. Klerman GL. Treatment of alcoholism. N Engl J Med 1989; 320:395.
1192. Hesselbrock MH, Eyer RE, Keener JJ. Psychopathology in hospitalized alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1050.
1193. Schukit MA. The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1043.
1194. Halikas JA, Herzog MA, Mirassou MM, Lyttle MD. Psychiatric diagnoses among female alcoholics. In: Galanter M, ed. Currents in Alcoholism, Vol VIII. New York: Grune & Stratton, 1983; 283.
1195. Holden C. Is alcoholism a disease? Science 1987; 238:1647.
1196. Becker JT, Jaffe JH. Impaired memory for treatment-relevant information in in-patient men alcoholics. J Stud Alcohol 1984; 45:339.
1197. Schukit MA, Schuei MG, Gold E. Prediction of outcome in inpatient alcoholics. J Stud Alcohol 1986; 47:151.
1198. Zernig G, Fabisch K, Fabisch H. Pharmacotherapy of alcohol dependence. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:229.
1199. Tinsley JA, Finlayson RE, Morse RM. Developments in the treatment of alcoholism. Mayo Clin Proc 1998; 73:857.
1200. Johnson BA, Ait-Daoud N. Medications to treat alcoholism. Alcohol Res Health 1999; 23:99.
1201. Agosti V. The efficacy of treatment on reducing alcohol consumption. A meta-analysis. Int J Addict 1995; 30:1067.
1202. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. Am J Psychiatry 1988; 145:1501.
1203. Linnoila MI. Benzodiazepines and alcohol. J Psychiatr Res 1990; 24 (Suppl 2):121.
1204. Hollister LE. Interactions between alcohol and benzodiazepines. Rec Dev Alcohol 1989; 7:233.
1205. Lejoyeux M, Solomon J, Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. Alcohol Alcohol 1998; 33:563.
1206. Johnstone EC, Owens DGC, Frith DC, et al. Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. Psychol Med 1980; 10:321.
1207. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. Psychopathology 1989; 22 (Suppl 1): 49.
1208. Kranzler HR, Meyer RE. An open trial of buspirone in alcoholics. J Clin Psychopharmacol 1989; 9:379.
1209. Rickels K, Chung HR, Csanalos IB, et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, placebo in outpatients with general depression. Arch Gen Psychiatry 1987; 44:862.
1210. Barbee JG, Clark PD, Carpanzano MS, et al. Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatric service. J Nerv Ment Dis 1989; 177:400.
1211. June HL, Greene TL, Murphy JM, et al. Effects of the benzodiazepine inverse agonist RO19-4603 alone and in combination with the benzodiazepine antagonists flumazenil, ZK 93426 and CGS 8216, on ethanol intake in alcohol-preferring (P) rats. Brain Res 1996; 734:19.
1212. June HL, Deveraju SL, Eggers MW, et al. Benzodiazepine receptor antagonists modulate the actions of ethanol in alcohol-preferring and nonpreferring rats. Eur J Pharmacol 1998; 342:139.
1212a. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361:1677.
1213. Wright C, Moore RD. Disulfiram treatment of alcoholism. Am J Med 1990; 88:647.
1214. Fisher DM. "Catatonia" due to disulfiram toxicity. Arch Neurol 1989; 46:798.
1215. Goldfrank LR. Disulfiram and disulfiram-like reactions. In: Goldfrank LR, Fromenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1998; 1043.
1216. Sellers EM, Naranjo CA, Peachey JE. Drugs to decrease alcohol consumption. N Engl J Med 1981; 305:1255.
1217. Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism: an evaluation of 128 men. Ann Intern Med 1979; 90:901.
1218. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veteran's Administration Cooperative Study. JAMA 1986; 256:1449.
1219. Tennant FS. Disulfiram will reduce medical complications but not cure alcoholism. JAMA 1986; 256:1489.
1220. Schukit MA. A one-year follow-up of men given disulfiram. J Stud Alcohol 1985; 46:191.

1221. American College of Physicians. Disulfiram treatment of alcoholism. Ann Intern Med 1989; 111:943.
1222. Wilson A, Davidson WJ, Blanchard R, White J. Disulfiram implantation: trial using placebo implants and two types of controls. J Stud Alcohol 1980; 41:429.
1223. Hughes JC, Cook CC. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. Addiction 1997; 92:381.
1224. Palliyath SK, Schwartz BD, Gant L. Peripheral nerve functions in chronic alcoholic patients on disulfiram: a six-month follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:227.
1225. Engjusen-Poulsen H, Loft S, Anderson JR, Anderson M. Disulfiram therapy: adverse drug reactions and interactions. Acta Psychiatr Scand 1992; 86 (Suppl 369): 59.
1226. Dano P, Tammam D, Brosset C, Bregigeon M. Les neuropathies périphériques dues au disulfirame. Rev Neurol 1996; 152:294.
1227. Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3:86.
1228. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. Drug Saf 1999; 20:427.
1229. Rothrock JF, Johnson PC, Rothrock SM, Merkley R. Fulminant polyneuritis after overdose of disulfiram and ethanol. Neurology 1984; 34:357.
1230. Park CW, Riggio S. Disulfiram–ethanol delirium. Ann Pharmacother 2001; 35:32.
1231. Reitnauer PJ, Callanan NP, Farber RA, Aylsworth AS. Prenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. Teratology 1997; 56:358.
1232. Peachey JE, Annis HM, Bornstein ER, et al. Calcium carbimide in alcoholism treatment. 2. Medical findings of a short-term, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Br J Addict 1989; 84:1359.
1233. Scott GE, Little FW. Disulfiram reaction to organic solvents other than ethanol. N Engl J Med 1985; 313:790.
1234. Barna P. Alcohol in anti-asthma elixirs. Lancet 1985; I:753.
1235. Kline NS, Wren JC, Cooper TB, et al. Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism. Am J Med Sci 1974; 268:15.
1236. Ho AK, Tsai CS. Effects of lithium on alcohol preference and withdrawal. Ann N Y Acad Sci 1976; 273:371.
1237. Dorus W, Ostow DG, Anton R, et al. Lithium treatment of depressed and non-depressed alcoholics. JAMA 1989; 262:1646.
1238. de la Fuente J-R, Morse RM, Niven RG, Ilstrup DM. A controlled study of lithium carbonate in the treatment of alcoholism. Mayo Clin Proc 1989; 64:177.
1239. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:86.
1240. Pettinati H. Use of serotonin selective pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20 (Suppl):23A.
1241. Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAD lines of rats. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:781.
1242. McBride WJ, Bodart B, Lumeng L, Li TK. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. Acohol Clin Exp Res 1995; 19:1420.
1243. Overstreet D, Rezvani A, Pucilowski O, Janowski D. 5-HT receptors: implications for the neuropharmacology of alcohol and alcoholism. Alcohol Alcohol 1995; 2 (Suppl):207.
1244. Higley J, Hasert M, Suomi S, Linnoila M. The serotonin reuptake inhibitor sertraline reduces alcohol consumption in nonhuman primates: effect of stress. Neuropsychopharmacology 1998; 18:431.
1245. Swift R, Davidson D, Whelihan W, Kuznetsov O. Ondansetron alters human alcohol intoxication. Biol Psychiatry 1995; 40:514.
1246. Buydens-Branchey L, Branchey MH, Nomair D, Lieber CS. Age of alcoholism onset. 2. Relationship of susceptibility to serotonin precursor availability. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:231.
1247. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, et al. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates alcohol intake. Clin Pharmacol Ther 1987; 41:266.
1248. Naranjo CA, Sellers EM, Roach CA, et al. Zimelidine-induced variations in alcohol intake by non-depressed heavy drinkers. Clin Pharmacol Ther 1984; 35:374.
1249. Naranjo CA, Kadlec KE, Sanhueza P, et al. Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers. Clin Pharmacol Ther 1990; 47:490.
1250. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. Psychopharmacology 2000; 149:327.
1251. Gorelick D, Pardes A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:261.
1252. Kabel D, Petty F. A double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive therapy during and after inpatient treatment. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:780.
1253. Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. Am J Psychiatry 1995; 152:391.
1254. Janiri L, Gobbi G, Manneli P, Pozzi G. Effects of fluoxetine and antidepressant doses on short-term outcome of detoxified alcoholics. Int J Clin Psychopharmacol 1996; 11:109.

1255. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:700.
1256. Tiihonen J, Ryynaenen O-P, Kauhanen J, Hakola H. Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Pharmacopsychiatry 1996; 29:27.
1257. Kranzler HR, Burleson JA, Brown J, Babor TF. Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1534.
1258. Pettinati HM, Oslin D, Decker K. Role of serotonin and serotonin-selective pharmacotherapy in alcohol dependence. CNS Spect 2000; 5:33.
1259. Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, et al. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:143.
1260. Malec TS, Malec EA, Dongier M. Efficacy of buspirone in alcohol dependence: a review. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:853.
1261. Tollefson G, Montague-Clouse J, Tollefson S. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). J Clin Psychopharmacol 1992; 12:19.
1262. Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:720.
1263. Malcolm R, Anton R, Randall C, et al. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:1007.
1264. George D, Rawlings R, Eckardt M, et al. Buspirone treatment of alcoholism: age of onset and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid concentrations but not medication treatment predict return to drinking. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23:272.
1265. Johnson BA, Jasinski DR, Galloway GP, et al. Ritanserin in the treatment of alcohol dependence—a multicenter clinical trial. Psychopharmacology 1996; 128:206.
1266. Wiesbeck GA, Weigers HG, Chick J, et al. Ritanserin in relapse prevention in abstinent alcoholics: results from a placebo-controlled double-blind international multicenter trial. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23:230.
1267. Johnson BA, Campling GM, Griffiths P, Cowen PJ. Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5HT3 receptor blockade: a preliminary study in healthy male volunteers. Psychopharmacology 1993; 112:142.
1268. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, et al. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:879.
1269. Fadda F, Franch F, Mosca E, et al. Inhibition of voluntary ethanol intake in rats by a combination of dihydroergotoxine and thioridazine. Alcohol Drug Res 1987; 7:285.
1270. Soyka M, DeVry J. Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10:325.
1271. Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, et al. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry 1994; 165:515.
1272. Walter H, Ramskogler K, Semler B, et al. Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. J Biomed Sci 2001; 8:83.
1273. Blum K. Suppression of alcohol craving by enkephalinase inhibition: a new opportunity in clinical treatment. Alcohol Drug Res 1987; 7:122.
1274. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Psychopharmacology 1997; 129:99.
1275. Siegel S. Alcohol and opiate dependence: reevaluation of the Victorian perspective. In: Cappell HD, Glaser FB, Isreal Y, et al, eds. Research Advances in Alcohol and Drug Problems, Vol 9. New York: Plenum Press, 1986:279.
1276. Sinclair JD. The feasibility of effective psychopharmacological treatments for alcoholism. Br J Addict 1987; 82:1213.
1277. Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. Pharmacol Biochem Behav 1990; 35:385.
1278. Myers RD, Borg S, Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. Alcohol 1986; 3:383.
1279. Boyle AE, Stewart RB, Macenski MJ, et al. Effects of acute and chronic doses of naltrexone on ethanol self-administration in rhesus monkeys. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:359.
1280. Benjamin D, Grant E, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens of awake, freely moving rats. Brain Res 1993; 621:137.
1281. Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, et al. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. Am J Psychiatry 1994; 151:1463.
1282. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, et al. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. Am J Psychiatry 1995; 152:613.
1283. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. N Engl J Med 1999; 340:1482.
1284. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:876.
1285. O'Malley SS, Jaffee AJ, Chang G, et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:881.
1286. O'Malley SS, Jaffee AJ, Chang G, et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:217.

1287. Anton RF, Moak DH, Waid R, et al. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 1999; 156:1758.
1288. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. Psychopharmacology 1998; 139:44.
1289. Litten RZ, Allen J. Advances in the development of medications for alcoholism. Psychopharmacology 1998; 139:20.
1290. McCaul ME, Wand GE, Sullivan J, et al. Betanaltrexol level predicts alcohol relapse. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:32A.
1291. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk JD. Naltrexone versus nefazadone for treatment of alcohol dependence. A placebo controlled trial. Neuropsychopharmacology 2000; 22:493.
1292. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med 2001; 345:1734.
1293. Fuller RK, Gordis E. Naltrexone treatment for alcohol dependence. N Engl J Med 2001; 345:1770.
1293a. Gastpar M, Bonnet U, Böning J, et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. J Clin Psychopharmacol 2002; 22:592.
1294. Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, et al. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence. Alcohol Alcohol 2001; 36: 419.
1295. Heinälä P, Alho H, Kiianmaa K, et al. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2001; 21:287.
1295a. Guardia J, Caso C, Arias F, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1381.
1295b. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (2):CD001867.
1295c. Ait-Daoud N, Johnson BA, Martin J, et al. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics: corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:847.
1296. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, et al. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmephine for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:719.
1297. Rammes G, Mahal B, Putzke J, et al. The anticraving compound acamprosate acts as a weak NMDA-receptor antagonist, but modulates NMDA-receptor subunit expression similar to memantine and MK-801. Neuropharmacology 2001; 40:749.
1297a. Mason BJ. Acamprosate. Rec Dev Alcohol 2003; 16:203.
1298. Wilde MI, Wagstaff AJ. Acamprosate: a review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. Drugs 1997; 53:1038.
1298a. McGeehan AJ, Olive MF. The anti-relapse compound acamprosate inhibits the development of a conditioned place preference to ethanol and cocaine but not morphine. Br J Pharmacol 2003; 138:9.
1299. Mason BJ, Ownby RL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence: a review of double-blind, placebo-controlled trials. CNS Spectrums 2000; 5: 58.
1300. Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, et al. Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:354.
1301. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. J Psychoactive Drugs 1997; 29:165.
1302. Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. Alcohol 2000; 20:285.
1303. Gessa GL, Agabio R, Carai MAM, et al. Mechanism of the antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. Alcohol 2000; 20:271.
1304. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, et al. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:673.
1305. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid: efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. Alcohol 2000; 20:217.
1306. Gallimberti L, Spella MR, Soncini A, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. Alcohol 2000; 20: 257.
1307. Rush CR, Pazzaglia PJ. Pretreatment with isradipine, a calcium channel blocker, does not attenuate the acute behavioral effects of ethanol in humans. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:539.
1308. Keung W-M, Valee BL. Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian Golden hamsters. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:10008.
1309. Lin RC, Li TK. Effects of isoflavones on alcohol pharmacokinetics and alcohol-drinking behavior in rats. Am J Clin Nutr 1998; 68:1512S.
1310. Ehlers CL, Li TK Lumeng L, et al. Neuropeptide Y levels in ethanol-naïve alcohol-prefering and non-preferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:1778.
1311. Ehlers CL, Somes C, Cloutier D. Are some of the effects of ethanol mediated through NPY? Psychopharmacology 1998; 139:136.
1312. Hungund BK, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. Alcohol Alcohol 2000; 35:126.

1313. Arnone M, Marvani J, Chaperon F, et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. Psychopharmacology 1997; 132:104.
1314. Colombo G, Agabio R, FA M, et al. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. Alcohol Alcohol 1998; 33:126.
1315. Gallate JE, McGregor IS. The motivation for beer in rats: effects of ritanserin, naloxone, and SR141716. Psychopharmacology 1999; 142:302.
1316. Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. J Psychoactive Drugs 1998; 30:381.
1317. Abuzzahab FS, Anderson J. A review of LSD treatment in alcoholism. Int Pharmacopsychiatr 1971; 6:223.
1318. Zhou FC, McKinzie DL, Patel TD, et al. Additive reduction of alcohol drinking by 5HT1A antagonist WAY100635 and serotonin uptake blocker fluoxetine in alcohol-preferring P rats. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:266.
1319. Farren CK, Rezvani AH, Overstreet D, O'Malley S. Combination pharmacotherapy in alcoholism: a novel treatment approach. CNS Spectrums 2000; 5:70.
1320. Ait-Daoud N, Johnson BA, Javors M, et al. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics: corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:847.
1321. Classics of the alcohol literature: the first American medical work on the effects of alcohol: Benjamin Rush's "An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind" (1795). Q J Stud Alcohol 1943; 4:321.
1322. Trice HM, Staudenmeier WJ. A sociocultural history of Alcoholics Anonymous. Rec Dev Alcohol 1989; 7:11.
1323. Delbanco A, Delbanco T. A.A. at the crossroads. The New Yorker, 1995; March 20:50.
1324. Ogborne AC. Some limitations of Alcoholics Anonymous. Rec Dev Alcohol 1989; 7:55.
1325. Emrick CD. Alcoholics Anonymous: membership characteristics and effectiveness as treatment. Rec Dev Alcohol 1989; 7:37.
1326. Vaillant GE. The Natural History of Alcoholism. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983.
1327. Bullock ML, Culliton PD, Olander RT. Controlled trial of acupuncture for severe recidivist alcoholism. Lancet 1989; I:1435.
1328. Editorial. Many points to needle. Lancet 1990; I:20.
1329. Mayer DJ. Acupuncture: an evidence-based review of the clinical literature. Annu Rev Med 2000; 51: 49.
1330. Goodwin DW. Inpatient treatment of alcoholism—new life for the Minneapolis plan. N Engl J Med 1991; 325:804.
1331. Walsh DC, Hingson RW, Merrigan DM, et al. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. N Engl J Med 1991; 325:775.
1332. Treatment. In: Hurley J, Horowitz J, eds. Alcohol and Health. New York: Hemisphere Publishing, 1987: 120.
1333. Sobell MB, Sobell LC. Second year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behavior therapy: results. Behav Res Ther 1976; 14:195.
1334. Helzer JE, Robins LN, Taylor JR, et al. The extent of long-term moderate drinking among alcoholics discharged from medical and psychiatric treatment facilities. N Engl J Med 1985; 312:1678.
1335. Kissin B, Hanson M. Integrations of biological and psychological interventions in the treatment of alcoholism. In: McCrady BS, Noel NE, Nirenberg TD, eds. Future Directions in Alcohol Abuse Treatment and Research. Washington, DC: DHHS Publication No. (ADM) 85–1322, US Government Printing Office, 1988; 63.
1336. Pendery ML, Maltzman IM, West LJ. Controlled drinking by alcoholics: new findings and a reevaluation of a major affirmative study. Science 1982; 217:169.
1337. Kanaka TS, Balasubramaniam V. Stereotactic cingulotomy for drug addiction. Appl Neurophysiol 1978; 41:86.
1338. Dieckman G, Schneider H. Influence of stereotactic hypothalamotomy on alcohol and drug addiction. Appl Neurophysiol 1978; 41:93.
1339. Schottenfeld RS. Drug and alcohol testing in the workplace—objectives, pitfalls, and guidelines. Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15:413.
1340. Isikoff M. The nation's alcohol problem is falling through the crack. Washington Post National Weekly Edition, 1990; April 9:30.

Chapitre 13

# Tabac

*L'usage de tabac se répand fortement et conquiert les hommes avec un plaisir secret, ainsi ceux qui s'y sont accoutumés peuvent ensuite difficilement s'en passer.*
Sir Francis Bacon, *Historia vitae et mortis* (1623)

*Pour toi, tabac, je ferais n'importe quoi, sauf mourir.*
Charles Lamb

*Notre métier, c'est de vendre de la nicotine, une drogue addictive.*
Note interne du Conseil général de Brown et Williamson

Chaque année, plus de 400 000 Américains meurent des conséquences du tabagisme. Dit autrement, le tabac tue plus de 1000 Américains chaque jour. Dit encore autrement, le tabac est à l'origine de 20 à 25 % de la mortalité aux États-Unis (par rapport à 5 % pour l'éthanol et moins de 3 % pour toutes les autres substances mentionnées dans cet ouvrage) [1-6]. Au niveau mondial, le tabac cause 3 millions de décès par an. Plus d'un tiers de la population adulte mondiale fume et la moitié de ceux qui continuent de fumer mourront prématurément d'une maladie liée au tabac [7]. Au milieu de ce carnage, la plupart des fumeurs américains disent qu'ils arrêteraient de fumer s'ils le pouvaient. Il n'y a donc aucun doute concernant le fait que le tabac est une drogue addictive. Il est également évident que la substance addictive dans le tabac est la nicotine (figure 13.1) [8-10].

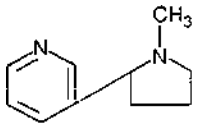



**Figure 13-1.** Nicotine.

## Pharmacologie et études chez l'animal

### Effets chez l'animal

L'action pharmacologique de la nicotine est à double face : de faibles doses stimulent les récepteurs nicotiniques et des doses plus élevées les inhibent. La nicotine, en agissant sur les systèmes nerveux central et périphérique, produit des effets complexes. Par exemple, la fréquence cardiaque peut accélérer ou ralentir selon que la substance agit au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques, des corps carotidiens et aortiques, des centres médullaires et des glandes surrénales ainsi que sur les réflexes compensatoires [11]. La stimulation du système nerveux central (SNC) entraîne des trémulations et des crises convulsives ; la dépression du SNC entraîne une insuffisance respiratoire. L'apparition d'une réponse d'alerte sur le tracé électroencéphalographique peut s'accompagner d'une diminution du tonus musculaire et de l'amplitude à l'électromyogramme.


© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Chez le rat, le chien et le singe, de fortes doses de nicotine ralentissent la locomotion et provoquent souvent une ataxie [12]. De faibles doses augmentent la locomotion et une tolérance s'installe envers les effets dépresseurs des fortes doses mais pas envers les effets stimulants des faibles doses. L'administration chronique de doses élevées entraîne ainsi une augmentation de la locomotion. Chez le singe, la nicotine réduit l'agression [13]. Elle augmente les performances des rongeurs et des primates aux tâches qui font intervenir la mémoire, l'apprentissage et une attention soutenue [14-16]. Chez les sujets naïfs, la nicotine provoque des nausées et des vomissements en stimulant les afférences vagales et les chémorécepteurs de la zone gâchette médullaire. Elle diminue également l'appétit, en particulier pour les aliments sucrés ; la diminution de l'apport calorique et l'augmentation du métabolisme et des dépenses énergétiques contribuent à la perte pondérale [17].

La nicotine agit comme stimulus discriminant chez les animaux, qui généralisent aux agonistes de la nicotine et, en partie, à l'amphétamine et à la cocaïne [18,19]. Les études de préférence de place et d'autoadministration chez les rats, les chiens et les primates confirment que la nicotine induit un renforcement, bien qu'inférieur à celui de la cocaïne, et que les effets aversifs aux fortes doses de nicotine limitent la plage des doses auxquelles elle est renforçante [13,20-23] (de très fortes doses de nicotine provoquent des vomissements, des trémulations, des convulsions et le décès). Un phénomène qui reflète peut-être la tolérance pour les effets dépresseurs de la nicotine est l'augmentation stable de l'autoadministration pendant la première semaine de mise à disposition de l'agent. Lorsque l'autoadministration est établie, les indices environnementaux associés à l'obtention de la drogue deviennent de puissants renforceurs conditionnés – autant que la nicotine elle-même [24]. L'action renforçante de la nicotine est bloquée par la mécamylamine, un antagoniste des récepteurs nicotiniques. Les divers degrés de tolérance aux effets de la nicotine semblent être de nature plus pharmacodynamique que structurale.

Chez le rat, le sevrage après une administration chronique produit des signes qui culminent après 18 à 22 h et qui sont notamment des claquements de dents, un halètement, des contorsions, des tremblements de la tête et du corps et un ptôsis ; il arrive parfois que les animaux éjaculent et grattent le sol avec leurs pattes arrières. L'augmentation du réflexe de sursaut indique une possible augmentation de l'anxiété. L'élévation le seuil de récompense obtenue par l'électrostimulation cérébrale suggère une anhédonie ou un équivalent de la dépression chez les rongeurs. Ces signes peuvent être déclenchés par les antagonistes de la nicotine et innervés par l'injection de nicotine [19,25-27].

## Récepteurs de la nicotine et de l'acétylcholine et autres neurotransmetteurs/neuromodulateurs

Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR) appartiennent à une superfamille de canaux ioniques ligand-dépendants qui comprend aussi les récepteurs $GABA_A$, de la sérotonine 5-$HT_3$ et de la glycine. Ce complexe récepteur-canal est composé de sous-unités polypeptidiques assemblées en rosette autour d'un pore central. Différentes combinaisons de ces sous-unités créent des sous-types de nAChR ayant diverses propriétés (par exemple la vitesse d'activation, le taux de désensibilisation). Le SNC des mammifères contient des nAChR avec différentes combinaisons de sous-unités α2/α6 et β2/β4, ainsi que des nAChR composés entièrement de sous-unités α7. Les nAChR α/β sont bloqués par la mécamylamine ; les nAChR α7 homomériques sont bloqués par l'α-bungarotoxine [25, 28].

L'acétylcholine (ACh) libérée physiologiquement est présente sur les nAChR pendant moins de 2 ms avant d'être hydrolysée par l'acétylcholinestérase. En revanche, la nicotine, qui n'est pas dégradée par l'acétylcholinestérase, persiste à faible concentration au niveau des nAChR, entraînant leur désensibilisation. Lorsqu'ils sont désensibilisés, ces récepteurs ont une affinité pour les agonistes supérieure aux nAChR au repos ou ouverts, entraînant une désensibilisation sans activation [29]. Une autre caractéristique des

nAChR est que les récepteurs désensibilisés ont un cycle de renouvellement membranaire plus élevé, ce qui augmente leur nombre. La désensibilisation des nAChR explique probablement pourquoi les animaux actionnent plus souvent le levier lorsque la nicotine est dispensée par intermittence que lorsqu'elle l'est en continu et aussi pourquoi les personnes dépendantes au tabac déclarent souvent que la première cigarette fumée est la plus agréable de la journée. L'augmentation de nombre de nAChR désensibilisés, non fonctionnels et persistants présente un intérêt évident pour l'étude de la tolérance, de la sensibilisation et du sevrage de la nicotine [30].

Répartis le long de l'axe allant de la moelle épinière à la base du télencéphale, les neurones cholinergiques projette vers la quasi-totalité des régions cérébrales. Un sous-système majeur, qui projettent de la base du cerveau antérieur (septum et noyau basal de Meynrt) vers le cortex cérébral et l'hippocampe, est probablement à l'origine des effets positifs de la nicotine sur la mémoire et l'apprentissage [16]. Un autre sous-système projette du noyau tegmental pédonculopontin et du noyau tegmental pontin latérodorsal vers les aires thalamique et mésencéphalique, y compris l'aire tegmentale ventrale (ATV) du « circuit de la récompense ». L'activation des nAChR situés sur les terminaisons présynaptiques entraîne un influx de calcium qui augmente la libération de presque chacun des neurotransmetteurs ayant été étudiés [30,31].

Comme d'autres substances addictives, la nicotine augmente le taux de dopamine dans le noyau accumbens (Acc) et l'autoadministration de nicotine par les rats est bloquée par les antagonistes dopaminergiques ou des lésions de l'Acc [32-34]. La libération de dopamine est facilitée par l'activation des nAChR (en particulier de ceux du type $\alpha 2/\beta 4$, mais également de ceux composés des sous-unités $\alpha 7$) sur les neurones dopaminergiques, ainsi que par l'activation des nAChR sur les neurones glutamatergiques de l'ATV. On ne sait pas encore exactement dans quelle mesure l'augmentation par la nicotine de la neurotransmission GABAergique (acide $\gamma$-aminobutyrique), noradrénergique et sérotoninergique contribue indirectement à la libération de dopamine [31] (la nicotine injectée dans le noyau sérotoninergique du raphé dorsal des rats a un effet anxiolytique, qui est bloqué par un inhibiteur de la sous-unité $\alpha 4/\beta 2$ du récepteur [35]).

Les souris KO (« *knock-out* ») pour la sous-unité $\beta 2$ ne s'autoadministrent pas la nicotine et présentent une augmentation du seuil des effets de la cocaïne, y compris concernant la recherche de la drogue et la libération de dopamine dans l'Acc [36,37]. À l'inverse, des expositions antérieures à la nicotine augmentent l'acquisition du comportement d'autoadministration de cocaïne par intraveineuse chez le rat, et une répétition des expositions à la nicotine entraîne non seulement une sensibilisation comportementale à la nicotine mais également une tolérance croisée pour d'autres drogues addictives. En outre, les psychostimulants, les opiacés et d'autres drogues d'abus augmentent la libération d'ACh dans l'Acc. Ainsi, en augmentant le tonus dopaminergique, la nicotine influence la plasticité synaptique dans le circuit de la récompense et la neurotransmission cholinergique semble jouer un rôle important dans le développement de la sensibilisation à divers agents addictifs [38]. Des effets comparables dans l'hippocampe pourraient également relier l'addiction à la nicotine à des phénomènes mnésiques et à des associations acquises associées à l'utilisation du tabac [27,28,39].

Les sous-unités nAChR apparaissent très tôt dans l'embryogenèse et la stimulation de nAChR semble jouer un rôle important dans l'orientation des cônes de croissance et la formation des synapses [28,39].

Chez le rat, le sevrage de la nicotine réduit la libération de dopamine dans l'Acc ainsi que dans le noyau central de l'amygdale, un noyau associé aux réponses à l'anxiété et au stress et normalement inhibé par la dopamine [40]. Les systèmes opioïdes contribuent probablement aux signes de sevrage de la nicotine, car ces derniers peuvent être déclenchés par la naloxone (sans induire de diminution de la libération de dopamine dans l'Acc) alors que la morphine peut les inverser [26]. Les inhibiteurs de la NO (oxyde nitrique) synthase (NOS), qui atténuent les signes d'abstinence de la morphine, atténuent également les

signes de l'abstinence à la nicotine [26]. Les autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués dans l'expression du sevrage de la nicotine (et présentant un intérêt évident pour la pharmacologie de l'arrêt du tabagisme) sont la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate, la cholécystokinine B, le facteur de libération de la corticotrophine et la substance P [25]. Les nAChR périphériques contribuent probablement aux signes somatiques du sevrage de la nicotine, qui peut survenir en l'absence de signes affectifs et inversement [25].

## Contexte historique et épidémiologie

### Origines

*Nicotiana tabacum*, une plante annuelle à larges feuilles native des Amériques, a été cultivée pour la première fois dans les Andes entre 5000 et 3000 avant notre ère [41,41a]. Son utilisation à des fins médicinales, rituelles (à fortes doses, le tabac provoque des transes hallucinatoires) et récréatives s'est répandue sur l'ensemble du continent américain et consistait à mâcher, manger ou boire le tabac et, le plus souvent, à le fumer sous forme de cigare ou de pipe (y compris dans le symbole d'amitié qu'est le « calumet de la paix »). Il existait également des gouttes pour les yeux et des lavements au tabac. Christophe Colomb et les autres explorateurs du Nouveau Monde ramenèrent le tabac en Europe, où la nature compulsive de la consommation de tabac fumé fut rapidement découverte. À la fin du xvi$^{e}$ siècle, le tabac était cultivé au Japon, en Chine, en Inde, en Asie du Sud-Est, en Afrique et au Moyen-Orient (où il fut le bienvenu car il représentait une drogue qui n'était pas interdite par le Coran).

Jean Nicot, un représentant de la France stationné à Lisbonne, convaincu des pouvoirs curatifs du tabac (dans le système galénique, il l'identifiait comme étant « chaud et sec »), fit parvenir des plants et des graines à Catherine de Médicis, reine de France ; peu après, l'« herbe à Nicot » était cultivée dans les jardins du Vatican. Elle était prisée pour traiter de nombreuses maladies, comme les calculs rénaux, les maux de dents, les cestodes, les pellicules, l'halitose et, chez le bétail, la fièvre aphteuse. Sa réputation de prolongateur d'endurance et de coupe-faim a augmenté sa popularité comme drogue récréative sniffée ou fumée tout comme, bien évidemment, son potentiel addictif. En 1735, Linné nomma la plante de tabac *Nicotiana tabacum* en l'honneur de Jean Nicot.

La première interdiction connue de l'utilisation du tabac remonte à 1588 ; à Lima, un décret ecclésiastique empêchait les prêtres d'utiliser le tabac lors de la messe. En 1604, le roi d'Angleterre James I$^{er}$, associant le tabac à la sorcellerie, décida que la consommation de tabac fumé était une « … coutume désagréable pour les yeux, mauvaise pour le nez, nocive pour le cerveau, dangereuse pour les poumons, et que la fumée noire et malodorante produite ressemblait à la fumée du puits sans fond du Styx ». Il interdit la production domestique de tabac et augmenta les taxes sur le tabac de 4000 %. Au cours du xvii$^{e}$ siècle, le tabac fut interdit au Japon, en Bavière, en Suisse, en Saxonie ainsi que par l'Église grecque orthodoxe, et sa consommation était passible de mort en Russie, en Chine et au sein de l'Empire ottoman (le sultan ottoman Murad IV a mis à mort plus de 25 000 fumeurs). Cependant, au cours de ce même siècle, la culture et le commerce du tabac ne cessèrent d'augmenter ; la première marque de tabac, Orinoco®, fut commercialisée par John Rolfe de la Jamestown Virginia Company. En 1700, les exports d'Orinoco® (inextricablement liés au commerce des esclaves) atteignaient 38 millions de livres. George Washington produisait du tabac, Benjamin Franklin publia de la publicité pour la plus ancienne entreprise de tabac américaine, P. Lorillard & Co, et la majorité des hommes ayant signé la Déclaration d'Indépendance participaient au commerce du tabac.

En 1828, Ludwig Reinmann et Wilhelm Heinrich isolèrent et nommèrent la « nicotine », qui, selon les rapports, apportait des bénéfices dans le traitement du paludisme, du tétanos, de divers troubles du système nerveux et, au moyen des lavements au tabac, des hémorroïdes. Parmi les autres productions du tabac, on compte les très populaires

cigares cubains (qui restent frais plus longtemps que le tabac au gros) et les « papelotes » espagnoles – du tabac haché emballé dans du papier – qui devint à la mode en France sous le nom de « cigarettes ». En 1839, en Caroline du Nord, un nouveau procédé de séchage permettait de produire du tabac dont la fumée acide était facilement absorbée par les poumons mais pas par la bouche et pouvait être inhalée sans causer des degrés indésirables d'intoxication. Les cigarettes contenant ce nouveau produit conquirent rapidement le marché. Entre 1875 et 1880, la consommation de cigarettes aux États-Unis est passé de 42 à 500 millions. Suite à l'invention de la machine à fabriquer les cigarettes en 1880, la consommation annuelle, qui était de 2,2 milliards en 1889, dépassait les 100 milliards en 1920.

## Histoire récente

Sous la pression des lobbys de l'industrie, le tabac ne fut pas inclus dans le Food and Drug Act de 1906 et, pendant la Première et la Seconde Guerre mondiale, le gouvernement fédéral fournit des cigarettes aux militaires américains. Toutefois, en 1950, des rapports établissant un lien statistique entre tabagisme et cancer du poumon commencèrent à apparaître [42]. En 1964, le directeur du Service général de la Santé publique américaine publia un rapport intitulé « Smoking and Health », qui apportait des preuves documentées de la responsabilité du tabac. L'industrie du tabac répondit en niant l'évidence (« C'est une relation statistique et non de causalité »), et, après son succès de 1966, où elle parvint à empêcher l'obligation d'apposer des étiquettes de mise en garde sur les paquets de cigarettes (« Fumer peut être dangereux pour votre santé »), les ventes américaines de cigarettes continuèrent d'augmenter.

En 1981, des rapports commencèrent à relier l'inhalation passive de « fumée de tabac environnante » avec le cancer du poumon et d'autres maladies respiratoires ; en 1986, un rapport du directeur du Service général de la Santé publique américaine confirmait cette association ; et en 1992, un rapport émis par l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) identifiait le tabagisme passif comme un cancérigène humain du groupe A [42a]. Cette fois, l'industrie du tabac nia non seulement les preuves épidémiologiques, mais créa des organismes de terrain pour financer des scientifiques qui recevraient des récompenses pour un « projet spécial » hautement confidentiel dont le but était de discréditer le rapport de l'EPA [43,44] (classés comme organismes à but non lucratif, ils portaient des noms tels que « La coalition pour la progression d'une science saine », « Le centre de la responsabilité sociale des industriels », « L'institut scientifique du risque » et « Le centre de recherche pour l'air intérieur »). Selon les Centers for Disease Control, sur les 442 398 Américains décédés du tabac en 1999, 35 053 sont morts des conséquences du tabagisme passif [45,45a,46].

En 1998, pour la première fois au monde, la famille d'une victime d'un cancer du poumon a gagné son procès contre un cigarettier. Suite à cette victoire, plusieurs états américains ont intenté des actions en justice contre les fabricants de cigarettes, ce qui conduisit à la divulgation de documents internes des fabricants. Ces documents révélaient :

1. que les responsables de ces entreprises avaient connaissance depuis plusieurs dizaines d'années des propriétés addictives et cancérigènes du tabac ;
2. que le marketing ciblait principalement les enfants [46,47].

Dans un accord passé avec plusieurs États américains (Master Settlement Agreement), l'industrie du tabac a accepté de payer 246 milliards de dollars US sur 25 ans pour couvrir les dépenses de santé liées au tabac et financer une fondation de recherche sur les maladies associées au tabac, ainsi que de renoncer à cibler les enfants dans leurs publicités. Peu de temps après cet accord, le ministère de la Justice a entamé un procès de 289 milliards de dollars US contre quatre fabricants de cigarettes ; un jury de Floride a accordé à plusieurs plaignants 145 milliards de dollars US de dommages et intérêts et les taxes locales, nationales et fédérales indirectes perçues sur les cigarettes ont augmenté d'un tiers [48,49] (en 2003, dans la ville de

New York, un paquet de cigarettes coûtait jusqu'à 8 dollars US [50]).

D'un autre côté, depuis la signature du Master Settlement Agreement, aucune diminution significative de la publicité à destination de la jeunesse n'a été observée dans les magazines, et seule une petite partie de la somme prévue par l'accord a été utilisée pour des programmes de lutte antitabac [51-56, 56a].

En 1996, une tentative de l'agence Food and Drug Administration pour classer les cigarettes comme « dispositif d'administration de drogue » a été annulée par la Cour suprême américaine pour la raison que l'autorisation du Congrès était nécessaire. Sans aucune surprise, le Congrès, qui avait exclu spécifiquement le tabac de la réglementation gouvernementale par le Controlled Substance Act de 1970 et le Toxic Substances Control Act de 1976, n'accorda pas son autorisation [57,58].

## Tendances actuelles

En 2001, 22,8 % des adultes américains (46,2 millions de personnes) étaient fumeurs, et parmi eux 81,8 % fumaient quotidiennement. La prévalence du tabagisme était plus élevée chez les hommes (25,2 %) que chez les femmes (20,7 %). La prévalence était de 24 % pour les Blancs, 23,3 % pour les Noirs, 16,7 % pour les Hispaniques, 32,7 % pour les Amérindiens et 12,4 % pour les Asiatiques. Elle était de 26,9 % pour les personnes âgées de 18 à 24 ans et de 10,1 % pour les personnes de 65 ans et plus. Elle était de 28,4 % pour les personnes n'ayant pas eu le baccalauréat, 12,3 % pour les diplômés du premier cycle universitaire et de 8,5 % pour les diplômés du second cycle [45]. D'un autre côté, une enquête réalisée en 1999 auprès de 14 138 étudiants américains a révélé que 45,7 % avaient utilisé un produit du tabac au cours de l'année précédente et que 32,9 % consommaient du tabac au moment de l'enquête. La prévalence du tabagisme actuel était de 28,5 %. Chez les hommes, la prévalence de la consommation de cigares était de 15,7 % et de tabac non fumé de 8,7 %. La consommation de tabac était légèrement plus prévalente chez ceux qui consommaient également de l'alcool et du cannabis [59]. Entre 1996 et 2001, la prévalence de la consommation de tabac chez les adultes américains est restée stable dans 44 États (hommes 25,5 %, femmes 21,5 %), a diminué dans 4 États et a augmenté dans 2 autres [59a].

Pendant les années quatre-vingt-dix, bien qu'un nombre croissant d'adultes américains aient cessé de fumer, la prévalence du tabagisme a augmenté chez les enfants. Plus de 80 % des fumeurs commencent avant l'âge de 18 ans et, entre 1992 et 1996, la proportion d'élèves en classe de quatrième qui déclaraient avoir fumé au cours du mois précédent est passée de 15,5 % à 21 % [60-62]. Chaque jour aux États-Unis, 4400 enfants âgés de 12 à 17 ans commencent à fumer (et un tiers d'entre eux mourront d'une maladie liée au tabac) [62a]. Parmi les lycéens américains, le tabagisme est passé de 27,5 % en 1991 à 36,4 % en 1997 puis est retombé à 22,9 % [61,62a,62b,63-65]. La consommation de tabac non fumé (tabac à chiquer ou à priser) et de tabac fumé par un autre moyen que les cigarettes (cigare, pipe, *bidi* et *kretek*) a suivi une évolution semblable. Les étudiants blancs étaient significativement plus susceptibles que les étudiants hispaniques ou noirs de déclarer une consommation actuelle de cigarettes [63]. Parmi les collégiens (de la sixième à la quatrième), une augmentation similaire de la prévalence de la consommation de tabac a été observée dans les années quatre-vingt-dix, mais aucun changement significatif n'est survenu pendant la période durant laquelle la consommation de tabac a diminué chez les lycéens. En 2002, 13,3 % des collégiens consommaient des produits du tabac et 10,1 % fumaient des cigarettes [61b]. Les enfants peuvent facilement acheter des cigarettes chez des commerçants sur Internet, qui vérifient rarement l'âge de leurs clients [65a]. Plus de la moitié des fumeurs actuels de cigarettes au collège ou au lycée déclarent vouloir arrêter de fumer [64]. Les facteurs qui pourraient avoir contribué à promouvoir les cigarettes sont notamment les dépenses de l'industrie du tabac pour la publicité (qui ont augmenté dans les années quatre-vingt-dix) et la présence de personnages fumeurs sur les écrans de cinéma [66]. Les facteurs qui pour-

raient avoir contribué à la diminution de la consommation de cigarettes sont notamment l'augmentation de 70 % du prix de vente des cigarettes entre 1997 et 2001, l'augmentation des programmes de prévention dans les écoles et l'augmentation des campagnes antitabac dans les grands médias nationaux et des différents États américains [67-69] (en 2003, cependant, les États ont diminué les subventions accordées aux programmes de lutte et de prévention antitabac de 86,2 millions de dollars [11,2 %] [62a]).

À la différence des personnes abusant d'autres substances, la majorité des fumeurs prennent leur drogue en continu ou fréquemment au cours de la journée, chaque jour, avec l'envie irrépressible de fumer une cigarette dès que la précédente est terminée, tout en étant parfaitement conscients des conséquences sur leur santé. Le potentiel addictif du tabac est aggravé par un accès aisé à des cigarettes bon marché, l'absence d'un surdosage ou de troubles des facultés mentales, l'acceptation sociale et le décalage – parfois jusqu'à plusieurs décennies – avant l'apparition de complications telles que les cancers, maladies pulmonaires, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (AVC).

À l'échelle mondiale, la mortalité liée au tabagisme, qui était de 3 millions par an en 1995 et de 4,8 millions en 2000 (avec un écart d'incertitude entre 3,9 et 5,9), dépassera les 10 millions par an en 2030 [70,70a]. En 2000, à peu près la moitié des décès se sont produits dans les pays industrialisés et l'autre moitié dans les pays en voie de développement. Au cours des quelques prochaines décennies, les pays en voie de développement connaîtront une augmentation du pourcentage des décès. En Chine, où deux tiers des hommes mais peu de femmes fument, le tabac tuera 100 millions des 300 millions d'hommes aujourd'hui âgés de moins de 30 ans [71,72]. Les multinationales du tabac ont parfaitement réussi à s'implanter sur le marché chinois, où les cigarettes, qu'elles soient importées ou produites sur place, sont bon marché. En 1999, les représentants de plus de 160 pays ont entamé des négociations sur un traité visant à réglementer le tabac au niveau international, la Convention-cadre pour la lutte antitabac, prévue pour être ratifiée en 2003. Cependant, en 2001, une nouvelle délégation est revenue sur le soutien accordé à plusieurs dispositions essentielles, y compris l'instauration de taxes obligatoires, la restriction de la publicité ainsi que des lois concernant le tabagisme passif. Lors des élections américaines de 2000, les industriels américains du tabac ont financé les deux principaux partis, à hauteur de 7 millions de dollars pour les républicains et de 1,4 millions de dollars pour les démocrates [73,74].

## Préparations et effets aigus

### Produits

Une cigarette américaine « classique » contient entre 13 et 20 mg de nicotine et en dispense entre 0,5 et 2 mg. Les cigarettes « light » en contiennent la moitié, mais les fumeurs titrent souvent leurs inhalations pour maintenir un taux de nicotine sanguin d'environ 30 ng/ml. La plupart des fumeurs de pipes et de cigares, dont les produits sont séchés de façon à devenir alcalins, absorbent la nicotine par la muqueuse buccale et obtiennent des concentrations sanguines en nicotine inférieures [75].

De plus en plus populaire chez les adolescents américains, une pratique en provenance d'Asie consiste à mélanger le tabac à d'autres produits. Les *kreteks* sont des cigarettes contenant du tabac et du clou de girofle réduit en poudre ; l'eugénol, le principe actif du clou de girofle, rend les *kreteks* plus addictifs que le tabac seul [76]. Les *bidis* sont des cigarettes qui contiennent du tabac emballé dans une feuille de *tendu* ou de *temburni* (un arbre d'Inde) et peuvent avoir différents goûts (par exemple cerise, mangue, chocolat). Les *bidis* entraînent des taux sanguins de nicotine, de monoxyde de carbone et de goudron plus élevés que des cigarettes classiques [77].

Le « tabac sans fumée » inclut le tabac à priser et à chiquer. Le tabac à priser est une poudre de tabac hachée très finement qui est soit inhalée par le nez, soit placée sous forme de « chique » entre la muqueuse buccale et la gencive (« trempage »). Un trempage de 20 min apporte une dose de 2,0 à 3,5 mg de

nicotine. Le tabac à chiquer, conditionné sous forme de « rôles » (cordes de feuilles de tabac) ou de « plaquettes » (morceaux de tabac haché pressés), est mâché ou placé entre la muqueuse buccale et la gencive, et administre une dose de nicotine semblable ou légèrement supérieure. Huit à dix trempages ou plaquettes par jour dispensent ainsi une dose de nicotine équivalente à 30 ou 40 cigarettes par jour.

*Nicotiana rusticum*, qui appartient également à la famille des solanacées et qui fut ramenée des Amériques en même temps que *Nicotiana tabacum*, contient des concentrations de nicotine beaucoup plus élevées. On l'utilise toujours dans le « tabac turc ».

## Effets aigus

Fumer du tabac peut avoir des effets stimulants ou sédatifs, selon l'environnement du sujet et sa façon de titrer sa dose. Dans des conditions expérimentales, fumer améliore la « vitesse et la précision du traitement des informations » [78] et la mémoire à long terme, diminue la tension et l'anxiété et augmente le seuil de douleur [79]. La réponse classique est une excitation suivie d'une relaxation, et les fumeurs semblent ajuster leur prise de nicotine pour favoriser l'une ou l'autre phase. Dans l'ensemble, ils augmentent ou diminuent leur consommation totale selon que la quantité de nicotine de leurs cigarettes diminue ou augmente [80]. Les fumeurs décrivent rarement la vigilance, la relaxation ou l'euphorie comme motivation pour allumer une cigarette ; c'est plutôt le « goût de la cigarette » qui en est perçu comme la raison [4]. En fait, de nombreux fumeurs, tout en affirmant être incapables de cesser de fumer, n'ont que peu ou pas de « plaisir » à fumer [81]. D'un autre côté, la nicotine administrée par voie intraveineuse aux fumeurs – mais pas aux non-fumeurs – est euphorisante, ce qui indique l'existence d'une « tolérance inverse » et qui reflète peut-être les effets locomoteurs observés chez les animaux soumis à des administrations chroniques de nicotine. Il se trouve que chez des toxicomanes fumeurs de cigarettes, la nicotine administrée par voie intraveineuse a été confondue avec de la cocaïne [21].

La combustion du tabac génère plus de 4000 composés, à la fois sous forme de gaz ou de particules, et notamment : le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote, l'ammoniaque, les nitrosamines, l'acide cyanhydrique, des composés sulfurés, des hydrocarbures, des alcools, des aldéhydes et des cétones. La nicotine, un liquide volatil, est en suspension dans la fumée de tabac sur les particules de « goudrons », composés principalement d'hydrocarbures aromatiques, dont certains sont hautement cancérigènes [10]. Dans les poumons, la nicotine est absorbée si rapidement qu'elle atteint le cerveau en moins de 8 s ; les effets physiologiques sont rapides et brefs, augmentant le potentiel de renforcement [10]. L'intoxication aiguë à la nicotine n'est pas associée à la consommation de tabac fumé ou chiqué mais suit l'ingestion accidentelle de tabac par des enfants. Un enfant en bas âge qui ingère une seule cigarette ou trois mégots de cigarette a 90 % de risques de présenter des symptômes [76]. Ceux-ci apparaissent rapidement et comprennent des nausées, des vomissements, une hypersalivation, un larmoiement, des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypersudation, des céphalées, un myosis, une agitation, un delirium, des fasciculations et une faiblesse musculaire [11,76,82]. Une tachycardie et une hypotension précèdent des crises convulsives, un coma et un décès par dépression respiratoire. Le traitement se compose d'un lavage gastrique, de charbon actif et d'une assistance ventilatoire et circulatoire. On peut administrer de l'atropine pour l'hyperstimulation parasympathique [76].

Comme chez les animaux, une tolérance s'installe invariablement envers les différents effets de la nicotine. Les personnes n'ayant jamais fumé, mais pas les fumeurs chroniques, souffrent d'étourdissements, de nausées et de vomissements ; ces deux catégories présentent en revanche des trémulations et une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La tolérance à certains effets de la nicotine semble apparaître au cours d'une seule journée de tabagisme. Pour la plupart des fumeurs, la première cigarette de la journée produit la réponse subjective la plus forte, en particulier l'excitation [10,83].

## Dépendance et sevrage

Les fumeurs chroniques présentent un syndrome d'abstinence dans lequel l'appétence est considérablement disproportionnée par rapport aux signes visibles. Le fumeur est irritable, nerveux, anxieux, déprimé, somnolent, fatigué et insomniaque, il a des difficultés à se concentrer et souffre de céphalées. Les tests qui nécessitent de l'attention sont moins bien réussis. De manière plus rare, une hypersudation, des nausées, une constipation ou des diarrhées surviennent également. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et les taux sanguins d'adrénaline diminuent tandis que la température cutanée et la circulation sanguine périphérique augmentent [10,76, 84,85]. Le tracé encéphalographique, caractérisé par une activité rapide de faible voltage lors de la consommation d'une cigarette, présente des fréquences plus basses pendant l'abstinence [86]. L'appétence est maximale à 24–48 h puis diminue en général progressivement. Dans plusieurs séries de cas, la moitié à un tiers des abstinents devenaient irritables, colériques, anxieux et présentaient des difficultés de concentration ; à 6 mois, ces symptômes avaient majoritairement disparu, bien que les trois quarts des sujets aient encore de l'appétence pour les cigarettes [87]. Celle-ci persiste chez certains pendant des années (des symptômes similaires sont ressentis lors de l'abstinence d'une consommation de tabac sans fumée ou de gomme de nicotine).

Cinq fumeurs chroniques en unité de soins intensifs (deux hémorragies sous-arachnoïdiennes, une hémorragie intracérébrale, un AVC ischémique, une endartérectomie carotidienne) ont été victimes d'un delirium aigu après 2 à 10 j d'abstinence. Les symptômes ont rapidement disparu après la pose d'un dispositif transdermique de 21 mg de nicotine [88]. Des symptômes identiques ont été décrits chez des patients cancéreux en stade terminal [89,90].

La nicotine est anorexigène, probablement en agissant sur les voies cholinergiques de l'hypothalamus latéral [91].

Une prise pondérale survient chez la plupart des personnes qui arrêtent de fumer et est sans doute secondaire à la fois aux effets de la nicotine sur les dépenses énergétiques et à l'augmentation de la prise alimentaire [92]. Les femmes sont davantage susceptibles de prendre du poids que les hommes, mais quel que soit le sexe, une prise pondérale massive – supérieure à 13 kg – n'est observée que chez une minorité de personnes [93].

## Pharmacocinétique et métabolisme

Les principaux métabolites de la nicotine, la cotinine et la nicotine 1-N-oxyde, n'ont aucune activité pharmacologique. La demi-vie de la nicotine est de 1 à 4 h et elle est plus courte chez les fumeurs chroniques, en raison de l'induction de son métabolisme dans le foie (la nicotine induit également le métabolisme de nombreuses autres substances, y compris les benzodiazépines, les opiacés, la caféine, l'imipramine, le propanolol et la nifédipine). La demi-vie de la cotinine est d'environ 19 h et elle est décelable dans les urines [75,94].

## Génétique

Une analyse de 14 études différentes incluant 17 500 paires de jumeaux dizygotes et monozygotes élevés ensemble a conclu que les facteurs génétiques jouaient un rôle important dans l'installation d'une consommation régulière de tabac. Les facteurs de risque génétique représentaient 56 % du potentiel de consommation de tabac, contre 24 % pour les facteurs de risque liés à l'environnement familial et 20 % pour les facteurs de risque liés à l'environnement propre à chaque individu [94a]. Une étude qui comparait des paires de jumeaux élevés ensemble ou séparément a conclu que les effets génétiques représentaient 61 % du risque et que les effets de l'éducation/de l'environnement en représentaient 20 % [95]. Une étude COGA (Collaborative Study on Genetics of Alcoholism) a découvert une augmentation du risque de dépendance à l'éthanol, au cannabis, à la cocaïne ou au tabac dans les fratries dont les parents sont dépendants de ces substances et, tandis que la toxicomanie comorbide était

fréquente, il semblait exister des facteurs causatifs indépendants pour l'installation de chaque type de toxicomanie (contre une « tendance addictive générale ») [96].

La nicotine est oxydée par l'enzyme hépatique CYP2A6, qui est fortement polymorphe. Les porteurs des allèles inactifs de l'enzyme CYP2A6 ont un métabolisme de la nicotine réduit et, dans un rapport, ces individus étaient moins susceptibles de devenir fumeurs et si c'était le cas, le nombre de cigarettes fumées par jour était inférieur [97] (un mécanisme suggéré est que l'augmentation des taux de nicotine produirait des effets indésirables nocifs qui décourageraient le sujet de commencer à fumer). Une autre étude n'a trouvé aucune association entre le tabagisme et des allèles variants [98].

## Complications médicales et neurologiques

### Cancer, maladie pulmonaire obstructive chronique et immunosuppression

Aux États-Unis, le tabac est à l'origine de 85 % de tous les décès dus au cancer du poumon et contribue au cancer de l'oropharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du rein, du sein et de la vessie. Il est responsable de 80 % des décès par maladie pulmonaire obstructive chronique. Il est immunosuppresseur [94-101,101a]. Nous n'avons cependant pas la place suffisante pour aborder en détail les mécanismes de ces maladies liées au tabac qui peuvent bien évidemment produire un nombre important de complications neurologiques (par exemple, un patient atteint d'un cancer du poumon développe des métastases dans le cerveau et la moelle épinière, des syndromes paranéoplasiques, une infection du SNC et des troubles nutritionnels).

### Maladie vasculaire et accident vasculaire cérébral

#### Épidémiologie

Le tabac, un risque majeur de coronaropathie et de maladie vasculaire périphérique, est à l'origine de 30 % des décès cardiaques aux États-Unis [101,102]. Concernant la maladie cérébrovasculaire, bien que peu de rapports aient été négatifs ou aient démontré des tendances insignifiantes [103,104,104a], la plupart des études cas-témoin et de cohorte ont montré que le tabagisme augmente également le risque d'AVC occlusif et hémorragique [8,104b,105-138,138a,138b]. Chez les fumeuses, le risque d'AVC occlusif et hémorragique est plus important lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux [134,139-143]. Dans une étude prospective de cohorte réalisée sur des femmes d'une quarantaine d'années, le tabagisme augmentait le risque d'AVC sur un mode dépendant de la dose ; pour celles qui fumaient 25 cigarettes ou plus par jour, le risque relatif d'AVC de tous types était de 3,7 et le risque relatif d'hémorragie sous-arachnoïdienne était de 9,8 indépendamment d'autres facteurs de risque, y compris les contraceptifs oraux, l'hypertension et l'éthanol [144]. Dans un autre rapport, le tabagisme chez les hommes et les femmes hypertendus comportait un risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne multiplié par 15 et représentait un risque plus important que l'hypertension elle-même [121]. Dans une autre étude, le traitement de l'hypertension a diminué l'incidence des AVC chez les non-fumeurs mais pas chez les fumeurs [145]. Le tabagisme, l'hypertension et une cholestérolémie élevée semblent agir en synergie comme facteurs de risque d'AVC [146]. Le tabagisme agit également en synergie avec l'allèle Eϵ4 de l'apolipoprotéine pour augmenter le risque d'AVC ischémique [146a]. Les patients fumeurs victimes d'AVC ischémique ont tendance à être plus jeunes que les non-fumeurs [147]. Le tabagisme passif augmente également le risque de coronaropathie et d'AVC [137,148,149].

Dans le Honolulu Heart Program, le risque d'AVC était indépendant des coronaropathies [120]. Dans une étude française réalisée chez des femmes âgées de moins de 45 ans, le tabagisme ne conférait pas de risque indépendant d'AVC, et la migraine ne conférait qu'un risque marginal ; lorsque ces deux conditions étaient rassemblées, cependant, le risque d'AVC augmentait significativement [150].

Le tabagisme est un facteur de risque d'occlusion de la veine centrale de la rétine et de formation de plaque aortique [151,152]. L'étude Framingham a découvert que le tabagisme était un facteur de risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne [153]. D'autres ont découvert que parmi les patients victimes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale, les fumeurs étaient plus susceptibles de présenter plusieurs anévrismes [154]. Dans une étude, non seulement le risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne était lié au tabagisme de façon dose-dépendante, mais il était en outre maximal dans les 3 h qui suivaient la consommation d'une cigarette [155].

L'étude Framingham a également trouvé que le tabagisme, indépendamment de l'âge et de la présence d'une hypertension, augmentait le risque d'AVC ischémique et hémorragique selon la dose et que ce risque disparaissait lorsque le sujet arrêtait de fumer [156]. D'autres études ont confirmé la diminution du risque à l'arrêt du tabac [110,112,157]. Dans l'étude Nurse's Health, le risque d'AVC total et ischémique disparaissait entre 2 et 4 ans après l'arrêt du tabac [158]. Dans une étude portant sur des personnes âgées, l'arrêt de la consommation de cigarettes était suivi d'une amélioration de la perfusion cérébrale [159]. D'autres chercheurs ont néanmoins découvert un excès de risque d'AVC persistant et à long terme après l'arrêt du tabac [160]. Une étude cas-témoin a trouvé qu'une augmentation du risque d'ischémie cérébrale persistait pendant au moins 10 ans chez les personnes ayant arrêté de fumer [127]. D'autres ont rapporté un risque persistant d'hémorragie sous-arachnoïdienne après plus de 5 ans d'abstinence [161,162].

## Physiopathologie

Plusieurs mécanismes potentiels pourraient sous-tendre le risque d'AVC induit par le tabac [163]. Le tabagisme aggrave l'athérosclérose. Dans une étude portant sur des jumeaux identiques discordants pour le tabagisme, les plaques carotidiennes étaient significativement plus importantes chez les fumeurs [164] et dans d'autres rapports, le tabagisme est corrélé de façon dose-dépendante à la gravité de l'athérosclérose carotidienne extracrânienne [165-176]. Dans l'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), le tabagisme était associé à une augmentation de 50 % de la progression sur 3 ans de l'athérosclérose carotidienne par rapport à des personnes n'ayant jamais fumé ; une ancienne consommation de cigarettes était associée à une augmentation de 25 % et une exposition passive à la fumée à une augmentation de 20 % [177]. Fumer une cigarette entraîne des augmentations temporaires de la rigidité des parois artérielles qui élèvent le risque de formation de plaques [178]. Le tabagisme augmente la susceptibilité d'ulcération des plaques carotidiennes. Dans une étude assistée par angiographie, l'athérosclérose carotidienne intracrânienne était plus corrélée à la durée du tabagisme qu'à l'hypertension ou au diabète sucré [179]. Une étude japonaise a découvert chez les femmes qu'un polymorphisme particulier du gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase (qui permet la reméthylation de l'homocystéine en méthionine) était associé à un risque accru d'athérosclérose carotidienne de façon beaucoup plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [180].

Le monoxyde de carbone présent dans la fumée de cigarette diminue la capacité de transport en oxygène du sang et la nicotine provoque une constriction des artères coronaires [181]. La constriction des coronaires et l'augmentation de la demande myocardique en oxygène induites par la cocaïne sont accentuées par une consommation concomitante de cigarettes [182]. Chez l'animal, la nicotine endommage l'endothélium, et un nombre accru de cellules endothéliales circulantes sont retrouvées chez les fumeurs [183,184]. Des nouveau-nés et des bébés ayant été exposés à de la fumée de tabac dans leur environnement pendant leur première année de vie présentaient déjà des signes d'atteintes des cellules endothéliales [185]. Chez des souris exposées de façon chronique à la nicotine, les parois aortiques présentaient un œdème sous-endothélial et une dilatation des cellules endothéliales ainsi que des mitochondries [184]. Des cellules endothéliales de bovins exposés à la nicotine présentaient une formation de cellules géantes et une vacuolisation cellulaire [186].

Le tabagisme aigu augmente la pression artérielle et la pression systolique davantage que la pression diastolique ; le débit sanguin cérébral diminue même lorsque ces effets aigus se sont dissipés [187,188]. On ignore si le tabagisme représente un facteur de risque d'hypertension chronique [189,190], mais il accélère la progression de l'hypertension chronique en hypertension maligne [191]. Les fumeurs souffrent de tachycardie et la prise d'une gomme de nicotine a été suivie d'une fibrillation auriculaire [75]. Démontrant la complexité des interactions, des chiens soumis à des administrations d'éthanol suivies par de la nicotine présentaient une augmentation synergique de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, et pourtant ces effets excitateurs étaient atténués lorsqu'une consommation d'éthanol suivait la prise de nicotine [192].

Le tabagisme active la voie de la coagulation, augmente la réactivité plaquettaire et inhibe la formation de prostacycline [193-198]. Il augmente également le fibrinogène sanguin [102]. L'élévation du taux d'hémoglobine chez les fumeurs pourrait également constituer un facteur de risque [199,200]. Dans des cultures de cellules endothéliales humaines, la nicotine a augmenté la production d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) [201]. Les fumeurs ont des taux accrus de PAI-1 [202,203]. Chez le rat, la déplétion de l'activateur du plasminogène tissulaire induite par la nicotine était associée à une intensification de l'atteinte cérébrale ischémique focale [204]. L'augmentation du risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne chez les fumeurs a été imputée à une activité élastolytique accrue dans le sérum [124].

La nicotine, les goudrons et les composants gazeux de la fumée de cigarette contribuent certainement tous aux maladies cardiovasculaires [205]. La nicotine absorbée par voie transdermique ou orale augmente le taux plasmatique de produits d'activation plaquettaire (facteur plaquettaire 4 et β-thromboglobuline) et de facteur de von Willebrand [206,207] et un AVC a été signalé après la pose d'un patch de nicotine [208]. Cependant, une méta-analyse de 35 essais cliniques portant sur des dispositifs transdermiques de nicotine n'a découvert aucun excès d'incidence d'infarctus du myocarde ou d'AVC [209]. Parmi les fumeurs, le risque de mortalité par AVC diminue chez les personnes qui fument des cigarettes délivrant les taux de goudrons les plus bas [210]. Une étude suédoise a découvert qu'alors que le tabagisme doublait le risque d'AVC chez les hommes, le tabac sans fumée (à priser) ne conférait pas de risque ; ces résultats indiquent que ce sont des « particules chimiques produites par la combustion du tabac », plutôt que la nicotine, qui seraient responsables de l'augmentation du risque d'AVC [210a].

La fumée de tabac et la nicotine ont des effets complexes sur le débit sanguin cérébral. La nicotine a des effets directs et indirects sur les vaisseaux cérébraux et les nAChR neuronaux. La vélocité du débit de l'artère cérébrale moyenne était plus élevée chez des volontaires moins de quelques secondes après avoir inspiré une bouffée de cigarette [211]. Le débit sanguin cérébral régional avait augmenté dans le thalamus, la protubérance, le cervelet et le cortex visuel des fumeurs après l'administration de nicotine par spray nasal [212]. L'exposition de rats à la fumée de tabac a augmenté leur débit sanguin cérébral et réduit la vasodilatation induite par le $CO_2$ [213]. Chez le rat, la vasodilatation cérébrale induite par la nicotine était atténuée par la destruction du noyau basal de Meynert et abolie par l'inhibition des nAChR dans le parenchyme cérébral [214]. En plus des effets directs de la nicotine, les altérations du débit sanguin cérébral suite à l'exposition à la fumée de tabac pourraient être associées à une hypoxie [215] ainsi qu'à des effets sur la thromboxane $A_2$, les canaux calciques et potassiques et l'oxyde nitreux [216-218].

L'endotoxine bactérienne est un composant actif de la fumée de cigarette et les fumeurs ont des taux plasmatiques élevés d'endotoxine qui, en provoquant une inflammation, représentent un facteur de risque indépendant d'athérosclérose [219-221].

La nicotine induit une angiogenèse, qui accélère la croissance des néoplasmes et des plaques d'athérome [222].

Des symptômes évolutifs multifocaux sont survenus chez quatre jeunes femmes qui fumaient et prenaient des contraceptifs oraux. L'angiographie cérébrale a montré la présence de la maladie de moya-moya ; les anomalies constatées étaient notamment une élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, des anticorps antinucléaires positifs et une élévation des gammaglobulines (IgG) dans le liquide céphalorachidien [223]. Le tabac et les contraceptifs oraux étaient également surreprésentés dans une autre série de 39 patients atteints de la maladie de moya-moya [224].

Un homme âgé souffrait de syncopes chaque fois qu'il se levait après avoir fumé une cigarette ; les syncopes ont cessé lorsqu'il a arrêté de fumer. L'examen par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) a révélé une diminution de la perfusion cérébrale dans les « structures postérieures de la circulation » après la consommation d'une cigarette ou d'une gomme de nicotine [225].

Plusieurs marques de tabac à chiquer sont aromatisées à la réglisse, qui contient de l'acide glycyrrhétinique, un glycoside responsable d'une rétention du sodium et d'une déplétion du potassium [224]. On ignore si cette substance représente un facteur de risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire.

## Autres troubles neurologiques

Une aggravation des signes ou symptômes neurologiques a suivi la consommation de cigarettes ou l'ingestion de nicotine chez des patients atteints d'atrophie multisystémique [225], de dégénérescence spinocérébelleuse [226], de dégénérescence cérébelleuse alcoolique [227] et de sclérose en plaques [228]. Le tabagisme a déclenché une myoclonie, une ataxie et une faiblesse musculaire chez des patients souffrant d'épilepsie myoclonique [229], un effet inhibé par la mécamylamine ; chez l'un de ces patients, lors d'une quadriparésie déclenchée par la nicotine, le réflexe H du muscle soléaire était plus important, ce qui est étonnant dans la mesure où la nicotine diminue le réflexe H chez l'être humain sain [230,231].

Chez les sujets sains, la fumée de tabac induit un nystagmus en position primaire battant vers le haut qui est supprimé par la fixation [232]. Elle altère également les mouvements de poursuite horizontale et verticale [233]. Les gommes de nicotine provoquent des altérations semblables [234]. L'effet est médié par les nAChR du système vestibulaire, sans doute aussi bien au niveau périphérique que central [235].

Les fumeurs ont une perte de l'odorat, qui peut se prolonger plusieurs années après l'arrêt. Une anosmie a été imputée à une atteinte des cellules olfactives nasales par des éléments chimiques comme l'acroléine, l'acétaldéhyde, l'ammoniaque et le formaldéhyde [236].

## Troubles psychiatriques

Le tabagisme est fortement associé à la maladie mentale. Aux États-Unis, 60 % des individus souffrant de diverses formes de maladies mentales fument, par rapport à 25 % de la population générale. À l'inverse, 30 % des fumeurs souffrent d'une forme de maladie mentale (schizophrénie, trouble bipolaire, dépression, état de stress post-traumatique, trouble du déficit d'attention avec hyperactivité, trouble panique, anxiété) par rapport à 12 % de la population générale. L'expression des sous-types de récepteur nicotinique $\alpha 7$ est réduite chez les schizophrènes, dont 70 % fument, et la nicotine normalise le tracé anormal de l'onde P50 des potentiels évoqués à des paires de stimuli auditifs observé chez les schizophrènes (la clozapine, mais pas l'halopéridol, normalise également les anomalies du P50 [237]).

Les personnes qui ont souffert d'un trouble dépressif majeur sont plus susceptibles que les autres de devenir des fumeurs réguliers, ont moins de chance de réussir à cesser leur consommation et, lorsqu'elles y parviennent, risquent de présenter des symptômes dépressifs récurrents [238-240]. Chez les adolescents, la dépression semble contribuer au début de la consommation de cigarettes [241]. Les rôles relatifs d'allégement des symptômes et de caractères sous-jacents de la personnalité ou génétiques sont encore flous [242]. Une étude prospective de cohorte a

trouvé que le trouble dépressif majeur de première incidence est significativement plus fréquent chez les sujets ayant des antécédents de dépendance à la nicotine, qu'ils aient ou non fumé au cours de l'année précédente, et qu'un antécédent de trouble dépressif majeur augmentait le risque des fumeurs de devenir dépendants de la nicotine [243]. Une étude réalisée chez des jumeaux a montré que lorsque les antécédents personnels de tabagisme étaient contrôlés, les antécédents familiaux de tabagisme prédisaient un risque de trouble dépressif majeur et que lorsque les antécédents personnels de dépression étaient contrôlés, les antécédents familiaux de trouble dépressif majeur prédisaient le tabagisme [244]. Ces résultats indiquent qu'il existerait un lien génétique probablement non causal entre le tabagisme et le trouble dépressif majeur. Le tabagisme contribue sans aucun doute à l'excès de mortalité pour causes médicales associé au trouble dépressif majeur [245].

Dans une étude prospective, une forte consommation de cigarettes pendant l'adolescence augmentait le risque de développer plus tard un trouble anxieux généralisé, une agoraphobie et un trouble panique, mais pas de trouble obsessif-compulsif ni de phobie sociale. L'inverse n'a pu être vérifié ; des adolescents souffrant de troubles anxieux ne présentaient pas de risque accru de devenir des fumeurs chroniques [246].

## Autres complications médicales

L'exposition à la fumée de tabac augmente le risque de maladie à méningocoque. Dans une étude cas-témoin, la consommation de cigarettes par la mère était le facteur de risque indépendant le plus important de maladie invasive à méningocoque chez les enfants âgés de moins de 18 ans (rapport de cotes : 3,8) [247]. La fumée de cigarette est également le facteur de risque indépendant le plus fort de maladie invasive à pneumocoque chez les adultes immunocompétents non âgés ; dans une étude cas-témoin, le rapport de cotes était de 3,7 pour les fumeurs consommant un paquet par jour et de 2,4 pour les non-fumeurs exposés au tabagisme passif entre 1 et 4 h par jour [248].

La nicotine active les sous-unités α7 du nAChR sur les macrophages pulmonaires, diminuant la libération de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale α, interleukines 1 et 6). En conséquence, les fumeurs présentent une incidence réduite de sarcoïdose et une incidence accrue de tuberculose active [249].

La nicotine entraîne une hyponatrémie en stimulant l'hormone antidiurétique [250].

Le taux sérique de folate et de cobalamine est significativement plus bas chez les fumeurs actuels que chez les non-fumeurs. La plus grande partie de cet effet est due aux différentes habitudes alimentaires. Toutefois, la fumée de cigarette contient du cyanure qui s'associe à l'hydroxycobalamine pour former la cyanocobalamine inactive [251].

Les fumeurs sont plus susceptibles que les non-fumeurs de souffrir de dorsalgies « non spécifiques ». Les différents mécanismes suggérés incluent la toux, la réduction du contenu minéral osseux et des microfractures trabéculaires, ainsi qu'une diminution du débit sanguin vers les corps vertébraux [252]. Les fumeuses ménopausées présentent un risque accru de fracture de la hanche [253].

Le tabagisme est associé à plusieurs troubles oculaires. La cataracte et la dégénérescence maculaire sont accélérées par le tabagisme. L'amblyopie « tabac-alcool » est principalement le résultat d'un déficit nutritionnel (voir le chapitre 12), mais l'atteinte toxique du nerf optique par des composants de la fumée de tabac (par exemple le cyanure) pourrait jouer un rôle contributeur. Les enfants dont la mère a fumé pendant la grossesse présentent un risque accru de strabisme [254].

Le tabagisme peut aggraver une rhabdomyolyse provoquée par l'éthanol, la cocaïne ou d'autres substances. Le monoxyde de carbone présent dans la fumée produit de la carboxyhémoglobine, qui altère le transport de l'oxygène vers les tissus [255].

## Effets sur la grossesse

De nombreuses études – cas-témoin mais également de cohorte prospective – se sont intéressées aux effets du tabagisme maternel pendant la grossesse sur la croissance et le

développement du fœtus. Comme pour les autres drogues, il existe des facteurs confondants potentiels, notamment le biais des souvenirs dans les études rétrospectives, l'âge de la mère, le statut socioéconomique, l'éducation, la pauvreté des soins prénataux et la consommation d'autres substances (en particulier de l'éthanol). Il existe cependant une uniformité considérable entre les études, ce qui conduit au consensus général sur les effets délétères liés à la dose du tabagisme maternel sur le fœtus [256,257].

Les preuves sont particulièrement solides pour le petit poids de naissance et les fausses couches. Une étude suédoise a découvert une association liée à la dose statistiquement significative entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la diminution du poids de naissance, de la longueur corporelle et la circonférence de la tête ; arrêter de fumer entre la première visite anténatale et la visite de la 32e semaine a éliminé les déficits du « rapport cerveau/poids corporel » associés au tabac. Bien que cette étude incluât une correction pour plusieurs variables confondantes, elle ne prenait pas en compte la consommation maternelle d'autres drogues ni d'éthanol [258,259]. Une étude australienne a découvert une association significative entre le tabagisme pendant la grossesse et un petit poids de naissance (rapport de cotes : 2,52) [260]. À un degré moindre, l'exposition des nonfumeurs au tabagisme passif augmente également le risque de petit poids de naissance [261]. Selon une étude, le poids des enfants exposés au tabac rattrape progressivement celui des autres enfants pendant les 3 premières années de vie, sauf en cas d'exposition concomitante à l'éthanol [262].

Le tabagisme maternel augmente significativement le risque d'avortement spontané, d'hématome rétroplacentaire et de placenta praevia [263-268]. Les enfants dont la mère a fumé pendant la grossesse présentaient un risque plus de trois fois supérieur de syndrome de mort subite du nourrisson [269-271]. Le tabagisme pendant la grossesse ainsi qu'un petit poids de naissance sont associés à une pression artérielle élevée pendant l'enfance [272]. Les nourrissons prématurés exposés in utero au tabac ont un risque accru d'hémorragie intracrânienne [273]. L'exposition in utero au tabagisme maternel augmente le risque d'asthme dans l'enfance indépendamment d'une exposition au tabagisme passif [274].

Une étude réalisée chez des nourrissons âgés de 6 semaines a découvert qu'une hypertonie généralisée était mieux corrélée avec une exposition in utero au tabac (identifiée par le taux de cotinine du méconium et de l'urine de la mère) qu'avec une exposition à la cocaïne (identifiée par le taux de benzoylecgonine du méconium et de l'urine) [275].

Les effets neurocomportementaux de l'exposition in utero à la fumée du tabac sont de plus en plus visibles à mesure que l'enfant grandit. Des études portant sur des enfants âgés de moins de 2 ans ont détecté des altérations des scores moteurs, de la compréhension verbale et de l'acuité auditive [256]. Des études réalisées chez des enfants âgés de 2 à 5 ans ont découvert des augmentations significatives du comportement oppositionnel, agressif et hyperactif [276,277]. Le tabagisme maternel semble représenter un facteur de risque indépendant de trouble du déficit d'attention avec hyperactivité, du trouble de la conduite (y compris la criminalité à l'âge adulte) et de l'abus de substance (en particulier le tabagisme) [256,278-284].

Ces observations suggèrent qu'un léger déficit intellectuel – non décelable par des méthodes épidémiologiques classiques – est une conséquence fréquente de l'exposition in utero au tabac. Certains ont indiqué que si le QI moyen de cette population exposée chutait de seulement 5 points, la proportion des enfants atteints d'un retard sévère serait multipliée par trois et celle des personnes particulièrement douées diminuerait des deux tiers [271].

Les spécialistes ne s'accordent pas pour dire que l'exposition in utero au tabac provoque des anomalies congénitales [257,285-287]. Une étude rétrospective – dans laquelle le tabagisme maternel était probablement sous-déclaré et le risque par conséquent sous-estimé – a découvert une association significative uniquement pour les anomalies cardiovasculaires [288]. La nicotine est classée par l'agence américaine FDA comme facteur de

risque tératogène de niveau D, impliquant un risque important pour le fœtus [289].

Les études chez l'animal confirment que l'exposition in utero au tabac ou à la nicotine entraîne des effets délétères chez les fœtus. Selon certains rapports, des rats ou des souris avaient un petit poids de naissance, qui se normalisait en 1 à 2 semaines [290], un faible poids de naissance qui persistait au 29e jour postnatal [291] et un poids de naissance normal mais un ralentissement de la prise de poids postnatale [292]. Certaines études ont trouvé une augmentation de l'activité locomotrice chez les animaux exposés [292], contrairement à d'autres études [256]. On rapporte également une modification de la performance dans le labyrinthe, une réponse par évitement et un comportement opérant appétitif [256].

Des anomalies congénitales du squelette ont été décrites chez des souris, des porcs et des poulets exposés in utero à de fortes doses de nicotine. Des défauts du développement cérébral ont également été observés chez des rats [285].

Le retard de croissance fœtale est probablement secondaire en partie à l'hypoxie et à l'ischémie causées par la nicotine et le monoxyde de carbone [285]. Chez les animaux, la nicotine diminue le débit sanguin utérin [293] et chez les femmes enceintes, la consommation de deux paquets par jour produit un taux de carboxyhémoglobine sanguine de 10 %, suffisant pour causer une réduction équivalente de 60 % du débit sanguin vers le fœtus [294]. De plus, la nicotine a probablement des effets toxiques directs sur le cerveau en développement. Les nAChR sont détectés dans le SNC au début de la grossesse et la densité des différents sous-types de nAChR change dans différentes régions cérébrales au cours du développement. Les nAChR semblent jouer un rôle dans la prolifération et la différenciation neuronale ainsi que dans la recherche du meilleur itinéraire (« *pathfinding* », voir plus haut) et, chez les animaux, l'exposition in utero à la nicotine entraîne une diminution du nombre de neurones, un retard de maturation neuronale et une synaptogenèse anormale [271, 295]. Ces anomalies font intervenir les neurones cholinergiques et non cholinergiques, sont durables et surviennent indépendamment de tout retard somatique de croissance. Les deuxième et troisième trimestres, plus que le premier, semblent être les périodes les plus vulnérables pour ces effets [271].

Des études chez l'animal indiquent que le plomb, le thiocyanate et le cadmium contenus dans la fumée de cigarette sont également nocifs pour le fœtus [285,296].

La nicotine est excrétée dans le lait maternel et des rapports de cas décrivent un empoisonnement à la nicotine chez des enfants allaités au sein dont la mère fumait 20 cigarettes ou plus par jour. Les symptômes étaient notamment une agitation, des insomnies, des diarrhées, une tachycardie, des apnées récurrentes, des difficultés de succion, une flaccidité et une coloration grise de la peau [285, 297].

## Maladie de Parkinson

De nombreuses études cas-témoin et de cohorte confirment que le tabac protège contre la maladie de Parkinson (MP). Certaines des explications avancées pour la corrélation inverse sont une augmentation de la mortalité chez les fumeurs et un « type de personnalité prémorbide » chez les patients préparkinsoniens qui les rend moins enclins à fumer. L'effet est cependant très probablement biologique. Dans une méta-analyse de 44 études cas-témoin et de cohorte, le risque relatif de MP, par rapport à des personnes n'ayant jamais fumé, était de 0,59 pour les personnes n'ayant jamais fumé, 0,80 pour les anciens fumeurs et 0,39 pour les fumeurs actuels [298]. L'association inverse est valable chez les hommes aussi bien que chez les femmes [299]. L'effet protecteur est moindre chez ceux qui souffrent de MP à un âge plus avancé [300,301]. Chez des jumeaux discordants pour la MP, celui qui ne développait pas la MP fumait plus que son jumeau et cet effet était plus visible chez les jumeaux monozygotes que dizygotes [302]. Ces données confirment l'opinion selon laquelle l'effet protecteur n'est pas un artéfact d'un substrat génétique commun. Dans une étude cas-témoin, le rapport de cotes pour l'apparition de la MP était de 0,59 pour les petits fumeurs

(moins de 30 paquets-années) et de 0,08 pour les gros fumeurs (plus de 30 paquets-années) ; il était de 0,86 pour ceux qui avaient arrêté de fumer plus de 20 ans auparavant et de 0,37 pour ceux qui avaient arrêté de fumer entre 1 an et 20 ans auparavant [303]. Ces observations confirment que l'effet protecteur est biologique et durable.

On ignore encore la façon exacte dont le tabac exerce son effet protecteur. La fumée de cigarette diminue l'activité cérébrale de la monoamine oxydase (MAO) A et de la MAO B, et cette dernière intervient dans le catabolisme de la dopamine, avec une production de radicaux libres toxiques [304, 305]. La fumée de cigarette diminue le renouvellement de la dopamine dans le striatum [306]. Chez le rat, elle diminue les taux cérébraux de neurotoxines potentielles [307]. L'effet protecteur du tabagisme est modifié par des polymorphismes de la MAO B [308]. Les inhibiteurs de la MAO B protègent contre la MP provoquée par la méthylphényltétrahydropyridine (MPTP). Le facteur protecteur de la fumée de tabac pourrait bien être la nicotine elle-même [309]. Dans certains modèles animaux de MP, hémisection transversale mésencéphalique et MPTP comprises, la nicotine est neuroprotectrice [310,311]. Elle ralentit le vieillissement des neurones dopaminergiques nigrostriataux [312]. La protection pourrait impliquer l'activité du complexe mitochondrial I (NADH-ubiquinone oxydoréductase), qui est déficiente dans la MP. Dans une étude incluant des patients atteints de MP et des contrôles, le tabagisme n'était protecteur que chez les hommes possédant un polymorphisme particulier du génome nucléaire du complexe mitochondrial I [313].

L'administration de nicotine par voie transdermique s'est avérée inefficace dans le traitement de la MP [314].

## Déclin cognitif et maladie d'Alzheimer

Les études épidémiologiques du tabagisme, du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer (MA) sont contradictoires. Des rapports empiriques et des études cas-témoin ont retrouvé une diminution du risque [315-318], une augmentation du risque [319,320] ou aucune corrélation dans un sens ou dans l'autre [321-328,328a]. Dans les études épidémiologiques, les facteurs confondants potentiels sont notamment les maladies associées au tabagisme qui sélectionnent les patients, les différences d'éducation et professionnelle entre fumeurs et non-fumeurs [329].

Une méta-analyse de huit études cas-témoin a révélé une relation inverse significative entre le tabagisme et la MA [330]. D'un autre côté, l'étude de prospective en population de Rotterdam a découvert que les fumeurs, par rapport aux non-fumeurs, présentaient un risque *accru* de démence (risque relatif : 2,2) et de MA (risque relatif : 2,3). Pour les fumeurs qui ne portent pas l'allèle Eε4 de l'apolipoprotéine, le risque relatif de MP était de 4,6 [331]. Des découvertes similaires ont été faites dans une étude prospective réalisée au nord de Manhattan [332]. Dans l'étude Framingham, un effet protecteur apparent chez les femmes a disparu lorsque des ajustements pour l'augmentation de la mortalité chez les fumeurs ont été pratiqués ; chez les hommes, une tendance indiquait une augmentation du risque de MA [332a]. L'étude néerlandaise Zutphen Elderly a trouvé que le tabagisme actuel était corrélé à un déclin cognitif, en particulier chez les sujets souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète sucré [332b]. Une étude réalisée au moyen de la tomodensitométrie (TDM) a découvert que la consommation chronique de cigarettes augmentait l'atrophie cérébrale liée à l'âge [333]. L'étude Eurodem (qui associait la cohorte de l'étude de Rotterdam à celle de l'étude danoise Odense, de l'étude française PAQUID et de l'étude britannique MRC ALPHA) a montré que le déclin cognitif des fumeurs âgés non déments était plus rapide que chez les personnes n'ayant jamais fumé [334]. L'étude Honolulu-Asia Aging Study a trouvé que le tabagisme aux alentours de 40 ans augmentait le risque d'atteintes cognitives ultérieures [335].

Le tabagisme interfère avec la réparation de l'ADN, qui diminue avec l'âge [336]. Les animaux qui s'autoadministrent de la nicotine présentaient une réduction nette de l'expression des formes polysialisées des molécules d'adhésion cellulaire neuronales

(NCAM) ainsi qu'une diminution de la neurogenèse dans le gyrus denté de l'hippocampe [336a]. Chez des rats adolescents, l'exposition à la nicotine a entraîné une régulation à la hausse des nAChR du SNC présentant des différences régionales par rapport à l'exposition fœtale ou à l'âge adulte. Des lésions neuronales et une modification de la taille des cellules de l'hippocampe ont été observées, ainsi qu'une modification de l'activité synaptique des systèmes cholinergique, noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique, ayant persisté longtemps après l'exposition [337]. Étant donné que c'est généralement à l'adolescence que la consommation de cigarettes commence, ces observations sont clairement pertinentes au niveau de l'association apparente entre la consommation de tabac et la dysfonction cognitive.

### Sclérose en plaques

Comme nous l'avons vu un peu plus tôt, la fumée de tabac ou l'ingestion de nicotine peut aggraver les signes ou les symptômes de la sclérose en plaques. En outre, plusieurs études cas-témoin et de cohorte montrent que le tabagisme est un facteur de risque pour la sclérose en plaques, avec des odds ratio compris entre 1,4 et 1,9 [337a-337e]. Certaines études ont révélé l'existence d'une relation dose-dépendante [337f]. Le mécanisme n'a pas encore été découvert, mais la nicotine et le goudron ont des propriétés immunotoxiques [337g] et la fumée de tabac augmente également le risque d'arthrite rhumatoïde [337h].

## Traitement de l'addiction à la nicotine

Soixante-dix pour cent des fumeurs déclarent vouloir arrêter de fumer et un tiers essaye d'arrêter tous les ans, mais seuls 20 % cherchent à se faire aider, et moins de 10 % de ceux qui essaient d'arrêter de fumer seuls y parviennent à long terme [338]. Cependant, même avec l'aide d'un thérapeute et la pharmacothérapie existante, le traitement de l'addiction à la nicotine reste insatisfaisant.

En 2003, cinq produits avaient été approuvés par l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA) pour l'arrêt du tabagisme : les gommes, les dispositifs transdermiques, les sprays nasaux et les inhalateur de vapeur, tous les quatre à la nicotine, et le bupropion à libération prolongée. Dans une méta-analyse de 96 études contrôlées contre placebo, le traitement de substitution nicotinique (TSN) était plus efficace que le placebo [338a] bien que certaines études aient montré qu'il n'était efficace que lorsqu'il était associé à une thérapie comportementale [339-342]. Même lorsque l'on montre que le TSN est relativement efficace, il peut cependant difficilement être considéré comme la solution définitive. Dans une étude fréquemment citée, dans laquelle des sujets ont utilisé un dispositif transdermique de 16 h pendant 12 semaines puis ont ensuite diminué progressivement le dosage, seuls 17 % des sujets étaient restés abstinents après 1 an par rapport à 4 % dans le groupe placebo [343]. Le TSN est utilisé par intermittence pour prévenir la tolérance à la nicotine ou les troubles du sommeil. Le traitement à long terme est évité de peur d'entraîner des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires, bien que le risque de complications sont moindre qu'avec le tabagisme [338,344-346]. On peut également dire la même chose concernant l'utilisation des TSN pendant la grossesse [347]. Un essai contrôlé randomisé comparant les quatre produits de substitution nicotinique a trouvé une efficacité similaire à 12 semaines de suivi, mais une observance supérieure pour le dispositif transdermique [348]. Les gommes et les dispositifs transdermiques (patchs) sont actuellement disponibles sans ordonnance médicale.

Un produit sans tabac qui administrerait de la nicotine « propre » au cerveau aussi rapidement qu'une cigarette pourrait s'avérer plus efficace que les gommes ou les patchs. Il est cependant peu probable qu'un tel système puisse être élaboré [348a].

Le bupropion, un antidépresseur ayant une activité dopaminergique et noradrénergique, était également efficace dans des essais randomisés et contrôlés lorsqu'il était associé à une aide psychologique [349-351,351a]. Dans l'une de ces études, le bupropion produisait des taux d'abstinence significativement plus élevés que le placebo ou les TSN, et le bupro-

pion associé au TSN n'était pas plus efficace que le bupropion seul [350]. Dans une autre étude, le bupropion à libération prolongée combiné à une aide psychologique était associé à un taux d'arrêt de 33,2 % à 1 an [351a]. Le bupropion est contre-indiqué chez les patients présentant un risque de crises convulsives. Il atténue la prise pondérale et diminue la dépression associée à l'arrêt du tabagisme. Dans une étude, le bupropion a diminué d'autres symptômes du sevrage [350] ; dans deux autres, ce ne fut pas le cas [349-351].

Deux études contrôlées ont démontré l'efficacité de la nortriptyline, un antidépresseur, dans l'arrêt du tabagisme [352,353].

La mécamylamine, un antagoniste de la nicotine agissant sur le SNC, a diminué l'appétence pour le tabac dans un petit groupe de volontaires mais le taux de tabagisme a augmenté chez les sujets qui n'essayaient pas d'arrêter de fumer [354]. La clonidine et l'alprazolam, une benzodiazépine, ont tous deux diminué l'anxiété et l'irritabilité pendant le sevrage ; la clonidine s'est avérée plus efficace pour diminuer l'appétence [355]. Dans une étude contrôlée, la clonidine a obtenu des taux d'abstinence plus élevés que le diazépam ou le placebo [356]. Dans une autre étude contrôlée, la clonidine était supérieure au placebo mais seulement chez les femmes [357]. Une autre étude contrôlée a trouvé qu'elle n'avait aucune efficacité [358]. Les effets secondaires de la clonidine sont notamment l'hypertension, la tachycardie, les céphalées, la sédation, les troubles de la vision et les étourdissements [359].

La naloxone peut déclencher des symptômes de sevrage nicotinique chez les fumeurs [360] et selon certains rapports, l'administration de naloxone par voie sous-cutanée a diminué le plaisir de la consommation des cigarettes et a aidé des personnes qui essayaient d'arrêter [361]. Une autre étude ne lui a trouvé aucun effet [362]. Deux essais sur la naloxone n'ont pas réussi à identifier un bénéfice significatif [363] (l'héroïne, la méthadone et la buprénorphine augmentent le tabagisme, ce qui est également le cas de l'éthanol, de l'amphétamine, du pentobarbital et de la diminution rapide de l'ingestion de caféine [364]).

Les agents pharmacologiques étudiés chez les animaux et potentiellement utiles dans l'addiction nicotinique chez l'être humain sont le dextrométhorphan (qui bloque le fonctionnement des nAChR $\alpha 3/\beta 4$) [365], la méthyllycaconitine (qui bloque le fonctionnement des nAChR $\alpha 7$) [366], l'anticonvulsivant $\gamma$-vinyl GABA (un inhibiteur de la GABA transaminase, qui atténue la libération de dopamine induite par la nicotine) [367] et l'acétyl-L-carnitine (une polyamine endogène ayant une activité cholinergique) [368]. La lobélie (une herbe possédant de nombreux effets analogues à la nicotine, voir plus bas) semblait offrir un certain bénéfice dans un essai contrôlé contre placebo [369]. D'autres études se sont cependant révélées négatives [370,371]. Chez le rat, un vaccin nicotinique conjugué a diminué les effets comportementaux et cardiovasculaires de la nicotine [372].

Une méta-analyse de 22 études portant sur l'acupuncture pour arrêter de fumer n'a montré aucun bénéfice [373].

L'industrie du tabac dépense chaque année plus de 3 milliards de dollars US pour promouvoir la seule cause de décès pouvant être évité aux États-Unis. Comme nous l'avons vu, la majeure partie des efforts est concentrée sur les enfants [374,375] et de grosses sommes sont utilisées pour imposer les cigarettes américaines sur les marchés étrangers, avec l'aide de menaces de sanctions commerciales du gouvernement américain lorsque les pays résistent [376]. Malgré un élan dans les années quatre-vingt-dix, les efforts gouvernementaux de lutte contre le tabac se sont révélés insignifiants face à l'argent et à l'énergie dépensés dans la lutte contre des substances décrétées illicites. Conformément au Master Settlement Agreement de 1998 (voir plus haut), 246 milliards de dollars US ont été alloués aux États sur une période de 25 ans pour financer une campagne nationale d'éducation publique, et les industriels du tabac ont promis de mettre en place des limites sur la promotion de leurs produits. Au cours des quelques années suivantes, cependant, les dépenses publicitaires des cigarettiers ont considérablement augmenté et continuaient de cibler les enfants [54,55]. De plus, seul un petit nombre d'États a utilisé l'argent de

l'accord comme prévu, c'est-à-dire pour financer la prévention et les programmes d'arrêt du tabagisme [53,69]. En fait, en 2001, seuls 6 % de la somme prévue par le MSA ont été dépensés dans la lutte antitabac [56]. Il existe des programmes de prévention et d'arrêt bien conçus qui sont efficaces ; on estime par exemple qu'entre 1988 et 1997, le programme de Californie (financé par une augmentation des taxes sur les cigarettes et ciblé principalement sur les campagnes antitabac dans les médias) a sauvé plus de 33 000 vies [62,377].

Moins de 20 % des fumeurs américains disent que leur médecin leur a conseillé d'arrêter [53]. Les médecins formés pour conseiller les patients sur l'arrêt du tabac font vraiment la différence [378-380]. La légalité du tabac devrait être une motivation, et non un désavantage, à ce type d'interventions. Alors que les élus succombent aux pressions des lobbys de l'industrie, les médecins devraient garder à l'esprit que le tabac est le seul produit vendu légalement aux États-Unis qui provoque des maladies et des décès lorsqu'il est utilisé comme prévu.

### Lobéline

*Lobelia inflata* (« herbe indienne », « tabac indien », « herbe à vomir », *asthma weed*, *gagroot*, *vomitwort*, *bladderpad*, *eyebright*) pousse dans toute la partie est de l'Amérique du Nord. Ses feuilles séchées étaient fumées pour leurs effets intoxicants par les Amérindiens et les feuilles produites pour être chiquées étaient exportées en Angleterre par les Shakers du New Lebanon. Au xix$^{e}$ siècle, *L. inflata* était utilisée comme émétique, expectorant, antiasthmatique, myorelaxant, diaphorétique, diurétique, stimulant ainsi que pour traiter le surdosage de morphine. Nommée d'après Matthias de Lobel, médecin du roi d'Angleterre James I$^{er}$, *L. inflata* est toujours utilisée comme substitut du tabac [381].

Parmi les nombreux alcaloïdes pharmacologiquement actifs de *L. inflata*, la lobéline a longtemps été considérée comme un agoniste des nAChR mais, bien qu'elle produise plusieurs effets analogues à la nicotine, y compris une diminution de l'anxiété et une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire, la lobéline n'entraîne pas d'autoadministration chez le rat, ne produit pas de préférence de place conditionnée et ne généralise pas à la nicotine dans les études de discrimination des drogues [381,382]. La lobéline agit en fait comme un antagoniste des nAChR, en inhibant la libération de dopamine évoquée par les agonistes nicotiniques et, bien que des concentrations élevées de lobéline libèrent des catécholamines des terminaisons présynaptiques, cet effet est indépendant des nAChR. En dépit de son inefficacité pour traiter l'addiction à la nicotine (voir plus haut), l'action de la lobéline au niveau des transporteurs vésiculaires présynaptiques des monoamines, couplée à son absence de potentiel invasif, suggère une utilisation possible dans le traitement de la dépendance à la méthamphétamine [381] (voir le chapitre 4).

## Références


1. Ravenholt RT. Addiction mortality in the United States 1980: tobacco, alcohol, and other substances. Popul Dev Rev 1984; 10:697.
2. Warner KE. Health and economic implications of a tobacco-free society. JAMA 1987; 258:2080.
3. Nadelman EA. Drug prohibition in the United States: costs, consequences, and alternatives. Science 1989; 245:939.
4. Schelling TC. Addictive drugs: the cigarette experience. Science 1992; 255:430.
5. Thun MJ, Apiella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. JAMA 2000; 284:706-712.
6. Anon. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995–1999. MMWR 2002; 51:300-303.
7. WHO. Tobacco or health, a global status report. Geneva: Switzerland, World Health Organization Publications, 1997.
8. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: DHHS Publication No. (CDC) 88-8406, US Government Printing Office, 1988.
9. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 1988; 319:1318.
10. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 621.

11. Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 193.
12. Clarke PBS, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. Br J Pharmacol 1983; 78:329.
13. Clarke PBS. Nicotine and smoking: a perspective from animal studies. Psychopharmacology 1987; 92:135.
14. Warburton DM. Psychopharmacological aspects of nicotine. In: Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP, eds. Nicotine Psychopharmacology. Molecular, Cellular, and Behavioral Aspects. Oxford: Oxford University Press, 1990; 77.
15. Stolerman IP. Behavioral pharmacology of nicotine in animals. In: Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP, eds. Nicotine Psychopharmacology: Molecular, Cellular, and Behavioral Aspects. Oxford: Oxford University Press, 1990; 278.
16. Bettany JH, Levin ED. Ventral hippocampal α7 nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:467.
17. Lupien JR, Bray GA. Nicotine increases thermogenesis in brown adipose tissue in rats. Pharmacol Biochem Behav 1988; 29:33.
18. Desai RI, Barber DJ, Terry P. Asymmetric generalization between the discriminative stimulus effects of nicotine and cocaine. Behav Pharmacol 1999; 10:647.
19. Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. Psychopharmacology 1995; 117:2.
20. Cox BM, Goldstein A, Nelson WT. Nicotine self-administration in rats. Br J Pharmacol 1984; 83:49.
21. Henningfield JE, Mijasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. J Pharmacol Exp Ther 1985; 234:1.
22. Swedberg MDB, Henningfield JE, Goldberg SR. Nicotine dependency: animal studies. In: Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP, eds. Nicotine Psychopharmacology: Molecular, Cellular, and Behavioral Aspects. Oxford: Oxford University Press, 1990:38.
23. Corrigall WA. Nicotine self-administration in animals as a dependence model. Nicotine Tob Res 1999; 1:11.
24. Caggiula AR, Donny EC, White AR, et al. Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:515.
25. Kenny PJ, Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:531.
26. Malin DH. Nicotine dependence. Studies with a laboratory model. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:551.
27. Dani JA, DeBiasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:439.
28. Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. Trends Neurosci 1999; 22:555.
29. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. J Neurobiol 2002; 53:606.
30. Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. Neuron 2001; 31:349.
31. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, et al. Acetylcholine receptors containing the beta-2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. Nature 1998; 391:173.
32. DiChiara G. Role of dopamine in the behavioral actions of nicotine related to addiction. Eur J Pharmacol 2000; 393:295.
33. Balfour DJ, Wright AE, Benwall ME, Birrell CE. The putative role of extrasynaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. Behav Brain Res 2000; 113:73.
34. Pontieeri FE, Tanda G, Ori F, et al. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. Nature 1996; 382:255.
35. Cheeta S, Tucci S, File SE. Antagonism of the anxiolytic effect of nicotine in the dorsal raphe nucleus by dihydro-beta-erythrodine. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:491-496.
36. Picciotto MR, Corrigall WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. J Neurosci 2002; 22:3338.
37. Zachariou V, Caldarone BJ, Weathers-Lowin A, et al. Nicotine receptor activation decreases sensitivity to cocaine. Neuropsychopharmacology 2001; 24:576.
38. Schoffelmeer ANM, DeVries TJ, Wardeh G, et al. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. J Neurosci 2002; 22:3269.
39. Ji D, Lape R, Dani JA. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. Neuron 2001; 31:131.
40. Panagis G, Hildebrand BE, Svensson TH, et al. Selective c-fos induction and decreased dopamine release in the central nucleus of the amygdala in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. Synapse 2000; 35:15.
41. Gately I. Tobacco: A Cultural History of How an Exotic Plant Seduced Civilization. New York: Grove Press, 2001.

41a. Brecher EM. Licit and Illicit Drugs. Boston: Little, Brown, 1972.

42. Wynder EL, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of 684 proven cases. JAMA 1950; 143:329.

42a. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1993.

43. Ong EK, Glantz SA. Constructing "sound science" and "good epidemiology": tobacco, lawyers, and public relations firms. Am J Public Health 2001; 91:1749.
44. Yach D, Bialous SA. Junking science to promote tobacco. Am J Public Health 2001; 91:1745.
45. Cigarette smoking among adults—United States, 2001 MMWR 2003; 52:953.
45a. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF et al. Actual causes of death in the United States, 2000. JAMA 2004; 291:1238.
46. Pringle P. Cornered: Big Tobacco at the Bar of Justice. New York: Henry Holt, 1998.
47. Kluger R. Ashes to Ashes: America's Hundred Year Cigarette War, the Public Health, and the Unabashed Triumph of Phillip Morris. New York: Alfred A. Knopf, 1996.
48. Day S, Glater JD. Tobacco companies vow to fight $289 billion suit. NY Times, March 19, 2003.
49. Gruber J. The economics of tobacco regulation. Health Affairs 2002; 21:146.
50. O'Connell V. Bans on smoking in prison shrink a coveted market. Wall St Journal, August 27, 2003.
51. Gross CP, Soffer B, Bach PB, et al. State expenditures for tobacco control programs and the tobacco settlement. N Engl J Med 2002; 347:1080.
52. King C, Siegel M. The Master Settlement Agreement with the tobacco industry and cigarette advertising in magazines. N Engl J Med 2001; 345:504.
53. Schroeder SA. Conflicting dispatches from the tobacco wars. N Engl J Med 2002; 347:1106.
54. King C, Siegel M. The Master Settlement Agreement with the tobacco industry and cigarette advertising in magazines. N Engl J Med 2001; 345:504.
55. Chung PJ, Garfield CF, Rathouz PJ, et al. Youth targeting by tobacco manufacturers since the Master Settlement Agreement: the first study to document violations of the youth-targeting ban in magazine ads by the three top U.S. tobacco companies. Health Aff 2002; 21:254.
56. Gross CP, Soffer B, Bach PB, et al. State expenditures for tobacco-control programs and the tobacco settlement. N Engl J Med 2002; 347:1080.
56a. Schroeder SA: Tobacco conrol in wake of the 1998 Master Settlement Agreement. N Engl J Med 2004; 350:293.
57. Kessler D. A question of Intent: A Great American Battle with a Deadly Industry. New York: Public Affairs, 2001.
58. Myers ML. Tobacco, the Food and Drug Administration, and Congress. N Engl J Med 2000; 343:1802.
59. Rigotti NA, Lee JE, Wechsler H. U.S. college students' use of tobacco products: results of a national survey. JAMA 2000; 284:699.
59a. Prevalence of current cigarette smoking among adults and changes in prevalence of current and same day smoking—United States, 1996–2001. MMWR 2003; 52:303.
60. Califano JA. Substance abuse and addiction: the right to know. Am J Public Health 1998; 88:9.
61. Youth tobacco surveillance United States, 1998–1999. MMWR 2000; 49 (Suppl):1.
62. Chassin L, Presson C, Rose J, et al. The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood: demographic predictors of continuity and change. Health Psychol 1996; 15:478.
62a. Tobacco use among middle and high school students—United States 2002. MMWR 2003; 52:1096.
62b. Marwick C. Increasing use of chewing tobacco, especially among younger persons, alarms surgeon general. JAMA 1993; 269:195.
63. Trends in cigarette smoking among high school students—United States, 1991–1999. MMWR 2001; 49:755.
64. Youth tobacco surveillance—United States, 2000. MMWR 2001; 50:1.
65. Trends in cigarette smoking among high school students—United States, 1991.
65a. Ribisl KM, Williams RS, Kim AE. Internet sales of cigarettes to minors. JAMA 2003; 290:1356.
66. Lyman R. In the 80's: Lights! Camera! Cigarettes! NY Times, March 12, 2002.
67. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. N Engl J Med 2000; 343:1772.
68. Siegel M. The effectiveness of state-level tobacco control interventions: a review of program implementation and behavioral outcomes. Annu Rev Public Health 2002; 23:45.
69. Kessler DA, Myers ML. Beyond the tobacco settlement. N Engl J Med 2001; 345:535.
70. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. Drugs 2002; 62 (Suppl Z):1.
70a. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362:847.
71. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, et al. Emerging tobacco hazards in China. 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. BMJ 1998; 317:1411.
72. Yang G, Fan L, Tan J, et al. Smoking in China. Findings of the 1996 National Prevalence Survey. JAMA 1999; 282:1247.
73. Waxman HA. The future of the global tobacco treaty negotiations. N Engl J Med 2002; 346:936.
74. Olson E. U.S. accused of diluting a global pact to limit use of tobacco. NY Times, May 6, 2001.
75. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 1988; 319:1318.
76. Salomon ME. Nicotine and tobacco preparations. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th edition. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1998; 1145.
77. Anon. Bidi use among urban youth—Massachusetts, March–April 1999. MMWR 1999; 48:796.

78. Pomerleau OF, Pomerleau CS. Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a behavioral explanation. Neurosci Behav Rev 1984; 8:503.
79. Tripathi J, Martin B, Aceto M. Nicotine-induced anti-nociception in rats and mice: correlation with nicotine brain levels. J Pharmacol Exp Ther 1982; 221:91.
80. Moss RA, Prue DM. Research on nicotine regulation. Behav Ther 1982; 13:31.
81. Kozlowski LT, Wilkinson A, Skinner W, et al. Comparing tobacco cigarette dependence with other drug dependencies. JAMA 1989; 261:898.
82. Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ. CNS depression in an infant after the ingestion of tobacco: a case report. Vet Hum Toxicol 1988; 30:20.
83. Benowitz NL. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. NIDA Res Monogr 1990; 99:12.
84. Pickworth WB, Fant RV, Butschky MF, et al. Effects of transdermal nicotine delivery on measures of acute nicotine withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 1996; 279:450.
85. Jorenby DE, Hatsukami DK, Smith SS, et al. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. Psychopharmacology 1996; 128:130.
86. Domino EF. Nicotine and tobacco dependence: Normalization or stimulation? Alcohol 2001; 24:83.
87. Hughes JR, Gust SW, Skoog K, et al. Symptoms of tobacco withdrawal. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:52.
88. Mayer SA, Chong JY, Ridgway E, et al. Delirium from nicotine withdrawal in neuro-ICU patients. Neurology 2001; 57:551.
89. Krajnik M, Zylicz Z. Terminal restlessness and nicotine withdrawal. Lancet 1995; 346:1044.
90. Gallagher R. Nicotine withdrawal as an etiologic factor in delirium. J Pain Symp Manage 1998; 16:76.
91. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotineic receptor-mediated effects on appetite and food intake. J Neurobiol 2002; 53:618.
92. Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, et al. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. N Engl J Med 1989; 320:898.
93. Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991; 324:739.
94. Wall MA, Johnson J, Jacob P, Benowitz NL. Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. Am J Public Health 1988; 78:699.
94a. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. Nicotine Tobacco Res 1999; 1:S51.
95. Kandler KS, Thornton LM, Pedersen NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:886.
96. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:982.
97. Tyndale R, Sellers EM. Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. Ther Drug Monitor 2002; 24:163.
98. Tricker AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. Toxicology 2003; 183:151.
99. Berger LR. Cigarette smoking and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1988; 108:638.
100. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Toward the primary prevention of cancer. Science 1991; 254:1131.
101. Smoking and Health. A National Status Report, 2nd edition. Rockville, MD: DHHS, Publication No. (CDC) 87-8396, 1990.
101a. Band PR, Nhu DL, Fang R, et al. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. Lancet 2002; 360:1044.
102. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AL. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113:1006.
103. Herman B, Leyten ACM, van Luuk JH, et al. An evaluation of risk factors for stroke in a Dutch community. Stroke 1982; 13:334.
104. Kroger K, Buss C, Govern M, et al. Risk factors in young patients with peripheral atherosclerosis. Int Angiol 2000; 19:206.
104a. Davanipour Z, Sobel E, Alter M, et al. Stroke/transient ischemic attack in the Lehigh Valley: evaluation of smoking as a risk factor. Ann Neurol 1988; 24:130.
104b. Hammond EC. Smoking in relation to mortality and morbidity: finding in the first 34 months of followup in a prospective study started in 1959. J Natl Cancer Inst 1964; 32:1161.
105. Giroud M, Creisson E, Fayolle H, et al. Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study—the Stroke Registry of Dijon. Neuroepidemiology 1995; 14:20.
106. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on 8 1–2 years of observation. Natl Cancer Inst Monogr 1966; 19:1.
107. Paffenbarger RS, Wing A. Characteristics in youth predisposing to fatal stroke in later years. Lancet 1967; I:753.
108. Kurtzke JF. Epidemiology of Cerebrovascular Disease. New York: Springer-Verlag, 1969.
109. Paffenbarger RS, Williams JL. Chronic disease in former college students. XI. Early precursors of nonfatal stroke. Am J Epidemiol 1971; 94:524.
110. Rogot E. Smoking and General Mortality Among US Veterans, 1954–1969. Bethesda, MD: National Heart and Lung Institute, 1974.
111. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. BMJ 1976; II:1525.

112. Koch A, Reuther R, Boos R, et al. Risikofactoren bei cerebralen Durchblutungesstorungen. Verb Dtsch Ges Inn Med 1977; 83:1977.
113. Abu-Zeid HAH, Choi NW, Maini KK, et al. Relative role of factors associated with cerebral infarction and cerebral hemorrhage: a matched pair case–control study. Stroke 1977; 8:106.
114. Doll R, Gray R, Hafner B, et al. Mortality in relation to smoking: twenty-two years observations on female British doctors. BMJ 1980; I:967.
115. Salonen JT, Puska P, Tuomilehto J, et al. Relation of blood pressure, serum lipids, and smoking to the risk of cerebral stroke: a longitudinal study in Eastern Finland. Stroke 1982; 13:327.
116. Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin 1983; 1:317.
117. Candelise L, Bianchi F, Galligoni F, et al. Italian multicenter study on cerebral ischemic attacks. III. Influence of age and risk factors on cerebral atherosclerosis. Stroke 1984; 15:379.
118. Herrschaft H. Prophylaxe zerbraler Durchblutungsstorungen. Fortschr Neurol Psychiatr 1985; 53:337.
119. Bloch C, Richard JL. Risk factors for atherosclerotic diseases in the Prospective Parisian Study. I. Comparison with foreign studies. Rev Epidemiol Sante Publ 1985; 33:108.
120. Abbott RD, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med 1986; 315:717.
121. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension, and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case–control study. Stroke 1986; 17:831.
122. Bonita R, Scragg R, Stewart A, et al. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. BMJ 1986; 293:6.
123. Molgaard CA, Bartok A, Peddercord KM, et al. The association between cerebrovascular disease and smoking: a case control study. Neuroepidemiology 1986; 5:88.
124. Fogelholm R. Cigarette smoking and subarachnoid hemorrhage: a population-based case–control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:78.
125. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, et al. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case–control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. Neurology 1989; 39:339.
126. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989; 298:789.
127. Donnan GA, Adena MA, O'Malley HM, et al. Smoking as a risk for cerebral ischemia. Lancet 1989; II:643.
128. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. Stroke 1990; 21:223.
129. Love BB, Biller J, Jones MP, et al. Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. Arch Neurol 1990; 47:693.
130. Tuomilehto J, Bonita R, Stewart A, et al. Hypertension, cigarette smoking, and the decline in stroke incidence in Eastern Finland. Stroke 1991; 22:7.
131. Lee TK, Huang ZS, Ng SK, et al. Impact of alcohol consumption and cigarette smoking on stroke among the elderly in Taiwan. Stroke 1995; 26:790.
132. Juvela S, Hillbom M, Numminem H, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1993; 24:639.
133. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. Am J Med 1992; 93:8S.
134. Milandre L, Brosset C, Habib G, et al. Cerebral infarction in patients aged 16 to 35 years. Prospective study of 52 cases. Presse Med 1994; 23:1603.
135. Benson RT, Sacco RL. Stroke prevention: hypertension, diabetes, tobacco, and lipids. Neurol Clin 2000; 18:309.
136. Kissela BM, Saverbeck L. Woo D, et al. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke 2002; 33:1321.
137. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control 1999; 8:156.
138. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, et al. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case–control study in Perth, Western Australia. Stroke 1994; 25:51.
138a. Kurth T, Kase CS, Berger K, et al. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. Stroke 2003; 34:1151.
138b. Kurth T, Kase CS, Berger K, et al: Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in women. Stroke 2003; 34:2792.
139. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. N Engl J Med 1973; 288:871.
140. Frederiksen H, Ravenholt RT. Thromboembolism, oral contraceptives, and cigarettes. Public Health Rep 1970; 85:197.
141. Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, Gentry EM. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. JAMA 1987; 258:1339.
142. Pettiti DB, Wingerd J. Use of oral contraceptives; cigarette smoking, and risk of subarachnoid hemorrhage. Lancet 1978; II:234.
143. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health. London: Pitman, 1974.
144. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. N Engl J Med 1988; 318:937.
145. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. BMJ 1985; 291:97.
146. Pandey MR. Tobacco smoking and hypertension. J Indian Med Assoc 1999; 97:367.
146a. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al: Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults. Stroke 2004; 35:438.

147. Christensen HK, Guasorra AD, Boysen G. Ischemic stroke occurs among younger smokers. Ugeskr Laeger 2001; 163:7057.
148. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 1999; 340:920.
149. Nurminen MM, Jaakkola MS. Mortality from occupational exposure to environmental tobacco smoke in Finland. J Occup Environ Med 2001; 43:687.
150. Iglesias S, Visy JM, Hubert JB, et al. Migraine as a risk factor for ischemic stroke. A case–control study. Stroke 1993; 24:171.
151. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. Stroke 1999; 30:834.
152. Framme C, Spiegel D, Roider J, et al. Central retinal artery occlusion: importance of selective intra-arterial fibrinolysis. Ophthalmologe 2001; 98:725.
153. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. Neurology 1984; 34:847.
154. Ellamushi HE, Grieve JP, Jager HR, et al. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. J Neurosurg 2001; 94:728.
155. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. Stroke 1992; 23:1242.
156. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988; 259:1025.
157. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. JAMA 1995; 274:155.
158. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA 1993; 269:232.
159. Rogers RL, Meyer JS, Judd BW, Mortel KF. Abstention from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. JAMA 1985; 253:2970.
160. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, et al. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. Can J Cardiol 1998; 14:1129.
161. Bell BA, Symon L. Smoking and subarachnoid hemorrhage. BMJ 1979; 1:577.
162. Taha A, Ball KP, Illingworth RD. Smoking and sub-arachnoid hemorrhage. J R Soc Med 1982; 75:332.
163. Hawkins BT, Brown RC, David TP. Smoking and ischemic stroke: A role for nicotine? Trends Pharmacol Sci 2002; 23:8.
164. Haapanen A, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for cigarette smoking. Circulation 1989; 80:10.
165. Bogousslavsky J, Van Melle G, Despland PA, Regli F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in the Lausanne Stroke Registry. Stroke 1990; 21:715.
166. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid atherosclerosis. Stroke 1990; 21:707.
167. Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. Neurosurgery 1990; 27:343.
168. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. Stroke 1987; 18:990.
169. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). Kiln Wochenschr 1988; 66 (Suppl XI):58.
170. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. Arteriosclerosis 1988; 8:788.
171. Lassila R, Seyberth HW, Haapanen A, et al. Vasoactive and atherogenic effects of cigarette smoking: a study of monozygotic twins discordant for smoking. BMJ 1988; 297:955.
172. Tell GS, Howard G, McKinney WM, Toole JF. Cigarette smoking cessation and extracranial carotid atherosclerosis. JAMA 1989; 262:1178.
173. Dempsey RJ, Moore RW. Amount of smoking independently predicts carotid artery atherosclerosis severity. Stroke 1992; 23:693.
174. Dempsey RJ, Moore RW. A causal chain from smoking to stroke. Stroke 1992; 23:A12.
175. Mast H, Thompson JLP, Lin I-F, et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black and white patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke 1998; 29:908.
176. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Arch Intern Med 1994; 154:1372.
177. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 1998; 279:119.
178. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1881.
179. Ingall TJ, Homer D, Baker HL, et al. Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Arch Neurol 1991; 48:687.
180. Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population. Stroke 2003; 34:1628.
181. Maouad J, Fernandez F, Barrillon A, et al. Diffuse or segmental narrowing (spasm) of coronary arte-

ries during smoking demonstrated on angiography. Am J Cardiol 1984; 53:354.
182. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, et al. Coronary vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. N Engl J Med 1994; 330:454.
183. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:529.
184. Zimmerman M, McGreachie J. The effect of nicotine on aortic endothelium: a quantitative ultrastructural study. Atherosclerosis 1987; 63:33.
185. Haustein KO. Health consequences of passive smoking. Wien Med Wochenschr 2000; 150:233.
186. Talloss JH, Booyse FM. Effects of various agents and physical damage on giant cell formation in bovine aortic endothelial cell cultures. Microvasc Res 1978; 16:51.
187. Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y. Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. Stroke 1983; 14:720.
188. Longstreth WT, Swanson PD. Oral contraceptives and stroke. Stroke 1984; 15:747.
189. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and non-smokers: epidemiologic findings. Am Heart J 1986; 111:932.
190. Pardell H, Amario P, Hernandez R. Pathogenesis and epidemiology of arterial hypertension. Drugs 1998; 56 (Suppl 2):1.
191. Isles C, Brown JJ, Cumming AM, et al. Excess smoking in malignant phase hypertension. BMJ 1979; I:579.
192. Mehta MC, Jain AC, Billie M. Combined effects of alcohol and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31:930.
193. Seiss W, Lorenz R, Roth P, Weber PC. Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking, or norepinephrine infusion. Circulation 1982; 66:44.
194. Nadler JL, Velasso JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. Lancet 1983; I:1248.
195. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, et al. The effects of acute smoking on platelet behavior, fibrinolysis, and haemorphology in habitual smokers. Thromb Haemost 1984; 51:6.
196. Renaud S, Blache O, Dumont E, et al. Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. Clin Pharmacol Ther 1984; 36:389.
197. Nair S, Kulkarni S, Camoens HM, et al. Changes in platelet glycoprotein receptors after smoking—a flow cytometric study. Platelets 2001; 12:20.
198. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, et al. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. Thromb Haemost 1998; 79:549.
199. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The effect of cigarette smoking on hemoglobin levels and anemia screening. JAMA 1990; 264:1556.
200. Schwarcz TH, Hagan LA, Endean EO, et al. Thromboembolic complications of polycythemia: polycythemia vera versus smokers' polycythemia. J Vasc Surg 1993; 17:518.
201. Zidovetski R, Chen P, Fisher M, et al. Nicotine increases plasminogen activator inhibitor-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase C-associated pathway. Stroke 1999; 30:651.
202. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, et al. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. Br J Haematol 1997; 97:208.
203. Margaglione M, Capucci G, d'Addedda M, et al. PAI-1 plasma levels in the general population without evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:562.
204. Wang L, Kittaka M, Sun N, et al. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17:136.
205. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. Prev Med 1997; 26:412.
206. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, et al. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1159.
207. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking and of oral and transdermal nicotine on blood pressure, and haematology and coagulation indices. Thromb Haemost 1997; 78:1093.
208. Pierce JR. Stroke following application of a nicotine patch. Ann Pharmacol 1994; 28:402.
209. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. Drug Saf 1998; 18:297.
210. Tang JL, Morris JK, Wald NJ, et al. Mortality in relation to tar yield of cigarettes: a prospective study of four cohorts. BMJ 1995; 311:1530.
210a. Asplund K, Nasic S, Janlert V, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men. A nested case–control study. Stroke 2003; 34:1754.
211. Boyajian RA, Otis SM. Acute effects of smoking on human cerebral blood flow: a transcranial Doppler ultrasonography study. J Neuroimag 2000; 10:204.
212. Domino EF, Minoshima S, Guthrie S, et al. Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. Synapse 2000; 38:313.
213. Koskinen LO, Collin O, Bergh A. Cigarette smoke and hypoxia induce acute changes in testicular and cerebral microcirculation. Ups J Med Sci 2000; 105:215.
214. Uchida S, Kagitani F, Nakayama H, et al. Effect of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changes in the effect during aging and in anesthetized rats. Neurosci Lett 1997; 228:203.

215. Golanov EV, Ruggiero DA, Reis DJ. A brainstem area mediating cerebrovascular and EEG responses to hypoxic excitation of rostral ventrolateral medulla in rat. J Physiol (Lond) 2000; 529:413.
216. Iida M, Iida H, Dohi S, et al. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo. Stroke 1998; 29:1656.
217. Gerzanich V, Zhang F, West GA, et al. Chronic nicotine alters NO signaling of $Ca^{2+}$ channels in cerebral arterioles. Circ Res 2001; 88:359.
218. Zhang W, Edvinsson L, Lee TJ. Mechanism of nicotine-induced relaxation in the porcine basilar artery. J Pharmacol Exp Ther 1998; 284:790.
219. Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, et al. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. Chest 1999; 115:829.
220. Wiederman CJ, Kiechl S, Duzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck study. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1975.
221. Risley P, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, et al. Promoter polymorphism in the endotoxin receptor (CD14) is associated with increased carotid atherosclerosis only in smokers. The Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 2003; 34:600.
222. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. Nat Med 2001; 7:833.
223. Levine SR, Fagan SC, Floberg J, et al. Moyamoya, oral contraceptives, and cigarette use. Ann Neurol 1988; 24:155.
224. Morris DJ, Davis E, Latif SA. Licorice, tobacco chewing, and hypertension. N Engl J Med 1990; 322:849.
225. Johnson JA, Miller JT. Tobacco intolerance in multiple system atrophy. Neurology 1986; 36:986.
226. Spillane JD. The effect of nicotine on spinocerebellar ataxia. BMJ 1955; II:1345.
227. Schmitt J, Seelinger D, Appenzeller O, Orrison W. Nicotine and alcoholic cerebellar degeneration. Neurology 1988; 38 (Suppl 1):205.
228. Emre M, de Decker C. Nicotine and CNS. Neurology 1987; 37:1887.
229. Yoshimura I, Tabe HK, Fukushima Y, Fuyushi T. The aggravating effect of smoking on myoclonus: a case of Ramsey Hunt syndrome. Neurol Med 1988; 28:636.
230. Yokota T, Kagamihara Y, Hayashi H, et al. Nicotine-sensitive paresis. Neurology 1992; 42:382.
231. Domino EF, Von Baumgarten AM. Tobacco cigarette smoking and patellar reflex depression. Clin Pharmacol Ther 1969; 10:72.
232. Sibony PA, Evinger C, Manning KA. Tobacco-induced primary position upbeat nystagmus. Ann Neurol 1987; 21:53.
233. Sibony PA, Evinger C, Manning KA. The effects of tobacco smoking on smooth pursuit eye movements. Ann Neurol 1988; 23:238.
234. Sibony PA, Evinger C, Manning K, Pellegrini JJ. Nicotine and tobacco-induced nystagmus. Ann Neurol 1990; 28:198.
235. Pereira CB, Strupp M, Eggert T, et al. Nicotine-induced nystagmus: three-dimensional analysis and dependence on head position. Neurology 2000; 55:1563.
236. Frye RE, Schwartz BS, Dory RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. JAMA 1990; 263:1233.
237. Leonard S, Adler LE, Benhammou K, et al. Smoking and mental illness. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70:561.
238. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. JAMA 1990; 264:1541.
239. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, et al. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. Lancet 2001; 357:1929.
240. Niaura R, Abrams DB. Stopping smoking: a hazard for people with a history of major depression? Lancet 2001; 357:1900.
241. Kandel DB, Davies M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:255.
242. Glass RM. Blue mood, blackened lungs. Depression and smoking. JAMA 1990; 264:1584.
243. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, et al. Smoking and major depression. A causal analysis. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:36.
244. Breslau N, Kilbey M, Andreski P. Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:31.
245. Bruce ML, Leaf PJ. Psychiatric disorders and 15 month mortality in a community sample of older adults. Am J Public Health 1989; 79:727.
246. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, et al. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. JAMA 2000; 284:2348.
247. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:979.
248. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. N Engl J Med 2000; 342:681.
249. Floto RA, Smith KGC. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. Lancet 2003; 361:1069-1070.
250. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342:1581.
251. Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, et al. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin $B_{12}$. Am J Clin Nutr 1994; 60:559.
252. Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE, et al. The association between cigarette smoking and back pain in adults. Spine 1999; 24:1090.
253. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. Arch Intern Med 2001; 161:983.
254. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. Surv Ophthalmol 1998; 42:535.
255. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. J Emerg Med 2000; 19:51.

256. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:630.
257. Higgins S. Smoking in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14:145.
258. Lindley AA, Becker S, Gray RH, et al. Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown–heel length, head circumference, ponderal index, and brain–body weight ratio. Am J Epidemiol 2000; 152:219.
259. Lindley AA, Gray RH, Herman AA, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and infant ponderal index at birth in the Swedish Medical Birth Register, 1991–1992. Am J Public Health 2000; 90:420.
260. Chan A, Keane RJ, Robinson JS. The contribution of maternal smoking to preterm birth, small for gestational age, and low birthweight among Aboriginal and non-Aboriginal births in South Australia. Med J Aust 2001; 174:389.
261. Eskanazi B, Prehn AW, Christianson RE. Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: the effect on birthweight. Am J Public Health 1995; 85:395.
262. Day N, Cornelius M, Goldschmidt L, et al. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. Neurotoxicol Teratol 1992; 14:407.
263. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 340:333.
264. Hladky K, Yankowitz J, Hansen WF. Placental abruption. Obstet Gynecol Surv 2002; 57:299.
265. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15:290.
266. Pollack H, Lantz PM, Frohna JG. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. Am J Public Health 2000; 90:395.
267. Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prevent Med 1999; 16:208.
268. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. Semin Neonatol 2000; 5:231.
269. Wisborg K, Kesmodel V, Henriksen TB, et al. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. Arch Dis Child 2000; 83:203.
270. Pollack HA. Sudden infant death syndrome, maternal smoking during pregnancy, and the cost-effectiveness of smoking cessation intervention. Am J Public Health 2001; 91:432.
271. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? J Pharmacol Exp Ther 1998; 285:931.
272. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. Early Hum Dev 2000; 57:137.
273. Spinello A, Ometto A, Stronati M, et al. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. J Pediatr 1995; 127:472.
274. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:429.
275. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in utero cocaine-exposed infants. Pediatrics 2000; 106:79.
276. Orelebeke JF, Knol DL, Verhulst FC. Child behavior problems increased by maternal smoking during pregnancy. Arch Environ Health 1999; 54:15.
277. Wasserman RC, Kelleher KJ, Bocian A, et al. Identification of attentional and hyperactivity problems in primary care: a report from pediatric research in office settings and the ambulatory sentinel practice network. Pediatrics 1999; 103. E38.
278. Weissman MM, Warner V, Wickramaratine PJ, et al. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:892.
279. Waksschlag LS, Lahey BB, Loeber R, et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:670.
280. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:721.
281. Milberger S, Biederman, Faraone SV, et al. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. J Clin Child Psychol 1998; 27:352.
282. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:215.
283. Rasanen P, Hakko H, Isohanni M, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of criminal behavior among adult male offspring in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. Am J Psychiatry 1999; 156:857.
284. Weitzman M, Byrd RS, Aligne CA, et al. The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research. Neurotoxicol Teratol 2002; 24:397.
285. Lee M-J. Marijuana and tobacco use in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:65-83.
286. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. JAMA 1990; 266:3174.
287. Cole H. Studying reproductive risks: smoking. JAMA 1986; 255:22.
288. Woods SRU. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. J Am Board Family Pract 2001; 14:330.
289. Drug Information for the Health Care Professional, 15th edition, Vol 1. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, 1995.

290. Leichter J. Decreased birth weight and attainment of postnatal catch-up growth in offspring of rats exposed to cigarette smoking during gestation. Growth Dev Aging 1995; 59:63.
291. Paulson RB, Shanfeld J, Vorhees CV, et al. Behavioral effects of prenatally administered smokeless tobacco on rat offspring. Neurotoxicol Teratol 1993; 15:183.
292. Ajarem JS, Ahmad M. Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. Pharmacol Biochem Behav 1998; 59:313.
293. Resnik R, Brink GW, Wilkes M. Catecholamine mediated reduction in uterine blood flow after nicotine infusion in the pregnant ewe. J Clin Invest 1979; 63:1133.
294. Bureau MA, Monette J, Shapcott D, et al. Carboxyhemoglobin concentration in fetal cord blood and in blood of mothers who smoked during labor. Pediatrics 1982; 69:371.
295. Roy TS, Sabherwal U. Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. Neurotoxicol Teratol 1994; 16:411.
296. Kunhert DB. Drug exposure to the fetus. The effect of smoking. NIDA Res Monogr 1991; 114:1.
297. Perraudin M, Sorin M. Intoxication probable d'un nouveau-né par la nicotine presente dans le lait de sa mère. Ann Pediatr 1978; 25:41.
297a. Louis ED, Luchsinger JA, Tang MX, et al. Parkinsonian signs in older people. Prevalence and associations with smoking and coffee. Neurology 2003; 61:24.
298. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño F, et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 52:276.
299. Hernán MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, et al. Cigarette smoking and incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. Ann Neurol 2001; 50:780.
300. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case–control study. Neurology 2000; 55:1350.
301. Marder K, Logroscino G. The ever-stimulating association of smoking and coffee and Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 52:261.
302. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. Neurology 2002; 58:581.
303. Gorell JM, Rybicki BA, Cole Johnson C, et al. Smoking and Parkinson's disease. A dose–response relationship. Neurology 1999; 52:115.
304. Hernán MA, Checkoway H, O'Brien R, et al. MAO. B intron 13 and COMT codon 158 polymorphisms, cigarette smoking, and the risk of PD. Neurology 2002; 58:1381.
305. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. Nature 1996; 379:733.
306. Court J, Lloyd S, Thomas N, et al. Dopamine and nicotinic receptor binding and the levels of dopamine and homovanillic acid in human brain related to tobacco use. Neuroscience 1998; 87:63.
307. Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Sanchez-Sellero I, et al. Reduction of rat brain levels of the endogenous dopaminergic proneurotoxins 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline by cigarette smoke. Neurosci Lett 2001; 298:187.
308. Checkoway H, Franklin GM, Costa-Mallen P, et al. A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking in Parkinson's disease. Neurology 1998; 50:1458.
309. Quik M, Kulak JM. Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease. Neurotoxicology 2002; 23:581.
310. Janson A, Hedlund P, Fuxe K, et al. Chronic nicotine treatment counteracts dopamine $D_2$, receptor upregulation induced by a partial mesodiencephalic hemitransection in the cat. Brain Res 1994; 655:25.
311. Maggio R, Riva M, Vaglini F, et al. Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. J Neurochem 1998; 71:2439.
312. Prasad C, Ikegami H, Shimizu I, et al. Chronic nicotine intake decelerates aging of nigrostriatal dopaminergic neurons. Life Sci 1994; 54:1169.
313. Tan EK, Chai A, Zhao Y, et al. Mitochondrial complex I polymorphism and cigarette smoking in Parkinson's disease. Neurology 2002; 59:1288.
314. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, et al. Transdermal nicotine in PD. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2001; 57:1032.
315. Hofman A, van Duijn CM. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and smoking. Neurobiol Aging 1990; 11:295.
316. Ferini-Strambi L, Smirne S, Garancini P, et al. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case–control study. Neuroepide-miology 1990; 9:39.
317. Grossberg GT, Nakra R, Woodward V, Russell T. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 1989; 37:822.
318. van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. BMJ 1991; 302:1491.
319. Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL. Risk factors for Alzheimer's disease: a case–control study. Neurology 1987; 37:1630.
320. Joya CJ, Pardo CA, Londono JL. Risk factors in clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case–control study in Colombia (South America). Neurobiol Aging 1990; 11:796.
321. French LR, Schuman LM, Mortimer JA, et al. A case–control study of dementia of the Alzheimer's type. Am J Epidemiol 1985; 121:414.
322. Jones GMM, Reith M, Philpot MP, Sahakian BJ. Smoking and dementia of Alzheimer type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:1383.
323. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case–control study of an Italian population. Neurology 1986; 36:922.

324. Chandra V, Philipose V, Bell PA, et al. Case–control study of late onset "probable Alzheimer's disease." Neurology 1987; 37:1295.
325. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, et al. A case–control study of Alzheimer's disease in Australia. Neurology 1990; 40:1698.
326. Graves AB, White E, Koepsell T, et al. A case–control study of Alzheimer's disease. Ann Neurol 1990; 28:766.
327. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. Am J Epidemiol 1992; 135:347.
328. Elwood PC, Gallacher JE, Hopkinson CA, et al. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. J Epidemiol Commun Health 1999; 53:9.
328a. Hebert LE, Scher PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function: a longitudinal study in a defined community of older persons. Am J Epidemiol 1993; 137:881.
329. Dartigues JF. Tobacco consumption and risk of cognitive impairment. Results of the Paquid study. Neurology 1992; 42 (Suppl 3):142.
330. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case–control studies. Int J Epidemiol 1991; 20:548.
331. Ott A, Slooter AJC, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. Lancet 1998; 351:1840.
332. Merchant C, Tang M-X, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. Neurology 1999; 52:1408.
332a. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al. Smoking and the risk of Alzheimer's disease: gender, dose, and survival modify risks in the Framingham Study. Neurology 2000; 54 (Suppl 3):A396.
332b. Launer LJ, Feskens EJM, Kalmijn S, et al. Smoking, drinking, and thinking. Am J Epidemiol 1996; 143:219.
333. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Age-related brain-atrophy enhanced by smoking: a quantitative study with computed tomography. Tohoku J Exp Med 1987; 153:303.
334. Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Smoking and cognition in the elderly: prospective findings in the EURODEM Studies. Neurology, submitted.
335. Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, et al. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese men. The Honolulu-Asia Aging Study. Am J Epidemiol 1997; 145:507.
336. Au WW, Walker DM, Ward JB, et al. Factors contributing to chromosome damage in lymphocytes of chronic smokers. Mutat Res 1991; 260:137.
336a. Abrous DN, Adriani W, Montaron MF, et al. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. J Neurosci 2002; 22:3656-3662.
337. Slotkin TA. Nicotine and adolescent brain: insights from an animal model. Neurotoxicol Teratol 2002; 24:369.
337a. Villard-Mackintosh L, Vessey MD. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. Contraception 1993; 47:161.
337b. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1296.
337c. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, et al. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case–control study in Montreal, Canada. Int J Epidemiol 1998; 27:845.
337d. Hernán M, Olek M, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol 2001; 154:69.
337e. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. Neurology 2003; 61:1122.
337f. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis. Causes, triggers, and patient autonomy. Neurology 2003; 61:1032.
337g. Kaira R, Singh SP, Savage SM, et al. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T-cells and depletes $IP_3$-sensitive $Ca^{2+}$ stores. J Pharmacol Exp Ther 2000; 293:166.
337h. Silman AJ, newman J, MacGregor A. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis results from a nationwide study of disease discordant twins. Arthritis Rheum 1996; 39:732.
338. Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. N Engl J Med 2002; 346:506.
338a. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 4:CD000146.
339. Tonnesen P, Frye V, Hansen M, et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counselling on the cessation of smoking. N Engl J Med 1988; 318:15.
340. Hughes JR, Gust SW, Keenan RM, et al. Nicotine vs placebo gum in general medical practice. JAMA 1989; 261:1300.
341. Rose J, Levin ED, Behm FM, et al. Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. Clin Pharmacol Ther 1900; 47:323.
342. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. JAMA 1991; 266:3134.
343. Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. A double-blind trial of 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. N Engl J Med 1991; 325:311.
344. Benowitz NL. Pharmacodynamics of nicotine: implications for rational treatment of nicotine addiction. Br J Addict 1991; 86:495.
345. Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. Transdermal nicotine patch for smoking cessation. N Engl J Med 1992; 326:344.

346. Sims TH, Fiore MC. Pharmacotherapy for treating tobacco dependence: what is the ideal duration of therapy? CNS Drugs 2002; 16:653.
347. Peters MJ, Morgan LC. The pharmacotherapy of smoking cessation. Med J Aust 2002; 176:486.
348. Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. Arch Intern Med 1999; 159:2033.
348a. Gray N, Boyle P. The future of the nicotine addiction market. Lancet 2003; 362:845.
349. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1977; 337:1195.
350. Jorenby DE, Leisehow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340:685.
351. Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, et al. Sustained-release buproprion for smoking cessation in African Americans. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:468.
351a. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting. A randomized trial. Arch Intern Med 2003; 163:2337.
352. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. Arch Intern Med 1998; 158:2035.
353. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, et al. Nortriptyline and cognitive behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:683.
354. Tennant FS, Tarver AL, Rawson RA. Clinical evaluation of mecamylamine for withdrawal from nicotine dependence. In: Harris LS, ed. Problems of Drug Dependence, 1983. Washington, DC: NIDA Research Monograph 49. DHHS, 1984:239.
355. Glassman AH, Jackson WK, Walsh WK, et al. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. Science 1984; 226:864.
356. Wei H, Young D. Effect of clonidine on cigarette cessation and in the alleviation of withdrawal symptoms. Br J Addict 1988; 83:1221.
357. Glassman AH, Sterner F, Walsh BT, et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind randomized trial. JAMA 1988; 259:2863.
358. Franks R, Harp J, Bell B. Randomized controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. JAMA 1989; 262:3011.
359. Ornish KA, Ziscook S, McAdams LA. Effects of transferman clonidine treatment on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. Arch Intern Med 1988; 148:2027.
360. Krishnan-Sarin S, Ropsen MI, O'Malley SS. Naloxone challenge in smokers. Preliminary evidence of an opioid component in nicotine dependence. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:663.
361. Karras A, Kane J. Naloxone reduces cigarette smoking. Life Sci 1980; 27:1541.
362. Nemmeth-Coslett R, Griffiths RR. Naloxone does not affect cigarette smoking. Psychopharmacology 1986; 89:261.
363. David S, Lancaster T, Stead LF. Opioid antagonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; 3:CD003086.
364. Mello NK, Lukas SE, Mendelson JH. Buprenorphine effects on cigarette smoking. Psychopharmacology 1985; 86:417.
365. Hernandez SC, Bertolino M, Xiao Y, et al. Dextromethorphan and its metabolite dextrorphan block $\alpha 3/\beta 4$ neuronal nicotinic receptors. J Pharmacol Exp Ther 2000; 293:962.
366. Panagis G, Kastellakis A, Spyraki C, et al. Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotineic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. Psychophar-macology 2000; 149:388.
367. Dewey SL, Brodie JD, Gerasinov M, et al. A pharmacologic strategy in the treatment of nicotine addiction. Synapse 1999; 31:76.
368. Persico AM, Malin DH, Wilson OB, et al. Acetyl-l-carnitine stereospecifically attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat and facilitates smoking cessation in an open one-year follow-up trial. Soc Neurosci Abstr 1995; 21:722.
369. Schneider FH, Olsson TA. Clinical experience with lobeline as a smoking cessation agent. Med Chem Res 1996; 6:562.
370. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation. The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, Update Software, 2001.
371. Glover ED, Schneider FH, Mione PJ. A smoking cessation trial with lobeline sulfate: a pilot study. Am J Health Behav 1998; 22:62.
372. Pentel RR, Malin DH, Ennifar S, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. Pharmacol Biochem Behav 2000; 65:191.
373. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2:CD000009.
374. DiFranza JR, Richards JW, Paulman PM, et al. RJR Nabisco's cartoon camel promotes Camel cigarettes to children. JAMA 1991; 266:3149.
375. Centers for Disease Control. Comparison of the cigarette brand preferences of adult and teen-aged smokers—United States, 1989, and 10 US communities, 1988 and 1990. MMWR 1992; 41:169.
376. Vateesatokit P. The latest victim of tobacco trade sanctions. JAMA 1990; 264:1522.
377. Siegel M. The effectiveness of state-level tobacco control interventions: a review of program implementation and behavioral outcomes. Annu Rev Public Health 2002; 23:45.
378. Cummings SR, Coates TJ, Richard RJ, et al. Training physicians in counseling about smoking cessation. A randomized trial of the "Quit for Life" Program. Ann Intern Med 1989; 110:640.

379. Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, et al. Encouraging primary care physicians to help smokers quit. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1989; 110:648.
380. Manley M, Epps RP, Husten C, et al. Clinical interventions in tobacco control. A National Cancer Institute training program for physicians. JAMA 1991; 266:3172.
381. Dwoskin LP, Crooks PA. A novel mechanism of action and potential use of lobeline as a treatment for psychostimulant abuse. Biochem Pharmacol 2002; 63:89.
382. Harrod SB, Phillips SB, Green TA, et al. α-lobeline attenuates methamphetamine self-administration, but does not serve as a reinforcer in rats. Soc Neurosci Abstr 2000; 26:789.

# Table des matières


**1. Questions et définitions** ..... 1
Qu'entendons-nous par *dépendance*, *addiction* et *abus ?* ..... 1
Qu'est-ce que la *tolérance* et quel est son lien avec la dépendance physique et l'addiction ? ..... 3
Quelle est la signification de la sensibilisation ? ..... 6
Quelles sont les bases neurobiologiques de l'addiction ? ..... 7
Combien d'Américains font-ils usage ou abusent-ils des drogues ? ..... 7
La *personnalité addictive* est-elle une réalité ? ..... 11
Comment détecter les drogues dans les fluides corporels et les tissus ? ..... 15
Qu'en est-il du traitement ? ..... 16
Qu'en est-il de la prévention ? ..... 17
Qu'en est-il de la *légalisation* ? ..... 18
Références ..... 18

**2. La neurobiologie de l'addiction** ..... 23
Rôle de la sensibilisation ..... 23
Modèles animaux ..... 24
Neuroanatomie de la récompense ..... 26
Circuit de récompense ..... 26
Structures composant le circuit de récompense ..... 27
Aire tegmentale ventrale ..... 27
Noyau accumbens ..... 27
Cortex préfrontal médial ..... 30
Pallidum ventral ..... 30
Striatum dorsal ..... 30
Amygdale ..... 31
Hypothalamus ..... 31
Hippocampe ..... 31
Noyau tegmental pédonculopontin ..... 32
Habenula et faisceau rétroflexe ..... 32
Autres zones ..... 32
Circuit de la récompense et mémoire ..... 32
Systèmes de neurotransmetteurs et récompense ..... 33


*Aspects neurologiques de l'addiction*
© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Neurotransmetteurs et neuromodulateurs ..... 33
Dopamine ..... 33
Sérotonine ..... 34
Glutamate ..... 34
Acide γ-aminobutyrique ..... 35
Acétylcholine ..... 36
Opioïdes ..... 36
Glucocorticoïdes ..... 36
Mécanismes moléculaires ..... 36
Récepteurs et signalisation intracellulaire ..... 37
Récepteurs dopaminergiques, protéines G et AMPc ..... 37
DARPP-32 ..... 38
CART ..... 38
Adaptations, sevrage et sensibilisation ..... 38
Adaptations aux neurotransmetteurs ..... 38
Adaptations aux protéines G et à l'AMPc ..... 39
CREB et IEG ..... 40
Adaptations structurelles ..... 41
Gènes de la drosophile ..... 41
Protéines G, GRK et tolérance ..... 41
Autres aspects neurophysiologiques du sevrage ..... 42
Addiction et génome ..... 42
Références ..... 44

**3. Les opioïdes** ..... 53
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 53
Récepteurs opioïdes et endorphines ..... 53
Répartition et fonctionnement des récepteurs et leurs sous-types ..... 56
Opioïdes et contrôle de la douleur ..... 59
Renforcement et dépendance ..... 59
Interactions avec d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs ..... 61
Opioïdes et signalisation intracellulaire ..... 63
Génétique ..... 64
Contexte historique et épidémiologie ..... 64
Préparations ..... 68
Effets aigus ..... 69
Effets produits aux doses prévues ..... 69
Surdosage ..... 71
Dépendance et sevrage ..... 72
Abstinence aiguë et continue ..... 72
Traitement du sevrage ..... 74
Sevrage du nouveau-né et effets sur le fœtus ..... 75
Complications médicales et neurologiques ..... 77
Violence, surdosage et mort subite ..... 77
Lésions diverses des organes ..... 78
Infection ..... 79
Hépatite ..... 79
Bactéries, mycoses, paludisme ..... 79

Complications des infections dans le système nerveux ..... 80
Tétanos ..... 81
Botulisme ..... 81
Immunodépression et infection ..... 82
Infection par le VIH et sida ..... 82
HTLV-1 et HTLV-2 ..... 85
Accident vasculaire cérébral ..... 85
Observations ..... 85
Mécanismes de l'accident vasculaire cérébral ..... 86
Myélopathie induite par l'héroïne ..... 87
Lésions nerveuses périphériques ..... 88
Myopathie ..... 88
Amblyopie induite par la quinine ..... 89
Saturnisme ..... 89
Empoisonnement à la chloroquine ..... 89
Encéphalopathie spongiforme ..... 89
MPTP et parkinsonisme ..... 90
Crises convulsives ..... 91
Syndrome de Gilles de la Tourette ..... 91
Effets sur la cognition ..... 91
Autres agents ..... 92
Pentazocine ..... 92
Butorphanol ..... 93
Péthidine ..... 93
Propoxyphène ..... 93
Hydromorphone ..... 94
Codéine ..... 94
Oxycodone ..... 94
Hydrocodone ..... 95
Méthadone ..... 95
Opioïdes antidiarrhéiques ..... 96
Fentanyl ..... 96
Lefétamine ..... 96
Opium ..... 96
Dextrométhorphane ..... 97
Tramadol ..... 97
Traitement à long terme ..... 97
Thérapie démédicalisée, psychothérapie et autres approches ..... 97
Traitement par les antagonistes des opioïdes ..... 98
Thérapie de maintenance par la méthadone ..... 99
LAAM ..... 102
Buprénorphine ..... 103
Thérapie de maintenance par l'héroïne ..... 104
Traitements potentiels ..... 105
Références ..... 105

**4. Amphétamine et autres psychostimulants** ..... 129
Pharmacologie et études sur les animaux ..... 129
Effets aigus et autoadministration ..... 129
Mécanismes pharmacologiques ..... 131
Tolérance et sensibilisation ..... 132
Neurotoxicité ..... 133
Contexte historique et épidémiologie ..... 133
Effets aigus ..... 136
Signes et symptômes inauguraux ..... 136
Tolérance et sensibilisation ..... 136
Liens avec la schizophrénie ..... 137
Surdosage ..... 137
Dépendance et sevrage ..... 138
Complications médicales et neurologiques ..... 139
Toxicité systémique ..... 139
Accident vasculaire cérébral ..... 139
Vasculopathie systémique ..... 141
Troubles moteurs ..... 141
Saturnisme ..... 141
Neurotoxicité chronique ..... 141
Aspects obstétriques et pédiatriques ..... 141
Autres agents ..... 142
Phénylpropanolamine ..... 142
Éphédrine et pseudoéphédrine ..... 144
Pilules de régime ..... 145
Méthylphénidate, pémoline ..... 146
Bronchodilatateurs et sprays nasaux ..... 147
Khat, methcathinone ..... 147
MDA, MDMA, MDEA ..... 148
Drogues dérivées de la pipérazine ..... 152
Modafinil ..... 152
Inhibiteurs de la monoamine oxydase ..... 152
Amitriptyline, nomifensine ..... 152
Yohimbine ..... 153
Ginseng ..... 153
Bétel ..... 153
Kratom ..... 153
Autres préparations médicinales ..... 153
Caféine ..... 153
Références ..... 157

**5. Cocaïne** ..... 171
Pharmacologie et étude sur les animaux ..... 171
Effets aigus et autoadministration ..... 171
Effets sur les systèmes de neurotransmission et de transduction des signaux ..... 172
Dopamine et cocaïne ..... 172
Glutamate et cocaïne ..... 175

Opiacés et cocaïne ..... 176
Sérotonine et cocaïne ..... 177
GABA et cocaïne ..... 177
Cocaïne et acétylcholine ..... 178
Cocaïne et noradrénaline ..... 178
Cocaïne et cannabinoïdes ..... 178
Cocaïne et DARPP-32 ..... 178
Cocaïne et CART ..... 179
Cocaïne et facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales ..... 179
Cocaïne et glucocorticoïdes ..... 179
Cocaïne et protéines structurelles ..... 179
Cocaïne et oxyde nitrique ..... 179
Pharmacocinétique ..... 179
Contexte historique et épidémiologie ..... 180
Préparations et méthodes d'utilisation ..... 184
Effets aigus ..... 185
Intoxication intentionnelle ..... 185
Surdosage aigu ..... 186
Céphalées ..... 186
Modification comportementale et psychose ..... 187
Crises convulsives ..... 187
Mouvements anormaux ..... 188
Rhabdomyolyse ..... 189
Décès ..... 189
Traitement du surdosage ..... 190
Dépendance et sevrage ..... 192
Substituts de la cocaïne ..... 194
Autres complications médicales et neurologiques ..... 194
Effets cardiovasculaires ..... 196
Cœur ..... 196
Circulation systémique ..... 197
Accident vasculaire cérébral ..... 197
*Rapports de cas* ..... 197
*Pathophysiologie des accidents vasculaires cérébraux* ..... 203
Effets cognitifs ..... 204
Aspects obstétriques et pédiatriques ..... 206
Traitement à long terme ..... 213
Limites des analogies ..... 213
Facteurs confondants environnementaux ..... 213
Pharmacothérapies ..... 215
Agonistes dopaminergiques directs ou indirects ..... 215
Antagonistes et agonistes partiels de la dopamine ..... 216
Agonistes de la sérotonine ..... 216
Antagonistes de la sérotonine ..... 217
Agonistes opiacés ..... 217
Agents anticonvulsivants et GABAergiques ..... 217
Drogues influant sur la neurotransmission glutamatergique ..... 218

Agents influant sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine..... 218
Disulfiram ..... 218
Cannabinoïdes..... 219
Ibogaïne..... 219
Ligands des récepteurs ζ..... 219
Inhibiteurs des canaux calciques ..... 219
Immunothérapie ..... 219
Acupuncture..... 220
Traitement des maladies coexistantes ..... 220
Psychothérapie ..... 220
Références..... 221

6▪ **Barbituriques et autres hypnotiques et sédatifs**..... 245
Pharmacologie et **études chez l'animal** ..... 245
Le GABA et ses récepteurs..... 245
Pharmacologie des barbituriques ..... 246
Pharmacologie des benzodiazépines..... 246
Barbituriques..... 249
Contexte historique et épidémiologie..... 249
Effets aigus ..... 250
Dépendance et sevrage ..... 251
Autres complications médicales et neurologiques..... 252
Accident vasculaire cérébral..... 252
Troubles cognitifs..... 253
Effets sur le fœtus ..... 253
Induction enzymatique et interactions médicamenteuses..... 253
Benzodiazépines..... 253
Contexte historique et épidémiologie..... 253
Effets aigus ..... 256
Dépendance et sevrage ..... 257
Autres complications médicales et neurologiques..... 258
Réactions paradoxales et amnésie ..... 258
Dystonie..... 259
Infection ..... 259
Effets sur la cognition..... 259
Effets sur le fœtus ..... 259
Sédatifs-hypnotiques non barbituriques et non benzodiazépiniques ..... 259
Méthaqualone..... 260
Glutéthimide ..... 260
Méthyprylone..... 260
Éthchlorvynol ..... 261
Méprobamate ..... 261
Paraldéhyde..... 261
Hydrate de chloral..... 261
Bromures ..... 261
Antihistaminiques ..... 262
Buspirone..... 262
Zolpidem..... 262

2,3-benzodiazépines ..... 263
Valériane ..... 263
Acide γ-hydroxybutyrique, γ-butyrolactone, 1,4-butanediol ..... 263
Références ..... 265

7▪ **Cannabis** ..... 273
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 274
Effets aigus chez l'animal ..... 274
Pharmacologie des cannabinoïdes ..... 275
Récepteurs et ligands ..... 275
Rôle fonctionnel des endocannabinoïdes ..... 276
Renforcement, tolérance et dépendance ..... 278
Contexte historique et épidémiologie ..... 279
Effets aigus ..... 282
Effets prévus et modifications physiologiques ..... 282
Effets de doses plus élevées, réactions indésirables ..... 284
Métabolisme et élimination ..... 285
Huile de graines de chanvre ..... 285
Tolérance ..... 285
Génétique ..... 286
Dépendance et sevrage ..... 286
Le cannabis et les autres drogues ..... 286
Complications médicales et neurologiques ..... 287
Cognition ..... 287
Maladies psychiatriques ..... 290
Voies respiratoires ..... 290
Allergie, cirrhose, maladie vasculaire périphérique ..... 291
Immunosuppression ..... 291
Effets endocriniens ..... 291
Effets cardiovasculaires ..... 292
Accidents vasculaires cérébraux ..... 292
Traumas ..... 293
Crises convulsives ..... 293
Coups de chaleur ..... 293
Nerfs crâniens et périphériques ..... 293
Consommation de cannabis par voie parentérale ..... 293
Aspects obstétriques et pédiatriques ..... 293
Utilisations thérapeutiques ..... 295
Contexte historique ..... 295
Contrôle de la douleur ..... 296
Anorexie, nausées et vomissements ..... 297
Asthme ..... 297
Glaucome ..... 297
Sclérose en plaques ..... 297
Épilepsie ..... 298
Dyskinésies ..... 299
Migraine ..... 300
Neuroprotection ..... 300

Immunosuppression/anti-inflammation ..... 300
Traitement de l'abus d'autres drogues ..... 300
Traitement à long terme ..... 300
Références ..... 301

8▪ **Les hallucinogènes** ..... 315
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 315
Contexte historique et épidémiologie ..... 317
Effets aigus ..... 321
Effets recherchés ..... 321
Effets indésirables ..... 322
Complications médicales et neurologiques ..... 323
Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes ..... 323
Accident vasculaire cérébral ..... 323
Changements cognitifs ou comportementaux ..... 323
Hépatite ..... 324
Effets sur les chromosomes ..... 324
Lymphome ..... 324
Fibrose rétropéritonéale ..... 324
Autres agents hallucinogènes ..... 324
Mescaline ..... 324
Psilocybine, psilocine ..... 325
Comparaison du LSD, de la mescaline et de la psilocybine ..... 325
Amanita muscaria ..... 326
Hallucinogènes de synthèse ..... 326
Gloire du matin ..... 326
Noix de muscade ..... 326
Kava ..... 327
Ibogaïne ..... 327
Salvinorine A ..... 327
Infusions ..... 328
Autres plantes hallucinogènes ..... 328
Crapauds ..... 328
Références ..... 328

9▪ **Substances volatiles** ..... 335
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 335
Contexte historique et épidémiologie ..... 337
Effets aigus ..... 340
Complications médicales et neurologiques ..... 341
Lésions organiques touchant l'organisme entier ..... 341
Troubles neuropsychiatriques ..... 342
Toluène ..... 342
Toluène plus chlorure de méthylène ..... 343
Tétrachlorure de carbone ..... 343
Essence ..... 343
*n*-hexane ..... 344
Trichloroéthylène ..... 344

Nitrites ..... 345
Protoxyde d'azote ..... 345
Halothane, chloroforme ..... 346
Boules antimites ..... 346
Salbutamol ..... 347
Effets sur la grossesse ..... 347
Traitement à long terme ..... 348
Références ..... 348

**10. Phencyclidine** ..... 357
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 357
Effets aigus ..... 357
Systèmes de neurotransmetteurs ..... 358
Renforcement, tolérance, dépendance ..... 360
Propriétés antiépileptiques ..... 360
Propriétés neuroprotectrices ..... 360
Propriétés analgésiques ..... 361
Lésions neuronales ..... 361
Ligands endogènes ..... 361
Contexte historique et épidémiologie ..... 361
Phencyclidine et analogues ..... 361
Kétamine ..... 362
Dextrométhorphane ..... 363
Modes d'utilisation ..... 363
Effets aigus ..... 363
Phencyclidine ..... 363
Kétamine ..... 363
Surdosage ..... 364
Traitement du surdosage ..... 365
Tolérance et sevrage ..... 366
Phencyclidine et schizophrénie ..... 366
Hypertension et accident vasculaire cérébral ..... 368
Immunosuppression ..... 369
Effets sur la grossesse ..... 369
Références ..... 369

**11. Anticholinergiques** ..... 375
Pharmacologie ..... 375
Contexte historique et épidémiologie ..... 376
Effets aigus et traitement ..... 378
Effets à long terme ..... 380
Références ..... 381

**12. Éthanol** ..... 385
Histoire et épidémiologie ..... 385
Métabolisme de l'éthanol ..... 390
Neurobiologie de l'éthanol ..... 391
Récepteurs au glutamate ..... 392

Acide γ-aminobutyrique (GABA) et récepteurs de la glycine ..... 394
Récepteurs de la sérotonine (5-HT) ..... 395
Canaux calciques voltage-dépendants ..... 395
Canaux potassiques calcium-dépendants et canaux potassiques voltage-dépendants ..... 395
Dopamine ..... 396
Opiacés ..... 396
Acétylcholine (ACh) ..... 396
Récepteurs et transporteurs de l'adénosine ..... 397
Récepteurs (P2X) de l'ATP ..... 397
Neuropeptide Y ..... 397
Aspects génétiques ..... 397
Origine ethnique, ADH et ALDH ..... 397
Sous-types cliniques héréditaires ..... 398
Études chez l'animal ..... 399
Marqueurs génétiques chez l'être humain ..... 400
Récepteurs dopaminergiques $D_2$ et allèle A1 ..... 401
Autres récepteurs et QTL ..... 403
Intoxication à l'éthanol ..... 403
Signes et symptômes ..... 403
Traitement de l'intoxication ..... 405
Interactions avec les autres substances ..... 406
Sevrage de l'éthanol ..... 408
Signes et symptômes ..... 408
La « gueule de bois » et la dépendance physique ..... 408
Tremblements ..... 408
Hallucinose ..... 409
Parkinsonisme, chorée, myoclonie et panique ..... 409
Crises convulsives ..... 410
Delirium tremens ..... 411
Pathophysiologie du sevrage de l'éthanol ..... 413
Traitement du sevrage de l'éthanol ..... 413
Principes du traitement ..... 413
Symptômes précoces ou légers ..... 415
Crises convulsives ..... 416
Minéraux et vitamines ..... 417
Delirium tremens ..... 417
Effets indirects de l'éthanol : sur l'alimentation ..... 418
Syndrome de Wernicke-Korsakoff ..... 418
Historique et définition ..... 418
Syndrome de Wernicke ..... 418
Syndrome de Korsakoff ..... 420
Anatomopathologie du syndrome de Wernicke-Korsakoff ..... 420
Corrélation clinique et anatomopathologique ..... 421
Thiamine et syndrome de Wernicke-Korsakoff ..... 422
Déroulement de la maladie et traitement ..... 424

Dégénérescence cérébelleuse alcoolique ..... 424
Définition et tableau clinique ..... 424
Pathologie et pathogenèse ..... 425
Polyneuropathie alcoolique ..... 425
Définition et tableau clinique ..... 425
Pathologie et pathogenèse ..... 427
Amblyopie ..... 427
Pellagre ..... 428
Anémie due à des carences nutritionnelles ..... 428
Effets indirects de l'éthanol : non nutritionnels ..... 428
Encéphalopathie hépatique ..... 428
Mécanismes des lésions hépatiques ..... 429
Signes et symptômes ..... 430
Anomalies de laboratoire ..... 431
Pathologie et pathogenèse ..... 432
*Hypothèse de l'ammoniaque* ..... 432
*Hypothèse des faux neurotransmetteurs* ..... 433
*Hypothèse des ligands des récepteurs aux benzodiazépines et au GABA* ..... 433
*Hypothèse du manganèse* ..... 434
Traitement de l'encéphalopathie hépatique ..... 434
Encéphalopathie hépatique chronique ..... 437
Hypoglycémie ..... 437
Autres effets endocrinologiques ..... 439
Température ..... 439
Troubles du sommeil ..... 439
Acidocétose alcoolique ..... 440
Perturbations électrolytiques ..... 440
Infection ..... 441
Effets pulmonaires ..... 441
Effets gastro-intestinaux ..... 441
Cancer ..... 441
Trauma ..... 442
Paralysies à la pression des nerfs périphériques ..... 442
Myélinolyse centropontine ..... 442
Effets de l'éthanol de cause incertaine ..... 443
Myopathie ..... 443
Cardiomyopathie ..... 444
Maladie de Marchiafava-Bignami ..... 445
Myélopathie alcoolique ..... 446
Troubles du contrôle moteur ..... 446
Coronaropathie ..... 446
Accident vasculaire cérébral ..... 446
Épidémiologie ..... 446
Mécanismes de la protection et des risques ..... 450
« Caféinol » ..... 452

Démence alcoolique ... 452
Contexte historique ... 452
Études chez l'animal ... 453
Observations chez l'être humain ... 454
Rôle du glutamate ... 456
Associations avec la dose et neuroprotection ... 456
Syndrome alcoolique fœtal ... 457
Observations chez l'être humain ... 457
Études chez l'animal ... 460
Mécanismes ... 461
Étendue du problème ... 464
Substituts de l'éthanol ... 465
Méthanol ... 465
Éthylène glycol ... 466
Isopropanol ... 467
Absinthe ... 467
Traitement de l'alcoolisme chronique ... 468
Poser le diagnostic ... 467
Hétérogénicité des patients et des thérapies ... 468
Tranquillisants et autres agents GABAergiques ... 469
Inhibiteurs de l'aldéhyde déshydrogénase ... 470
*Disulfirame* ... 470
*Carbasalate calcique* ... 471
Lithium et carbamazépine ... 471
Agents sélectifs de la sérotonine ... 472
*Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine* ... 472
*Agonistes partiels 5-HT$_1$* ... 473
*Antagonistes 5-HT$_2$* ... 473
*Antagonistes 5-HT$_3$* ... 473
Agents sélectifs de la dopamine ... 473
Agents spécifiques des opioïdes ... 473
*Antagonistes des récepteurs* μ ... 473
*Antagonistes du récepteur* δ ... 475
Antagonistes du NMDA ... 475
*Acamprosate* ... 475
*Autres antagonistes des récepteurs au NMDA* ... 475
Acide γ-hydroxybutyrique ... 476
Antagonistes des canaux calciques ... 476
Kudzu ... 476
Neuropeptide Y ... 476
Antagonistes des récepteurs cannabinoïdergiques ... 476
LSD ... 476
Thérapie combinée ... 477
Alcooliques anonymes ... 477
Acupuncture ... 477
Conclusion ... 477
Références ... 478

**13 ▪ Tabac** ..... 519
Pharmacologie et études chez l'animal ..... 519
Effets chez l'animal ..... 519
Récepteurs de la nicotine et de l'acétylcholine et autres neurotransmetteurs/neuromodulateurs ..... 520
Contexte historique et épidémiologie ..... 522
Origines ..... 522
Histoire récente ..... 523
Tendances actuelles ..... 524
Préparations et effets aigus ..... 525
Produits ..... 525
Effets aigus ..... 526
Dépendance et sevrage ..... 527
Pharmacocinétique et métabolisme ..... 527
Génétique ..... 527
Complications médicales et neurologiques ..... 528
Cancer, maladie pulmonaire obstructive chronique et immunosuppression ..... 528
Maladie vasculaire et accident vasculaire cérébral ..... 528
Épidémiologie ..... 528
Physiopathologie ..... 529
Autres troubles neurologiques ..... 531
Troubles psychiatriques ..... 531
Autres complications médicales ..... 532
Effets sur la grossesse ..... 532
Maladie de Parkinson ..... 534
Déclin cognitif et maladie d'Alzheimer ..... 535
Sclérose en plaques ..... 536
Traitement de l'addiction à la nicotine ..... 536
Lobéline ..... 538
Références ..... 538