



HAL
open science

Efficacité des traitements pharmacologiques sur les symptômes dépressifs des usagers de cocaïne : revue systématique de la littérature

Clément Carboni

► **To cite this version:**

Clément Carboni. Efficacité des traitements pharmacologiques sur les symptômes dépressifs des usagers de cocaïne : revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03373648

HAL Id: dumas-03373648

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03373648v1>

Submitted on 11 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

CARBONI Clément Reza

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021

EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
SUR LES SYMPTOMES DÉPRESSIFS DES USAGERS DE COCAINE :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTERATURE

Directeur de thèse :

Monsieur CABE Julien, Docteur, service SATIS (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-Montpied),
CHU Clermont Ferrand

Président du jury :

Monsieur, BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur, LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame TISSIER Emilie, Docteur, service SATIS (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-
Montpied), CHU Clermont Ferrand et Centre Hospitalier Etienne Clémentel

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

CARBONI Clément Reza

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021

EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
SUR LES SYMPTOMES DÉPRESSIFS DES USAGERS DE COCAINE :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directeur de thèse :

Monsieur CABE Julien, Docteur, service SATIS (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-Montpied),
CHU Clermont Ferrand

Président du jury :

Monsieur, BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur, LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame TISSIER Emilie, Docteur, service SATIS (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-
Montpied), CHU Clermont Ferrand et Centre Hospitalier Etienne Clémentel



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

**DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOU Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication Pharmacologie Médicale
M. LIBERT Frédéric	Pédiatrie
Mle COSTE Karen	Hygiène Hospitalière
Mle AUMERAN Claire	Radiologie et Imagerie Médicale
Mme CASSAGNES Lucie	Hématologie
M. LEBRETON Aurélien	Gastroentérologie
M. BUISSON Anthony	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BOUVIER Damien	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. MAQDASY Salwan	Parasitologie - Mycologie
Mme NOURRISSON Céline	
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES
--

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

Remerciements

A notre Président du Jury

Monsieur le Professeur BROUSSE Georges

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous suis reconnaissant pour votre accompagnement, vos conseils et votre
disponibilité.

Vous avez toute ma gratitude pour m'avoir fait découvrir cette discipline qu'est
l'addictologie, sa richesse et son lien étroit avec la psychiatrie.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur CABÉ Julien

Merci infiniment pour m'avoir accompagné durant ce travail.

Pour ton temps, ta patience, la recherche et l'énergie que tu déploies dans la transmission de tes connaissances.

Je suis heureux d'avoir pu exercer un moment à tes côtés et poursuivi ce temps de collaboration par cette thèse.

J'espère que nous aurons l'occasion de continuer à échanger ensemble, sur le plan professionnel ou de façon plus informelle.

Sois assuré, non seulement de mon plus grand respect mais également de ma sympathie la plus sincère.

Aux membres de notre jury :

Monsieur le Professeur LLORCA Pierre-Michel

Pour votre disponibilité et l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger au sein
de ce jury.

Pour l'expertise et l'excellence que vous apportez, au CHU Gabriel Montpied et pour
la spécialité psychiatrique en général.

Veillez trouver ici un témoignage de mon estime.

Madame le Docteur TISSIER Émilie

Je te remercie pour ta présence, ta disponibilité et de siéger au sein de mon jury de
thèse.

Merci pour ton accessibilité, nos échanges autour de patients et de la psychiatrie.

Je te suis sincèrement reconnaissant pour l'expérience que tu m'as apportée au
cours de mon internat.

Tu trouveras ici le témoignage de ma profonde considération.

Dédicaces

A ma famille, et leur amour :

A ma mère, pour m'avoir transmis le plaisir de mieux se connaître et tenter des rencontres avec autrui, cet « autre moi ».

A mon père, sa douceur et sa patience, son flegme et ses « décalages bienveillants ».

A Livia, ma sœur, depuis toujours, au bonheur de se voir grandir et évoluer mutuellement.

A Clément, sa gentillesse, son intelligence et les supers restaurants que nous avons faits et feront ensemble.

A Nona, ma grand-mère, la niçoise, aux vacances passées ensemble et cette complicité qui m'est très chère.

A Tatie yo', ces doux moments suspendus le temps d'un goûter ou d'une crêpe.

A Marc, mon grand-père, pour m'avoir transmis sa passion du soin et de la médecine.

A Françoise, pour son temps et sa générosité.

A ma famille italienne, à Pietro, pour m'avoir fait connaître l'Italie de l'intérieur.

A mes amis, ma seconde famille :

A Victor, présent depuis le début (et même avant) dans cette drôle d'aventure, vivement la suite !

A Daniel, mon frère d'armes, le coloc' devenu ami par la force des choses, et Anouk, quelle rencontre tous les trois ! J'espère que nous aurons de nouveaux moments privilégiés. :)

A Aurore, ta douceur et l'idéal que je me fais de notre profession.

A Rayan, à cette amitié fulgurante et faite pour durer, merci de me rappeler l'essentiel.

A Julien, une belle coloc', j'espère des retrouvailles grandioses !

A Hasan, ta force d'âme et de vie, de joie et de fêtes, à nos soirées avec ton frère Maxime.

A Quentin, toujours à vouloir faire du VÉLO, et s'éclater au ski ou en randonnées, à ton esprit de jeunesse fouguese !

A Alexis et Steffie, Pierre et Laura, Thomas, Joao, Luke, Michael, Nathan, Elisa, Adeline, Manu, Bastien, Romain, Anne-Claire, Francis, Geoffrey, Alexandru, Selim, Yoni, Florent, Amery, Mao, Jon', Mary Lou, Huguette, Patrice, Clément B., Nico, Quentin V., Capu' et Val'.

A Albin, pour le plaisir d'être le premier à te dédicacer. Ecoute bien tes parents, finis tes assiettes et ne te couche pas trop tard !

A mes confrères et consœurs de promotion et équipes de soins.

A toute l'équipe « Satis ».

A Michele, sa patience, sa rigueur et son amour pour son métier.

A tous ceux que j'ai rencontrés et que je ne citerai pas, merci.

A l'ouverture d'esprit et la bienveillance, pour se laisser surprendre à chaque étape de la vie.

A Clermont-Ferrand, cette ville qui n'attend qu'à être rencontrée pour offrir tout son charme, ses plaisirs simples et ses Puys.

A toi Evangeline, pour ce doux quotidien que nous vivons ensemble, merci de partager ta vie avec moi. Je t'aime.

Liste des abréviations

- AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- APA : American Psychiatric Association
- BDI : Beck Depression Inventory, Inventaire de dépression de Beck
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- DAT : Dopamine transporter
- DSM : Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
- EMCDDA : European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction
- EDC : Episode dépressif caractérisé
- FDA : Food and Drug Administration
- HDRS ou HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale, Echelle de dépression d'Hamilton
- IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
- INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale
- MeSH : Medical Subject Headings
- NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
- OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
- OMS : Organisation Mondiale de la santé
- ONUDC : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime

- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- RR : Risque relatif
- SINTES : Système d'Identification National des Substances et Toxiques
- TLU : Trouble lié à l'usage
- USA : United States of America
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Culture et production mondiale en cocaïne 1998-2017, UNODC	22
Figure 2 : Taylor et al, « Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse : from a survey of clinical experts across Scotland », 2012.....	28
Figure 3 : Nutt et al., « Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse », 2007	28
Figure 4 : Cone et al, « Pharmacocinétique de la cocaïne administrée par voie intraveineuse, nasale et par voie inhalée », 1995	33
Figure 5 : Le circuit dopaminergique mésocorticolimbique dit « de la récompense », schéma de Tassin JP, 2007. (51)	35
Figure 6 : Flow chart.....	57

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée.....	59
Tableau 2 : Comorbidités et traitement associé des patients des différentes études	60
Tableau 3 : Répartition des études selon les Journaux.....	61
Tableau 4 : Répartition des études selon les effectifs des patients	62
Tableau 5 : Répartition des études selon leur durée d'évaluation	62
Tableau 6 : Les différents types d'études	63
Tableau 7 : Echelles des symptômes dépressifs utilisées.....	63
Tableau 8 : Répartition des études selon les molécules thérapeutiques	64
Tableau 9 de l'ANNEXE VI : signification des outcomes.....	116

Table des matières

1. Introduction	19
2. Bibliographie	21
2.1 Le trouble lié à l'usage de cocaïne	21
2.1.1 Épidémiologie.....	21
2.1.2 Effets et conséquences de la consommation de cocaïne	24
2.1.3 Nosographie.....	29
2.1.4 Pharmacocinétique.....	32
2.1.5 Pharmacodynamie : le rôle central de la dopamine	34
2.1.6 Traitement pharmacologique du trouble lié à l'usage de cocaïne	36
2.2 Les symptômes dépressifs et ses troubles.	38
2.2.1 Epidémiologie.....	38
2.2.2 Nosographie.....	39
2.2.3 Traitements pharmacologiques des troubles dépressifs	42
2.2.4 Les symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne	44
2.2.5 Les échelles et outils de mesure des symptômes dépressifs.....	47
3. Revue systématique de la littérature : Efficacité des traitement pharmacologiques sur les symptômes dépressifs des usagers de cocaïne	51
3.1 Matériel et méthodes	51
3.1.1 Stratégie de recherche	52
3.1.2 Sélection des études	55
3.1.3 Extraction des données.....	56
3.1.4 Flow Chart.....	57
3.1.5 Analyse statistique	58

3.1.6	Description de la population	58
3.1.7	Description des études	60
3.2	Résultats	67
3.2.1	La famille des « antidépresseurs »	67
3.2.2	La famille des agonistes de la dopamine	71
3.2.3	La famille des « neuroleptiques »	74
3.2.4	La famille des « antiépileptiques » ou « stabilisateurs de l'humeur »	75
3.2.5	La famille des Alcaloïdes	76
3.2.6	Autres classes pharmacologiques	77
3.3	Discussion.....	79
3.3.1	Points essentiels de la revue systématique de la littérature	79
3.3.2	Les facteurs pouvant influencer les résultats et ses limites.....	86
3.3.3	Points forts et limites de notre étude	89
4.	Conclusion	91
	Références bibliographiques	94
	Annexes	106
	ANNEXE I : Liste de contrôle PRISMA 2009	106
	ANNEXE II : Beck Depression Inventory (Inventaire de dépression de Beck, BDI)	108
	ANNEXE III : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	109
	ANNEXE IV : Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	110
	ANNEXE V : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	111
	ANNEXE VI : Tableau résumé des principales caractéristiques des études incluses ..	112

1. Introduction

Selon un rapport de l'Observatoire Français des drogues et de la toxicomanie (OFDT) de 2014, la cocaïne est la substance psychoactive la plus consommée en France après le tabac, l'alcool et le cannabis, et le 5^e produit le plus expérimenté (1). En France, en 2014, 2,2 millions de Français en étaient expérimentateurs (au moins une consommation au cours de la vie) contre 1,5 millions en 2010. Son usage au cours des 12 derniers mois est estimé à 450 000 personnes. Ces chiffres sont en augmentations depuis une dizaine d'années.

L'association entre conduites addictives et troubles psychiatriques est très fréquente. La prévalence de troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'addiction est de 38 à 51% selon les études (2,3), contre 17% en population générale (4). Ainsi, près d'une personne sur deux souffrant d'un trouble addictif présenterait un trouble psychiatrique.

La cocaïne est un psychostimulant dont l'effet principal est de procurer une sensation de plaisir et de bien-être courte mais intense. Paradoxalement, on retrouve fréquemment chez les usagers de cocaïne une symptomatologie dépressive atypique avec des traits impulsifs et un contrôle des émotions plus complexe, ainsi qu'un risque suicidaire plus élevé. La symptomatologie dépressive est toutefois le plus souvent subsyndromique et ne rentre pas dans les définitions classiques de l'épisode dépressif de la CIM, ou de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM (5–9). D'après une étude de Conner et al. la cocaïne dans un contexte d'usage chronique serait une substance dépressogène (10). Le rapport entre cocaïne et symptômes dépressifs est donc à analyser sur deux plans : tentative primaire d'auto-soulagement par la prise de cocaïne chez les patients souffrant de symptômes dépressifs, et/ou apparition secondaire de

symptômes dépressifs parfois sévères chez les usagers chroniques de cocaïne. Cela conduit donc souvent à considérer cet ensemble comme une pathologie duelle, c'est-à-dire l'association d'une pathologie addictive et psychiatrique qui aboutit à une troisième entité avec ses symptômes propres : trouble lié à l'usage de la cocaïne et dépressif, et non à une simple addition de ces deux troubles.

Selon Teichner et al. les symptômes dépressifs sont significativement associés à un risque de rechute après sevrage chez les usagers de cocaïne (11). Cela rend la prise en charge plus complexe, alors même que les traitements par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sembleraient peu efficaces comme le démontre plusieurs auteurs, Nune et al., Torrens et al., Schmitz et al., ainsi que Kelly et al. (12–15). Il n'existe aujourd'hui aucun traitement de référence ou de données consensuelles ciblant spécifiquement la prise en charge de ces troubles.

L'usage de cocaïne et sa prise en charge au sein de la population est donc un enjeu de société complexe, à la fois addictologique et psychiatrique.

L'objectif de ce travail sera de réaliser une revue systématique de la littérature pour évaluer l'efficacité des différents traitements pharmacologiques dans la prise en charge de symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne.

2. Bibliographie

2.1 Le trouble lié à l'usage de cocaïne

La cocaïne est un stupéfiant, classée comme tel en 1961, et appartenant à la famille des psychostimulants. C'est un alcaloïde tropanique (composé organique bicyclique azoté) extrait de la feuille de coca.

Selon l'OFDT et l'EMCDDA (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction), on la retrouve sous différentes formes permettant différentes voies d'administration. Les trois les plus communes sont :

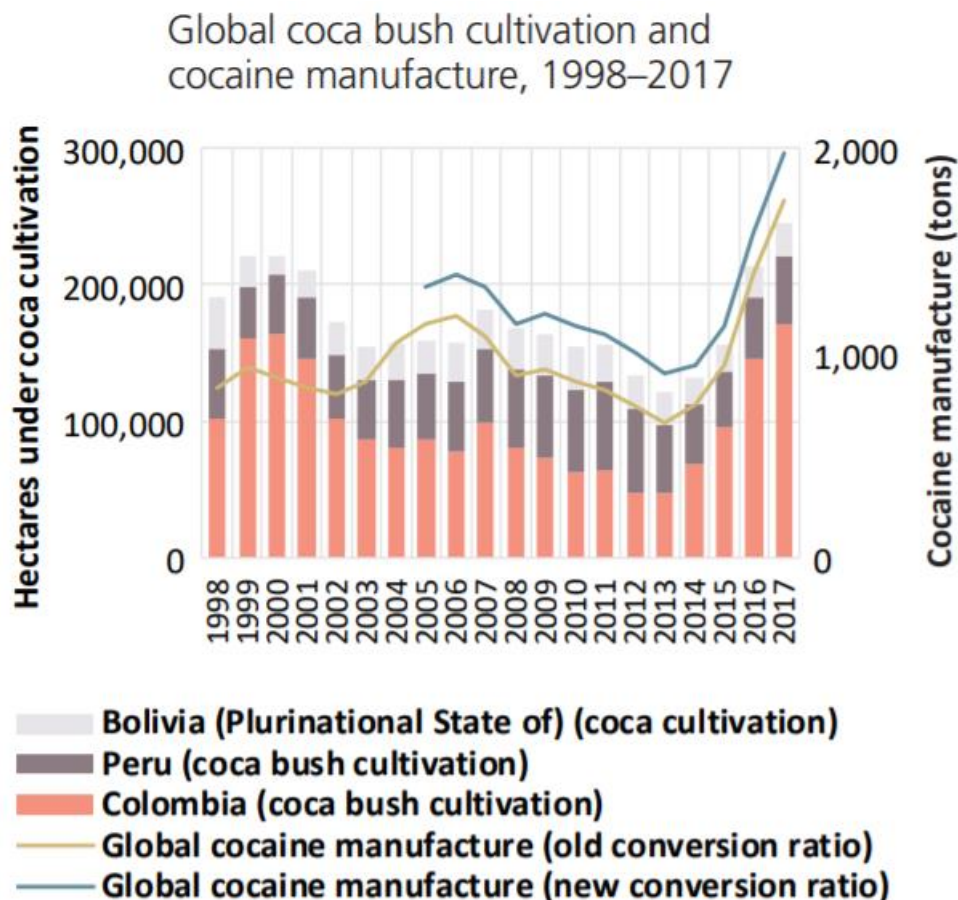
- La forme prisee (« sniffée ») : le chlorhydrate de cocaïne.
- La forme inhalée : cocaïne basée au bicarbonate de soude (communément appelé « crack ») ou basée à l'ammoniaque (dit « free base »).
- La forme injectée (IM ou IV), le chlorhydrate de cocaïne étant soluble dans l'eau.

La voie orale existe aussi mais elle est anecdotique dans les troubles addictifs, ce type de consommation reste culturel et la concentration de la substance psychoactive est bien moindre (exemples : feuilles de coca mâchées en Amérique de Sud ou en infusion) (16,17).

2.1.1 Épidémiologie

Selon le rapport de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies de 2008, 994 tonnes de cocaïne ont été produites en 2007 en provenance principale de 3 pays qui sont la Colombie (61 %), le Pérou (29 %) et la Bolivie (10 %). Selon l'Office des

nations unies contre les drogues et le crime (ONUDC), la production montera à 1976 tonnes en 2017, la production a donc été majorée de plus de 25% en 1 an.



Sources: UNODC, Coca cultivation surveys in Bolivia (Plurinational State of), Colombia and Peru, 2017 and previous years.

Figure 1 : Culture et production mondiale en cocaïne 1998-2017, UNODC

Le dernier rapport sur la drogue dans le monde, publié en 2019 par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC), mentionne que 35 millions de personnes seraient atteintes d'un trouble lié à l'usage de substances, et nécessiteraient des soins. Toutefois, seule 1 personne sur 7 serait prise en charge (18).

La prévalence de l'expérimentation de cocaïne au cours de la vie concerne au moins 12 millions de personnes adultes européennes, soit environ 3 % de la population. Ce

chiffre est constamment en hausse depuis les années 2000. A noter que le prix moyen de la cocaïne est en baisse régulière depuis les années 1990 (avec une légère hausse depuis 2010) et que la substance est de plus en plus pure. Ceci entraîne une diffusion de la cocaïne dans toutes les catégories socio-professionnelles de la société et modifie son image de drogue chère et réservée à une certaine élite culturelle et médiatique (19,20).

Le nombre d'expérimentateurs de cocaïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 2,1 millions de personnes en 2017. La part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a été multipliée par quatre en deux décennies. L'usage dans l'année est déclaré par 600 000 personnes dans cette tranche d'âge (16).

En France, l'usage actuel, comme l'expérimentation, concernent deux à trois fois plus les hommes que les femmes même si la différence de genre des consommateurs se réduit ces dernières années : l'expérimentation de la cocaïne en 2018 concerne 3,8 % des lycéens, sans différence entre garçons (3,9 %) et filles (3,7 %) (21). L'usage au cours de l'année concerne en premier lieu les 18-25 ans (2,8 %) et les 26-34 ans (3,4 %), pour régresser ensuite et devenir pratiquement nul au-delà de 55 ans. L'âge moyen d'initiation à la cocaïne est de 22,6 ans pour les hommes et 22,0 pour les femmes sans différence significative entre les deux sexes.

Au niveau socio-professionnel, comme nous le montre Beck et al. à l'aide de données de l'INPES de 2010, les usagers de cocaïne sont retrouvés de façon plus significative chez les personnes au chômage (9,3% d'expérimentateurs), et pas spécialement chez les autres personnes sans emploi. De même la perception d'une mauvaise situation financière apparaît comme un facteur associé à l'expérimentation. Parmi les hommes, l'expérimentation de cocaïne est assez homogène par rapport au niveau de diplôme,

témoignant d'une diffusion du produit à l'ensemble des strates de la population. Chez la femme les expérimentations s'avèrent plus fréquentes parmi les plus diplômées.

Le baromètre santé de l'INPES de 2010 démontre également que la présence et consommation de cocaïne est homogène entre zone urbaine et rurale. La région parisienne, le pourtour méditerranéen et la Bretagne serait plus consommatrice (19).

2.1.2 Effets et conséquences de la consommation de cocaïne

A court terme

L'effet de la prise de cocaïne procure une sensation de plaisir et de bien-être, plus intense par voie inhalée ou injectée, sous la forme d'un « flash », c'est-à-dire un effet euphorique très intense et de courte durée. Il existe un effet exaltant de l'humeur avec psychostimulation et indifférence à la fatigue, à la douleur et à la faim, voir une anorexie. Les usagers se décrivent plus joyeux, plus assurés, plus présents avec les autres : « en lien » (effet entactogène). Il existe une revalorisation de soi avec un sentiment de puissance intellectuelle et physique, voire d'invincibilité, associé à une désinhibition et à une perte du jugement pouvant provoquer des mises en danger pour soi-même ou autrui : conduites à risque sexuelles, automobiles, agressivité voire violence (20,22–24).

Ces mises en danger sont exacerbées par certains effets possibles de la prise de cocaïne : anxiété avec attaque de panique, méfiance, paranoïa. Possible hallucination auditive ou visuel et délire avec possible trouble psychotique induite par la cocaïne. Dans certains cas de prédispositions génétiques et familiales, la cocaïne peut être le facteur déclencheur de l'entrée dans un trouble psychiatrique tel que la schizophrénie

ou le trouble bipolaire si le consommateur a des fragilité psychique en amont, et ceci dès la première prise (25,26).

S'il existe une fragilité psychique du consommateur avec des symptômes dépressifs voir suicidaire, la levée d'inhibition dû à la cocaïne peut aboutir à un passage à l'acte et une tentative de suicide (8,27).

Au niveau physique en plus de la perte d'appétit, de fatigue et une résistance à la douleur on retrouve une tachycardie, voir des troubles du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. Cela est dû à l'effet vasoconstricteur de la cocaïne sur les artères coronaires et à un effet thrombogène. Il existe également une augmentation significative de la pression artérielle et du rythme respiratoire (28).

Une hyperthermie peut avoir lieu, majorée si la prise de substance est faite en lieu fermé et chaud. Cette hyperthermie peut aboutir à des spasmes, crise d'épilepsie voire décès (29). Le risque d' « overdose » est présent avec la consommation de cocaïne et décès par défaillance cardio-respiratoire (30,31).

En cas de prise par voie nasale, des épistaxis et une anosmie peuvent se retrouver (32).

Enfin, la cocaïne est rarement vendue pure et les produits de « coupe » utilisés peuvent être plus ou moins dangereux. Actuellement le lévamisole, (anthelminthique vétérinaire) est très présent avec des risques dermatologiques sévères. En France, selon le Système d'Identification National des Substances et Toxiques SINTES, en 2008, 29 % des échantillons de cocaïne en contenaient.

A moyen et long terme

On retrouve chez les consommateurs chroniques des troubles de l'humeur avec des phases dépressives en dehors des périodes de consommation, une irritabilité et une instabilité émotionnelle avec une tendance à l'impulsivité. Une personne préalablement dépressive verra ses symptômes s'accroître : humeur encore plus basse, insomnie, perte de l'appétit, baisse de la libido, apparition d'idées suicidaires. La cocaïne peut en elle-même induire des troubles dépressifs (10,22,24,27,33). Elle peut également être le facteur déclencheur d'une entrée dans un trouble psychiatrique psychotique ou de l'humeur (25,26).

Les personnes en situation de précarité, financièrement, sans logement ou avec un environnement violent, sont plus susceptibles de tomber dans des consommations régulières (20). De plus, le coût de la substance entraîne bien souvent des difficultés financières qui se majorent et qui accentuent l'isolement social et aboutissent à une marginalisation (16,34). Cela entraîne à son tour des difficultés pour accéder aux soins chez les patients qui en auraient le plus besoin (35). Le « craving », ou le besoin irrésistible de consommer, peut entraîner des comportements qui peuvent être dangereux ou illégaux dans le but de se procurer de l'argent ou le produit. Cette paupérisation des consommateurs induit une majoration du risque de transmission de maladies, notamment s'il y a une utilisation de matériel non stérile pour les prises en « sniff » ou intraveineuses : abcès, sepsis, VIH et hépatites (36). Un mauvais filtrage peut également provoquer des embolies de certains organes.

Au fur et à mesure des consommations, il apparaît un phénomène de tolérance au produit qui induit la nécessité de consommer des quantités toujours plus élevées pour aboutir aux effets habituellement recherchés. Une dépendance s'installe également (définition du trouble lié à l'usage de cocaïne au prochain paragraphe) et des risques

apparaissent en cas de sevrage de la substance : crise d'épilepsie, crise suicidaire, hétéro agressivité par phénomène de manque (29).

Au niveau physique, par l'effet de vasoconstriction des vaisseaux sanguins, les tissus trop faiblement irrigués se nécrosent. C'est souvent le cas au niveau des parois nasales, cela peut aller jusqu'à la perforation de la cloison (37).

Au niveau cardiaque, des troubles du rythme peuvent apparaître avec un risque d'arrêt cardiaque de type fibrillation ventriculaire. Ce risque est démultiplié s'il existe des consommations d'alcool concomitantes. L'augmentation de la pression artérielle au long court peut être la cause d'accidents vasculaires cérébraux (38).

Une étude réalisée par Barroso-Moguel et al. en 2002 démontre chez le rat que la cocaïne est neurotoxique et entraîne des lésions cérébrales irréversibles (39).

Enfin, la cocaïne est tératogène avec des malformations de la sphère génitale, des troubles neurodéveloppementaux et cognitifs chez l'enfant et peut induire une naissance prématurée, des saignements, une fausse couche ou une prééclampsie chez la mère (40,41). Quant à l'allaitement, il est déconseillé aux femmes consommatrices actives de cocaïne, la cocaïne étant présente dans le lait maternel, même si les effets sur l'enfant ne sont pas clairement établis (42).

Les Figures 2 et 3 sont des graphiques montrant différentes substances psychoactives en fonction de leurs dommages potentiels individuel et sociétal (43,44).

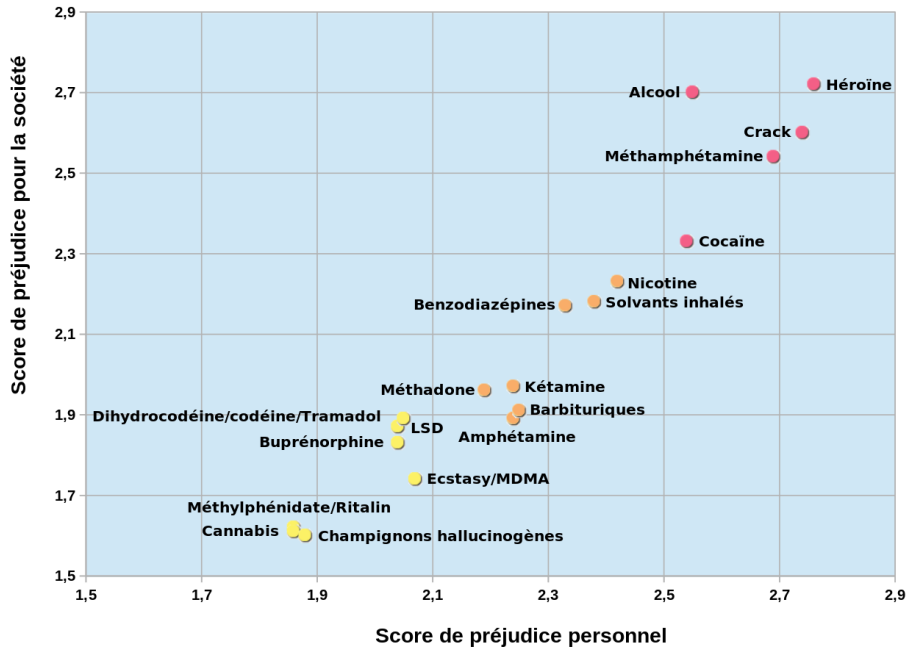


Figure 2 : Taylor et al, « Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse : from a survey of clinical experts across Scotland », 2012

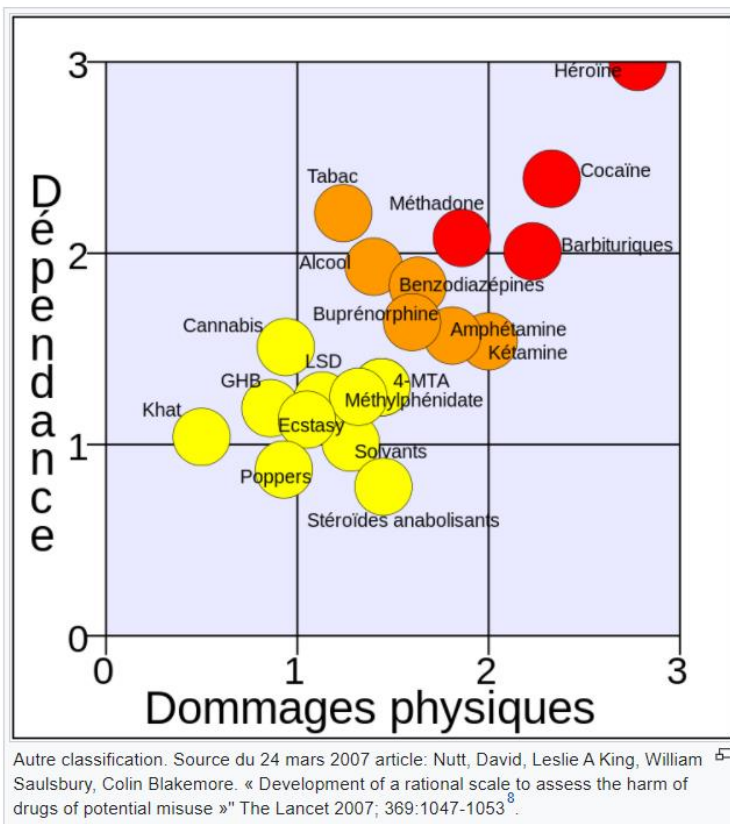


Figure 3 : Nutt et al., « Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse », 2007

2.1.3 Nosographie

Il existe deux classifications en psychiatrie pour classer et coder les morbi-mortalités médicales : la CIM et le DSM.

Le DSM est un ouvrage de référence publié par l'American Psychiatric Association ou APA. Sa première publication est datée de 1951. Le dernier en date est le DSM-5 publié en 2013 et sa version française en 2015. Un des changements majeurs et qui nous intéresse ici est sa modification de la classification en addictologie. Les notions d'abus et de dépendance sont devenues obsolètes et remplacées par l'expression « trouble lié à l'usage des substances » qui sera légère, modérée ou sévère en fonction des symptômes.

Le DSM-5 définit les troubles liés à la consommation de substances psychoactives (dont la cocaïne) et son trouble lié à son usage par au moins deux des onze critères au cours des douze derniers mois :

1. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
2. Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage de la substance.
3. Une grande partie du temps est consacrée à des activités nécessaires pour obtenir la substance, consommer cette substance, ou récupérer de ses effets.
4. Envie impérieuse dit « Craving », ou un désir / besoin de consommer de consommer.
5. La consommation de substance de façon récurrente amène des manquements à des obligations au travail, l'école, ou au domicile.

6. La consommation de substance continue, malgré la persistance ou la récurrence de troubles sociaux ou interpersonnels.

7. Une réduction ou abandon d'activités importantes, d'activités sociales à cause de la consommation de substances.

8. La consommation de substances dans des situations où il est physiquement dangereux.

9. L'utilisation de substances est poursuivie malgré la réalisation d'avoir un problème physique ou psychologique qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.

10. La tolérance, telle que définie par l'une des conditions suivantes :

a. Un besoin de plus grandes quantités de substance pour obtenir un niveau d'intoxication désiré.

b. Un effet diminué en utilisation de la même quantité de substance.

11. Sevrage, qui se manifeste par l'une des conditions suivantes :

a. Le syndrome de sevrage caractéristique de la substance consommée.

b. La substance (ou un analogue) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

La sévérité des troubles liés à la consommation d'une substance est fonction du nombre de critères symptomatiques présents (sur les 11) :

- Trouble léger : défini par la présence de 2 ou 3 symptômes.
- Trouble moyen : défini par la présence de 4 ou 5 symptômes.
- Trouble grave : défini par la présence de 6 symptômes ou plus.

Ces onze critères pour les troubles liés à l'usage d'une substance sont regroupés en quatre catégories qui sont : la réduction du contrôle sur la consommation, l'altération du fonctionnement social, les risques physiques et psychologiques liés à la consommation et les critères pharmacologiques (tolérance et sevrage).

La seconde classification faisant référence est la CIM-10 proposée et recommandée par l'OMS dont la dernière version date de 1994, la CIM-11 entrera en vigueur début 2022.

La dépendance à la cocaïne est classée sous la rubrique « troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives ». Le diagnostic de dépendance peut être posé lors de la présence simultanée de trois (ou plus) des manifestations suivantes, pendant un mois continu :

1. Forte envie / désir impérieux de consommer.
2. Perte de contrôle sur la consommation, tentatives infructueuses / souhait permanent de réduire/contrôler sa consommation.
3. Symptômes de manque physique lors de la réduction ou de l'arrêt de la consommation.
4. Développement d'une tolérance.
5. Abandon des centres d'intérêt ou de divertissements en faveur de la consommation.
6. Maintien de la consommation malgré les méfaits psychiques et/ou physiques.

Les définitions du CIM et DSM sont donc relativement proches, la principale différence réside dans l'approche « addictive » du DSM-IV et du CIM-10 qui a tendance à être remplacée par le trouble lié à l'usage dans le DSM-V, plus récent. Les études les plus

récentes et papiers ont tendance à utiliser plutôt le DSM à la CIM pour leur classification en addictologie.

2.1.4 Pharmacocinétique

La cocaïne ou benzoylecgonine agit principalement sur le blocage de la recapture de la dopamine. Elle est en effet inhibitrice non sélective des transporteurs DAT (dopamine transporter) et bloque donc la recapture de la dopamine entraînant une augmentation de la concentration du neurotransmetteur dans diverses régions du cerveau notamment le nucleus accumbens (45,46). Sa forme chlorhydrate, hydrosoluble, peut être injectée ou sniffée mais pas fumée, contrairement à la forme basée (22).

La pharmacocinétique de la cocaïne, inhalée ou par voie intraveineuse, est similaire, avec un Tmax, c'est-à-dire temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée dans le sang, précoce de l'ordre de quelques minutes alors qu'il est d'environ 30 mn lorsque la cocaïne est absorbée par voie nasale comme nous le montre Cone et al. (47). La biodisponibilité de la cocaïne par voie nasale est presque égale à 100% : pratiquement toute la dose consommée par voie nasale atteint la circulation générale.

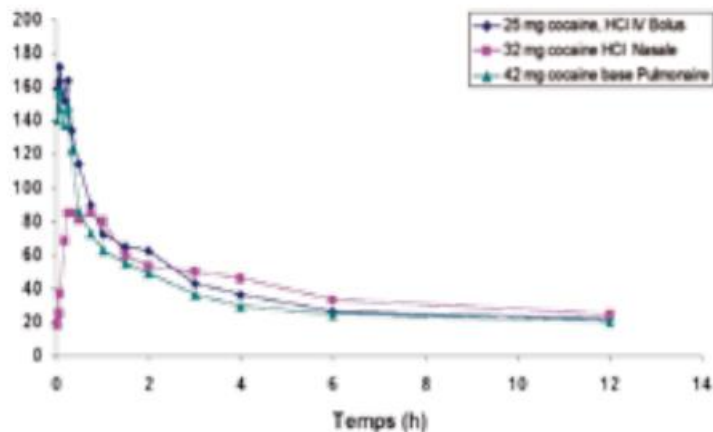


Figure Pharmacocinétique de la cocaïne administrée par voie intraveineuse, nasale et par voie inhalée (adapté de Cone et al., 1995)

Figure 4 : Cone et al, « Pharmacocinétique de la cocaïne administrée par voie intraveineuse, nasale et par voie inhalée », 1995

La cocaïne est métabolisée par le foie. Après son administration, la cocaïne est hydroxylée à 50% en ester méthylique d'ecgonine, réaction catalysée par les carboxylesterase, métabolisée à 40% en benzoylecgonine et à 10% en norcocaïne par le cytochrome CYP3A4. Cette dernière est à son tour métabolisée en ester méthylique de norecgonine. Ces différentes molécules sont excrétées ensuite principalement dans les urines, mais aussi par voie salivaire et fécale.

En présence d'éthanol, la cocaïne se transforme en cocaéthylène plus toxique, ce dernier est à son tour métabolisé en benzoylecgonine et en ester éthylique d'ecgonine.

La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de l'ordre de 45 à 90 minutes, ses métabolites sont encore détectables dans le sang ou les urines pendant 24 à 36 heures (48,49).

2.1.5 Pharmacodynamie : le rôle central de la dopamine

Son rôle dans les changements d'humeurs

L'accumulation de dopamine par blocage de sa recapture dans la fente synaptique au niveau du noyau accumbens entraîne une euphorie et une exaltation de l'humeur. S'associent à ce sentiment de plaisir, une stimulation de la vigilance, effets noradrénergiques, et une réduction des sensations de fatigue. Elle peut entraîner aussi une diminution des inhibitions sociales (22).

Les symptômes dépressifs sont classiquement associés au système sérotoninergique. Toutefois on retrouve des symptômes dépressifs atypiques chez les consommateurs de cocaïne, détaillés un peu plus loin.

Lors de la déplétion de dopamine, et donc de l'extinction de ces effets positifs, une phase de « descente » se met en place avec une inversion de l'humeur sur une phase dépressif, de l'anxiété et de l'irritabilité. Chez les usagers chronique en cocaïne, un déficit chronique dans les fentes synaptique ainsi qu'un diminution des récepteurs en dopamine a lieu (48–50).

Son rôle dans l'addiction

Le système de la récompense, dit circuit dopaminergique mésocorticolimbique, est impliqué dans le processus d'apprentissage, par un système complexe de motivation, de désir et de récompense. C'est un système ancien, commun à tous les mammifères qui permet d'accomplir des actions complexes comme l'intégration sociale, et aussi des plus rudimentaire telles que l'alimentation ou la reproduction (24).

Ce système est composé de plusieurs structures. Le circuit part d'une entrée sensorielle pour aboutir à une sortie motrice. Les structures déterminantes de ce circuit

sont l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, le cortex frontal et l'amygdale, aires connectées par des neurones dopaminergiques.

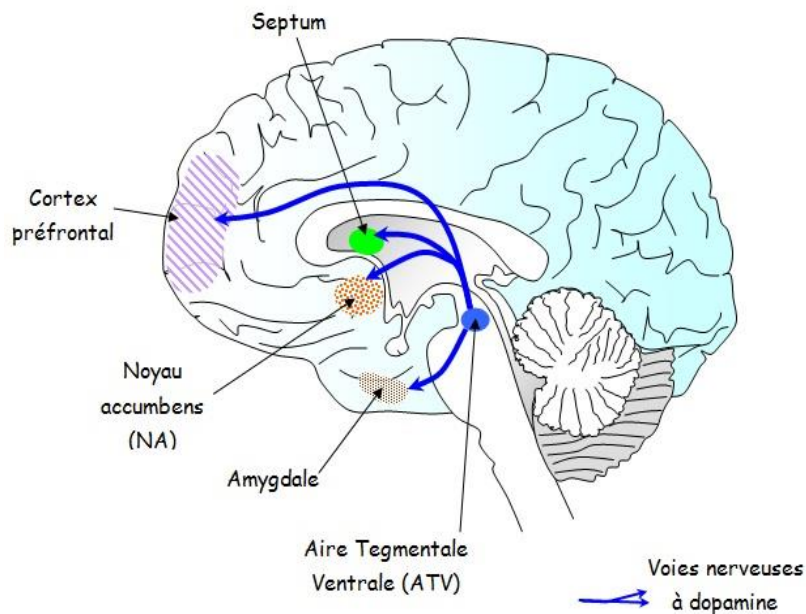


Figure 5 : Le circuit dopaminergique mésocorticolimbique dit « de la récompense », schéma de Tassin JP, 2007. (51)

La prise de substances psychoactives va générer une augmentation de la libération de dopamine plus forte qu'avec des stimuli de récompense naturelle. Cela va renforcer le processus addictif en donnant aux produits, et en l'occurrence à la cocaïne, une valeur plus élevée que pour les stimuli naturels. La balance décisionnelle s'oriente préférentiellement vers la consommation du produit, aux dépens des autres activités (52). C'est ce mécanisme qui est aujourd'hui l'hypothèse principale pour expliquer le développement et le maintien des conduites addictives et de la dépendance aux substances psychoactives.

L'usage chronique de substance va également provoquer une surstimulation du circuit de la récompense, entraînant une neuroadaptation : internalisation des récepteurs et découplage de la signalisation comme nous le montre Koob et al. (53). Cela a pour

conséquence d'induire un phénomène de tolérance des produits et des symptômes dépressifs « atypiques » lorsque l'usage du produit est interrompu. En parallèle, les travaux de Rounsaville et al. démontrent que les stimuli naturels quant à eux seront moins efficaces sur le circuit dopaminergique de la récompense et le plaisir qui en découle (54).

Nous nous pencherons dans les parties suivantes sur les symptômes dépressifs dit « atypiques » qui découlent de la consommation de cocaïne. Avant cela nous allons revenir rapidement sur les symptômes dépressifs classiques et ses troubles.

2.1.6 Traitement pharmacologique du trouble lié à l'usage de cocaïne

Les traitements contre la dépendance à la cocaïne sont peu nombreux et aucun ne bénéficie actuellement d'un consensus, il n'existe d'ailleurs aucune AMM à ce jour pour cette indication, que ce soit en France ou aux USA avec la FDA (55). Plusieurs revues systématiques de la littérature ont été réalisées avec différentes classes pharmacologiques : antidépresseurs avec Pani et al. en 2011 (56), Indave et al. en 2016 pour les antipsychotiques de première et seconde générations (57), anticonvulsivants avec Minozzi et al. en 2015 (58), le Disulfirame avec Pani et al. en 2010 (59), et les psychostimulants avec Castells et al. en 2016 (60). Cette dernière catégorie trouve un résultat significatif quant au sevrage et son maintien mais avec un risque de mésusage et d'addiction ensuite à ces stimulants. Le modafinil serait la molécule la plus intéressante, induisant le moins de risque de dépendance et présentant moins d'effets secondaires comme nous l'explique une revue systématique de la littérature de 2017 de Sangroula et al. ainsi qu'une étude type essai clinique de Kampmam et al. de 2015 (61–63).

La catégorie des anticonvulsivants serait celle montrant le plus de perspectives, que ce soit dans le sevrage ou le maintien de l'abstinence de la cocaïne. La lamotrigine aurait un intérêt dans la résistance au craving de la cocaïne, mais pas dans le sevrage et son maintien (58,64). Une étude de la littérature de Reid et al. de 2009 (65) portant sur le valproate ne retrouve pas d'intérêt dans le trouble lié à l'usage de la cocaïne et son abstinence. Pour la tiagabine les études sont contrastées (66,67), la première rapporte un intérêt dans la limitation des consommations de cocaïne, la seconde ne retrouve pas d'amélioration significative par rapport au placebo. Également dans cette revue, le valproate réduirait l'impulsivité des consommateurs de cocaïne et leur craving mais pas d'effet démontré sur le maintien de l'abstinence.

La N-acetyl-cystéine serait également une molécule prometteuse, deux études le suggèrent dont une review réalisée en 2017 par Nocito Echevarria et al. montrant des bénéfices quant au maintien de l'abstinence et la diminution de la recherche impulsive et achat de cocaïne (68,69). Toutefois ces articles concluent sur la nécessité de réaliser de nouvelles études avec plus de puissance.

Des essais cliniques ouverts suggéraient un espoir concernant la varénicline (70), qui a l'AMM dans le sevrage tabagique chez l'adulte. Les récepteurs neuronaux entre la cocaïne et la nicotine sont proches et la consommation de nicotine serait une porte d'entrée à celle d'autre substance psychoactive dont la cocaïne (71). De plus, les consommateurs de cocaïne sont souvent de gros fumeurs de tabac (70,72). Toutefois une étude récente de Lynch en double aveugle randomisée portant sur 156 patients ne trouva pas de résultats significatifs pour traiter l'addiction à la cocaïne (73).

Pour les autres catégories, les auteurs des différentes revues de la littérature présentées ici ne conseillent pas l'instauration du traitement dans les addictions à la

cocaïne. A noter que pour le disulfirame (59), les auteurs précisent qu'il pourrait avoir un intérêt mais de nouvelles études randomisées doivent être faites pour le mettre significativement en évidence.

Enfin, certaines études démontrent l'intérêt de certains antipsychotiques tel que la quétiapine contre le craving de la cocaïne mais ces études concluent que d'autres recherches sont nécessaires avant de proposer cette molécule aux patients (74,75).

2.2 Les symptômes dépressifs et ses troubles.

2.2.1 Epidémiologie

La dépression est probablement aujourd'hui le trouble mental le plus connu dans la population générale. L'OMS estime que les troubles dépressifs représentent le 1er facteur de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial (communiqué de mars 2017). Ainsi, on compte plus de 300 millions de personnes dans le monde souffrant de dépression. L'Inserm estime à près de une personne sur cinq la part de la population française qui souffre ou qui a souffert au moins une fois dans sa vie de cette affection (76). Une étude du baromètre de Santé Publique France révèle, pour l'année 2017, que près de 10 % des personnes de 18 à 75 ans ont connu un épisode de dépression dans l'année (77).

La dépression constitue le principal facteur de risque de suicide : il est multiplié par 21 en cas d'épisode dépressif d'après un rapport de l'Académie de médecine daté de 2014 (78,79). Dans le monde, chaque année, 800 000 personnes meurent par suicides (76).

2.2.2 Nosographie

Épisode dépressif caractérisé

Selon le DSM-5, au moins 5 symptômes pendant une même période d'une durée de 2 semaines avec une rupture de l'état antérieur sont nécessaires pour poser le diagnostic d'un trouble dépressif caractérisé. Ces symptômes doivent être présents pour « la majeure partie de la journée et presque tous les jours ». Parmi ces 5 symptômes, l'un doit être une humeur dépressive ou une anhédonie. Les 9 symptômes possibles sont : humeur dépressive, anhédonie, perte ou gain de poids significatif (5%) ou augmentation ou diminution de l'appétit, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, diminution de la concentration, pensées de mort récurrentes, idées suicidaires ou tentatives de suicides. Ces symptômes doivent causer une détresse importante et une altération du fonctionnement. Il est important de noter que ces symptômes ne doivent pas être imputés à une autre affection médicale ou les effets physiologiques d'une substance ou d'un médicament.

Cet épisode peut être « léger » : peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire au diagnostic, il existe un sentiment de détresse mais qui reste gérable et l'altération du fonctionnement social ou professionnel est mineur. « Moyen » : nombre et gravité des symptômes et altération de fonctionnement entre « léger » et « grave ». « Grave » : nombre de symptômes en excès par rapport au nombre suffisant pour le diagnostic, la souffrance de cet épisode dépressif est importante et ingérable et ses symptômes perturbent nettement le fonctionnement social ou professionnel.

Selon la CIM-10 au minimum 4 symptômes dont au moins 2 principaux sur 3 doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines avec rupture état antérieur, et presque tous les jours.

Les trois « symptômes principaux » sont : une humeur dépressive, une anhédonie, une perte d'énergie ou une augmentation de la fatigabilité.

Les autres symptômes sont : une concentration et attention réduite, une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi, un sentiment de culpabilité et d'inutilité, des perspectives négatives et pessimistes pour le futur, des idées et comportements suicidaires, des troubles du sommeil, une perte d'appétit.

L'épisode dépressif caractérisé pourra alors être léger (4 symptômes), modéré (5 symptômes) ou sévère (>6 symptômes).

Les deux définitions sont donc très similaires. La principale différence réside sur « la perte d'énergie » en critère principal présent dans celle de la CIM-10.

Trouble dépressif en lien avec le trouble lié à l'usage de la cocaïne

Un autre trouble dépressif retient notre attention dans le DSM-5 : celui du trouble dépressif induit par une substance ou un médicament.

Elle est définie par 5 grands critères :

- A. La perturbation thymique est au premier plan et persistante dans le temps dominant le tableau clinique avec une humeur dépressive ou une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes activités.

- B. Les symptômes du critère A. se sont développés pendant ou après une intoxication à une substance ou par suite d'un sevrage et la substance est capable d'induire les symptômes du critère A.
- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif non induit par une substance.
- D. La perturbation ne survient pas uniquement au cours d'un état confusionnel.
- E. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants pour le patient.

A noter que le diagnostic doit être porté à la place d'une intoxication à une substance ou du sevrage d'une substance uniquement lorsque les symptômes du critère A dominant nettement le tableau clinique et lorsqu'ils sont suffisamment graves pour justifier une prise en charge clinique.

Ce diagnostic dans les articles scientifiques est rarement caractérisable. De plus il ne rend pas totalement compte de la pathologie de nos patients c'est-à-dire du trouble lié à l'usage de la cocaïne. Lors de l'intoxication chronique, les phases thymiques alternent entre des moments de courte euphorie lors des prise aigue de cocaïne suivi d'un moment d'accalmie avec une euthymie puis de symptômes dépressifs lors des phases entre deux consommations. La perturbation thymique dans le temps n'est donc pas claire. De plus la baisse de l'humeur n'est pas toujours au premier plan : nous retrouvons des troubles du sommeil, de l'irritabilité, de l'anxiété et des insomnies.

Dans la littérature pour ce type de patients, les auteurs préfèrent donc mettre l'accent sur l'évolution des symptômes dépressifs plutôt que sur la caractérisation du diagnostic. Cette évaluation se faisant en général par le biais d'échelles standardisées.

2.2.3 Traitements pharmacologiques des troubles dépressifs

Il existe plusieurs familles de molécules dans l'arsenal des soins pharmacologiques contre les troubles dépressifs.

Selon les recommandations de la prise en charge d'un épisode dépressifs caractérisé de l'adulte de la Haute Autorité de Santé en octobre 2017 (80–82), qui elle-même s'appuie sur plusieurs agences de recommandation : du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en 2009 et 2016, de l'Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) en 2013 et 2016, de la British Association for Psychopharmacology (BAP) en 2015, du National Health Service (NHS) en 2014, de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012, du Singapore Ministry of Health (SMoH) en 2011, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011, de l'University of Michigan Health System (UMHS) en 2011, de l'American Psychiatric Association (APA) en 2010 et 2011, du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 2009, du Department of Veterans Affairs (DVA) en 2009, de l'American College of Physicians (ACP) en 2008, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 et de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2002.

On distingue les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère qui nécessitent une psychothérapie de soutien sans instauration d'un traitement pharmacologique et les épisodes modérées et sévères qui le nécessitent (83).

La conclusion de ce groupe de travail est qu'il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs pour les patients suivis

en ambulatoire. Il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire à dose efficace. En raison de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère : un IRS, un IRSNa, la miansérine ou la mirtazapine. Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) sont recommandés en deuxième intention en raison de leur risque de toxicité cardio-vasculaire. La tianeptine, l'agomélatine et la vortioxétine sont recommandées en troisième intention, en raison respectivement du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine, de la toxicité hépatique de l'agomélatine et du recul insuffisant sur la tolérance de la vortioxétine. Les IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses. Enfin il est souligné que les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs qui ne correspondent pas à diagnostic de trouble dépressif. En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (84).

Le choix du traitement médicamenteux pour les épisodes dépressifs se base donc avant tout sur le traitement le mieux toléré et le moins dangereux si intoxication médicamenteuse volontaire, le profil de patient (enfant, personne âgée, femme enceinte), ses comorbidités (hépatique, cardiaque, tensionnelle) et enfin certains symptômes dépressifs spécifiques (appétit, sommeil, anxiété) en respectant bien les contre-indications des différentes thérapeutiques.

Il est possible également de prescrire d'autres classes médicamenteuses qui viennent « renforcer » l'effet des traitements antidépresseurs notamment les neuroleptiques de

seconde génération tel que l'aripiprazole comme nous le montre la revue de 2008 de Pae et al. ou l'étude clinique de Barbee et al. de 2004 (85,86). Ce traitement est autorisé par la FDA depuis 2006 ou par Santé Canada depuis 2013 comme traitement d'appoint associé à un antidépresseur. Autre exemple avec la quétiapine tel que nous le montre les études de 2006 et 2007 de Sagud et al. et Dorée et al. (87,88). Comme pour l'aripiprazole, la quétiapine est approuvée par la FDA comme complément à un antidépresseur dans la dépression sous sa forme à libération prolongé.

Le lithium peut également être un traitement d'appoint à un traitement antidépresseur dans les troubles dépressifs unipolaires tel que nous le montre une méta-analyse de Souza et Al. (89,90), Selon une meta-analyse de Smith et al. c'est d'ailleurs le seul traitement pharmacologique qui a un effet anti-suicide direct significatif (91,92). La FDA a reconnu son intérêt comme traitement d'appoint dans les épisode dépressifs moyens et sévères.

D'autres molécules existent et sont mentionnées dans les différentes recommandations citées plus haut, nous ne serons ici pas exhaustifs.

2.2.4 Les symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne

Nous venons d'évoquer et de décrire les troubles dépressifs classiques, leurs symptômes, et de leurs traitements pharmacologiques. Dans le cas des usagers de cocaïne, la symptomatologie est souvent subsyndromique et les traitements usuels et leurs efficacités sont mis en cause.

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé ou de trouble dépressif induit par une substance dans les articles scientifiques sur le sujet sont rarement posés. De plus il

ne rend pas totalement compte de la pathologie de nos patients c'est-à-dire du trouble lié à l'usage de la cocaïne. Lors de l'intoxication chronique, les phases thymiques alternent entre des moments de courtes euphories lors des prise aigue de cocaïne suivi de moments d'accalmies avec une euthymie puis de symptômes dépressifs lors des phases entre deux consommations. La persistance de la perturbation thymique dans le temps n'est donc pas toujours clairement établie. De plus, la baisse de l'humeur n'est pas toujours au premier plan : nous retrouvons des troubles du sommeil, de l'irritabilité, de l'anxiété et des insomnies. Il existe donc chez les consommateurs de cocaïne une symptomatologie dépressive atypique, parfois même masquée par les consommations psychostimulantes de cocaïne.

On retrouve chez ces patients des traits impulsifs, ils sont plus sujets à « l'ennui » et présentent une recherche de « sensations fortes » plus marquée. Des mises en danger plus importantes, tels que des rapports sexuels à risques ou des passages à l'acte hétéro ou auto agressifs plus graves, sont retrouvés. Le contrôle de leurs émotions semble plus difficile et on constate des troubles anxieux plus fréquents que les personnes souffrant de symptômes dépressifs non-consommatrices de cocaïne (5–7,93). Les pathologies dépressives sont également plus présentes par rapport à la population générale, avec une prévalence vie entière comprise entre 25% et 61% pour Grant et al. (94). Une autre étude de Conway et al confirme ces chiffres en retrouvant des troubles de l'humeurs chez 63% des patients dits « dépendants » (95).

Enfin, une revue de la littérature de 2012 réalisée par Petit et al démontre que la cocaïne est la substance psychoactive ayant le plus grand potentiel suicidogène, devant l'alcool (8,96), et retrouve une association entre dépendance à la cocaïne, suicide et tentatives de suicide. La prévalence du suicide chez les sujets dépendants

à la cocaïne varie entre 9,4 et 20 %, celle des tentatives de suicide oscille entre 10 et 38 % (8,97).

Une étude faite à New York réalisée par Marzuk et al montre un taux annuel de suicide 45 fois plus important chez les consommateurs de cocaïne que chez les non-consommateurs (98). Parmi les sujets autopsiés à la suite d'un suicide, 20% avait consommé de la cocaïne les jours le précédant.

Dans le même temps, il semblerait que les symptômes dépressifs seraient aussi une cause de majoration des consommations de cocaïne (99). Une méta-analyse de 2008 faite par Connor et al. montre une association significative entre dépression et consommation de cocaïne (10,100). Les résultats d'une autre étude réalisée par Sofuoglu et al. suggèrent que les symptômes dépressifs augmenteraient la réponse subjective mais aussi physiologique des effets de la cocaïne à même quantité consommée (101).

Selon Teichner et al. les symptômes dépressifs sont également significativement associés à un risque de rechute après sevrage chez les usagers (11).

Différentes études dont celle de Lowenstein et al. démontrent que la substance cocaïne est facteur aggravant de troubles psychiatriques ou de symptômes neuropsychiatriques tel que des crises d'épilepsie, des migraines. Des symptômes psychotiques tel que la paranoïa ou une déréalisation peuvent apparaître ainsi que des symptômes dépressifs avec des troubles du sommeil et appétit sévères et des idéations suicidaires (25,26,50,102,103).

Plus globalement il existe un lien significatif entre symptômes dépressifs et consommation d'alcool ou autre symptômes psychoactives comme le souligne les travaux de Grant et al. (94).

Les troubles dépressifs et les troubles liés à l'usage de la cocaïne semblent donc s'auto-alimenter : risque d'initiation et majoration des consommations, échec de sevrage et rechute, dégradation des symptômes thymiques et risque majoré de décès par suicide.

Dans notre projet d'étude, nous prenons en compte les symptômes dépressifs atypiques chez les consommateurs de cocaïnes. Une des hypothèses est que cette substance, agissant principalement sur le circuit dopaminergique et non sérotoninergique, pourrait induire des symptômes dépressifs particuliers, ce qui conduirait à une plus faible efficacité des antidépresseurs dont les IRS qui agissent sur la recapture de la sérotonine(12,13,15,56).

2.2.5 Les échelles et outils de mesure des symptômes dépressifs

Il existe plusieurs échelles d'évaluations standardisées des symptômes dépressifs. La liste non exhaustive ci-dessous montre qu'elles sont nombreuses, et ciblent parfois des populations spécifiques :

- Le Patient Health Questionnaire (PHQ)
- Le Beck Depression Inventory (BDI)
- Le Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)
- L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- La Hamilton Depression Rating Scale (HDRS ou HAM-D)
- La Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- La Geriatric Depression Scale (GDS)
- La Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)

Les plus utilisées dans la population adulte en recherche et en pratique clinique sont :

1) Le Beck Depression Inventory (Inventaire de dépression de Beck, BDI)

Le Beck Depression Inventory a été publié en 1960 et comporte 21 items. La dernière révision date de 1996 pour aboutir au Beck Depression Inventory-II. Il s'agit d'un auto-questionnaire.

Dans ce questionnaire (cf Annexe II), le sujet estime la fréquence d'une symptomatologie au cours des deux semaines précédentes. Pour chaque item, le patient doit choisir une réponse parmi quatre phrases correspondant à un degré d'intensité croissante. Sa cotation varie entre 0 et 63. Un score ≥ 14 indique une dépression, qui est qualifiée de légère pour un score de 14 à 19, modérée pour un score de 20 à 28, ou sévère pour un score de score de 29 à 63.

2) L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

La Hospital Anxiety and Depression Scale, dont la première publication a lieu en 1983, comporte 14 items répartis en une sous-échelle dépression (HADS-D) et une sous-échelle anxiété (HADS-A). Les items de dépression et d'anxiété sont présentés successivement de façon alternée, mais peuvent être analysés de façon indépendante. C'est ici l'HADS-D qui va nous intéresser.

La Hospital Anxiety and Depression Scale-D comporte sept items qui concernent la dysphorie, le ralentissement et l'anhédonie (cf Annexe III). Il s'agit d'un auto-questionnaire qui concerne la semaine écoulée.

Le score de la Hospital Anxiety and Depression Scale-D est la somme des cotations. Il varie de 0 à 21. Les seuils du questionnaire sont 0 à 7 : absence de troubles dépressifs, 8 à 10 : troubles dépressifs suspectés, 11 à 21 : troubles dépressifs avérés.

3) Hamilton Depression Rating Scale (HDRS ou HAM-D)

Publié en 1960, la Hamilton Depression Rating Scale a été conçue pour être utilisée uniquement chez des sujets chez lesquels le diagnostic d'un trouble dépressif est établi. Il est utilisé pour quantifier le résultat d'un entretien. Cette échelle comporte classiquement 21 items. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire qui concerne la semaine écoulée (cf Annexe IV).

Cette échelle remplit l'objectif de montrer les changements de la maladie. Initialement, son but était d'évaluer l'efficacité de la 1^{re} génération des traitements antidépresseurs, dans les essais cliniques et comportait 17 items. La cotation de quatre items (items 18, 19, 20 et 21) n'est pas prise en compte pour le calcul du score total obtenu.

Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- de 10 à 13 : les symptômes dépressifs sont légers
- de 14 à 17 : les symptômes dépressifs sont légers à modérés
- au-dessus de 18 : les symptômes dépressifs sont modérés à sévères

4) Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

La Montgomery Asberg Depression Rating Scale est issue du « Comprehensive Psychopathology Rating Scale » réalisée en 1979. Ce questionnaire est conçu pour fournir une mesure sensible au changement de la sévérité de l'état dépressif, principalement durant un traitement pharmacologique antidépresseur. Il comporte dix items. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire qui concerne les sept jours précédents (cf Annexe V).

Le score varie de 0 à 60. Le score seuil de dépression est de 15. La note d'inclusion pour les essais médicamenteux est classiquement de 21.

3. Revue systématique de la littérature : Efficacité des traitements pharmacologiques sur les symptômes dépressifs des usagers de cocaïne

3.1 Matériel et méthodes

L'objectif de ce travail était de faire une revue systématique de littérature à partir de données publiées.

Le Guideline PRISMA, critères de qualité du travail, a été utilisé pour ce travail (cf Annexe I pour les détails).

Nous avons respecté les lignes directrices :

- Identifier le rapport comme une revue systématique de la littérature.
- En introduction justifier la pertinence du travail par rapport à l'état actuelle des connaissances scientifiques. De plus expliciter les critères PICO : Patient (à qui s'adresse l'Intervention, ici aux personnes usagers de cocaïne souffrant de symptômes dépressifs), Intervention (que recherche-t-on et comment, ici revue systématique de la littérature des études portant sur un traitement pharmacologique et regarder si les symptômes dépressifs des Patients baissent), Comparaison (ici par rapport à un placebo ou un autre traitement) et Outcome (le définir et donner s'il est positif ou négatif, ici une baisse significative des échelles dépressives).
- Cette étude est bien référencée au numéro CRD42021227192 sur Prospero.
- Toutes les sources et bases de données ont été définies et données.
- La stratégie de recherche a été explicitée, un flow chart a été réalisé.

- Pour les résultats toutes les études ont été sourcées, la taille de l'étude, la durée d'évaluation et les critères PICO ont été donnés chaque fois que possible.
- Toutes les études, même avec outcomes négatifs, ont été mises dans le travail.
- Le risque de biais ou les biais retrouvés ont été donné.
- Une discussion avec les conclusions et limites de ce travail a été faite.
- Il n'y a pas eu de financement ou aide financière pour ce travail.

3.1.1 Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été effectuée à partir des bases de données Pubmed, PsycInfo, Cochrane et Embase.

L'objectif était de repérer les articles évoquant à la fois les consommations de cocaïne, les symptômes dépressifs évalués à l'aide d'une échelle standardisée et l'utilisation d'un traitement médicamenteux quel qu'il soit.

Les équations de recherche ont été définies en collaboration avec le Dr Cabé et nous avons consulté par la suite le service documentaire de la Bibliothèque Universitaire de Clermont-Ferrand (Mme Pinol-Domenech) afin de les affiner. Les équations de recherche utilisées dans les bases Pubmed, PsycInfo et Cochrane pour cette revue étaient les suivantes :

- cocaine-related disorders[MeSH Terms] OR Cocaine[mesh] OR Cocaine[TW]

AND

- "Depressive Disorder"[Mesh] OR "depression"[MeSH Terms] OR Depressi*[TW] OR "melancholy"[Text Word] OR "dysthymic disorder"[Text

Word] OR "melancholias"[Text Word] OR "unipolar disorder"[Text Word] OR
"melancholia"[Text Word]

AND

- "drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[MESH] OR "treatment"[TW] OR
"therapeutics"[MeSH] OR therapeutic*[TW] OR "treatments"[TW] OR
"pharmacology"[Mesh] OR pharmacolog*[TW] OR "pharmacotherapy"[TW] OR
"administration and dosage"[Subheading] OR "therapeutic use"[Subheading]
OR "efficacy, clinical"[TW] OR "clinical effectiveness"[TW] OR "clinical
efficacy"[TW] OR "effectiveness, clinical"[TW] OR "antidepressive
agents"[MeSH Terms] OR Monoamine Oxidase Inhibitors[MeSH Terms] OR
"serotonin uptake inhibitors"[MeSH Terms] OR Antidepress* OR "Monoamine-
oxidase inhibitors" OR MAOIs OR acetylcarnitine OR agomelatine OR
alaproclate OR amersergide OR amiflamine OR amineptine OR amitriptyline
OR amoxapine OR befloxatone OR benactyzine OR brofaromine OR
bupropion OR butriptyline OR caroxazone OR chlorphenamidine OR
chlorpoxiten OR cilosamine OR cimoxatone OR citalopram OR clomipramine
OR clorgyline OR clorimipramine OR clovoxamine OR cyclobenzaprine OR
deanol OR demexiptiline OR deprenyl OR desipramine OR dibenzepin OR
diclofensine OR dothiepin OR desmethyldoxepin OR doxepin OR dosulepin OR
duloxetine OR escitalopram OR etoperidone OR femoxetine OR fenfluramine
OR fluotracen OR fluoxetine OR fluparoxan OR fluvoxamine OR idazoxan OR
imipramine OR iprindole OR iproniazid OR isocarboxazid OR litoxetine OR
lithium OR lofepramine OR maprotiline OR medifoxamine OR melitracen OR
metapramine OR mianserin OR milnacipran OR minaprine OR mirtazapine OR
moclobemide OR nefazodone OR nialamide OR nomifensine OR nortriptyline

OR noxiptiline OR norzimelidine OR opipramol OR oxaflozane OR oxaprotiline
OR pargyline OR paroxetine OR phenelzine OR pizotyline OR piribedil OR
pirlindole OR pivagabine OR prosulpride OR protriptyline OR quinupramine OR
quipazine OR reboxetine OR rolipram OR "Selective Serotonin Reuptake
Inhibitors" OR SSRI OR selegiline OR sertraline OR setiptiline OR sulpiride OR
teniloxine OR tetrindole OR thozalinone OR tianeptine OR toloxatone OR
tomoxetine OR tranylcypromine OR trazodone OR trimipramine OR 5-
Hydroxytryptophan OR venlafaxine OR desvenlafaxine OR viloxazine OR
viqualine OR zimeldine

Pour Embase, nous avons élargie la recherche en simplifiant l'équation car très peu
d'articles ressortaient sinon :

- 'cocaine dependence'/exp

AND

- 'depression'/exp

AND

- 'drug therapy'/exp

Seules les études originales ont été conservées, telles que les essais cliniques. Les
méta-analyse et reviews ont été exclues, toutefois leurs bibliographies ont permis de
repérer certains articles qui ne l'avaient pas été lors de la recherche avec les
équations. Les « case report » et les études de moins d'une semaine ont également
été exclus.

En plus de cette équation, nous avons limité la recherche aux articles se focalisant sur les humains (exclusions des études et revues sur les animaux).

La présélection des articles sur résumés a été effectuée le Dr Cabé et moi-même. Aucune exclusion n'a été faite sur la langue de rédaction de l'article. Les articles ont été publiés entre 1967 et 2021.

3.1.2 Sélection des études

La pré-sélection des articles s'est faite sur titres et résumés à partir de la base de données Pubmed, PsycInfo, Embase et Cochrane. Parmi les 3055 articles identifiés, 1046 ont été exclus pour cause de doublon entre les différentes bases de données. Sur les 2009 articles restants, 184 ont été inclus sur titre et résumé. La base de données Cochrane ne permettant pas d'exclure les doublons avant lecture des titres et des résumés, parmi les 70 articles identifiés, 34 doublons ont été exclus en aval. De plus pour les données PsycInfo et Embase, certains articles sont passés à travers l'exclusion des doublons et furent donc éliminés après, respectivement 8 et 7.

Pour rappel les reviews et méta-analyses n'ont pas été sélectionnés mais leurs bibliographies ont permis de retrouver 5 articles originaux qui n'ont pas été retrouvés à l'aide des équations.

Au total 135 articles seront évalués dans leur texte intégral.

Finalement, 33 articles ont pu être inclus. Les causes d'exclusion étaient :

- Absence ou données des symptômes dépressifs chez le patients non suffisantes (64 publications).
- Données non récupérables car texte intégral non disponible (23 publications).
- Données non exploitables (4 publications).

- Durée de l'étude trop courte, c'est-à-dire moins d'une semaine (1 publication).
- Substance étudiée dans l'étude ne correspondait pas à la cocaïne ou était associée avec trop de substances psychoactives sans connaître les chiffres exacts des consommations (6 publications).
- Patients déjà abstinents au début de l'étude en cocaïne (1 publication).
- Pas de traitement pharmacologique étudié mais psychothérapeutique (3 publications).

3.1.3 Extraction des données

Les données des articles inclus ont été vérifiées et extraites pour l'analyse statistique. Le critère principal de jugement était la baisse de symptômes dépressifs ou de troubles dépressifs dans son ensemble, quel que soit le traitement pharmacologique utilisé, objectivé à l'aide d'échelles d'évaluations des symptômes dépressifs. Comme dans de nombreuses études (104–107), une baisse significative de la symptomatologie était mesurée par une diminution d'au moins 50% du score de l'échelle de dépression après introduction d'une thérapeutique médicamenteuse, par rapport aux score présent dans l'évaluation initiale. Ce chiffre revenant souvent dans les études de références sur la dépression et l'efficacité des traitements pharmacologiques. Chaque fois que cela était possible, les données concernant la population, les méthodes diagnostiques, les traitements concomitants (pharmacologique ou psychothérapeutique), ainsi que l'évaluation de la baisse des consommations de cocaïne et certaines comorbidités telles que le trouble schizophrénique ou le trouble bipolaire étaient extraites. Pour chaque étude, nous avons également identifié les limites principales pour notre analyse, mentionnées ou non par leurs auteurs.

3.1.4 Flow Chart

La figure 6 est le flow chart de l'étude, qui résume les différentes étapes de sélection des articles à intégrer à la revue systématique de la littérature.

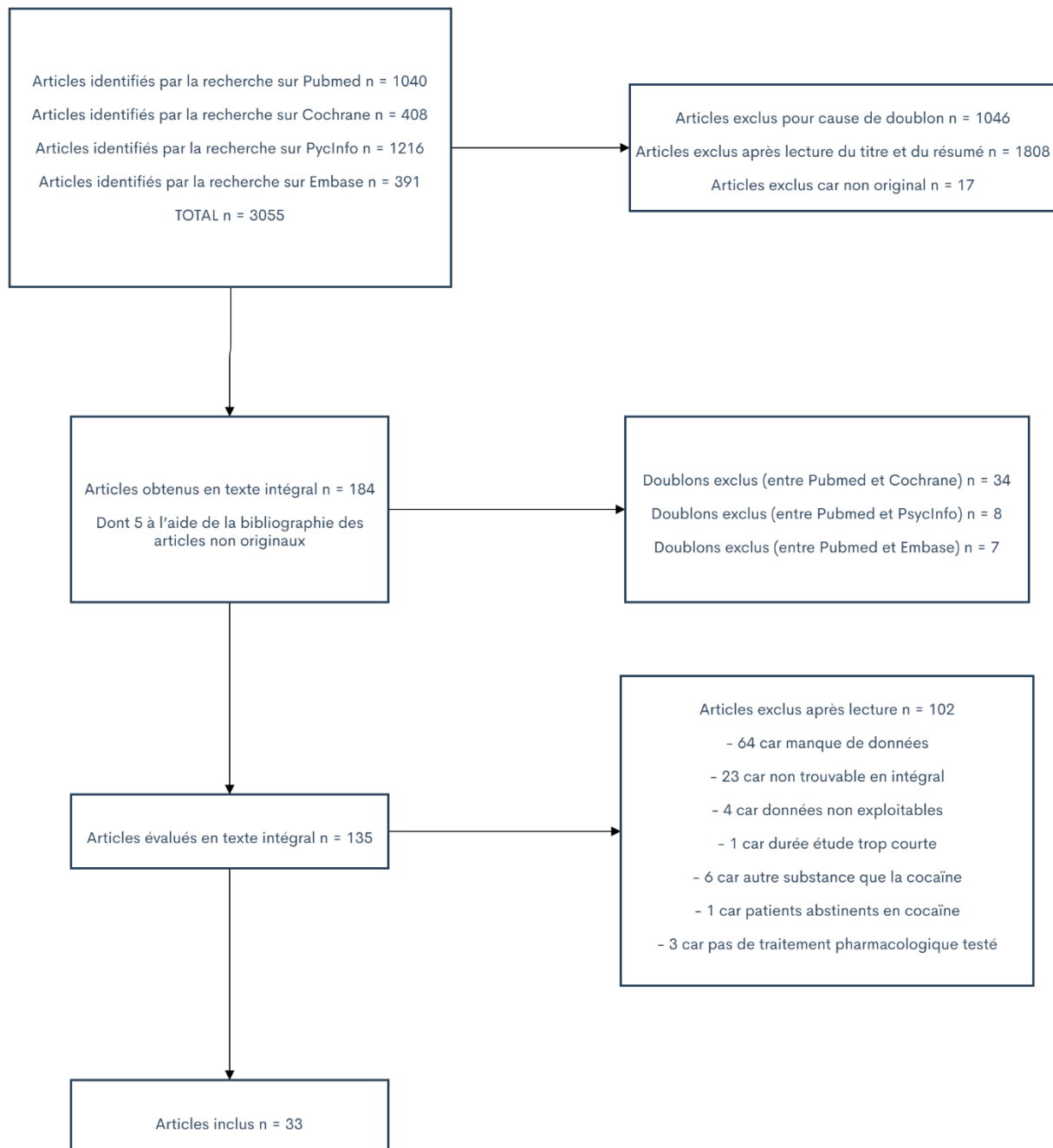


Figure 6 : Flow chart

Au total 33 études ont été incluses.

3.1.5 Analyse statistique

Les données chiffrées quantitatives ont été extraites des 33 études. Le logiciel Excel a permis de réaliser un tableau et extraire différentes données :

- Le nombre de patients total, du bras traitement, témoin et/ou placebo.
- L'âge moyen de la population totale, de chaque bras et ses écarts types.
- Le nombre d'hommes et femmes de chaque étude.
- Le nombre de patient atteint de comorbidités psychiatriques.
- Les valeurs chiffrées des différentes échelles évaluant les symptômes dépressifs, en début et en fin d'études (moyennes et écarts types lorsque possible).
- Le traitement pharmacologique sera précisé ainsi que sa famille thérapeutique.
- Les outcomes, c'est-à-dire une baisse de 50% de la valeur numérique de l'échelle dépressive entre le début et la fin d'évaluation a été également indiqué (valeur 1 pour positif, 0 pour négatif).

Toutes ces données permettront d'avoir une description des populations étudiées ainsi que des études.

Le tableau Excel résumé des principales caractéristiques de ces études est présenté en Annexe VI.

3.1.6 Description de la population

Trente-trois études ont été incluses représentant un total de 1 808 patients. Le nombre minimal de sujets inclus par étude était de 3 dans l'étude de Pavlovic de 2011 (108) et le nombre maximum de 149 dans l'étude de Margolin et al. de 1995 (109). Le nombre moyen de patients par article était de 54,8.

L'âge moyen des patients sur l'ensemble des études allait de 29.9 ans pour l'étude d'Alim et al. de 1994 (110) à 43.6 ans pour l'étude Reid et al. de 2009 (65). Le taux de patients représenté par les hommes était de 73%, en valeur absolue 1326, soit un sex ratio de 2,75.

L'immense majorité de la population était Américaine du nord, les études se déroulant aux USA. Seul une étude de Meneses-Gaya et al. de 2020 portant sur 25 patient se déroulait au Brésil (111) et celle de Pavlovic en Serbie (108).

Le tableau 1 résume les caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée

Variable	Patient
Total	1 808 (dont 1780 Américains)
Hommes (en %)	73
Âge moyen (en années)	36.8

Tous les patients des études ont eu un diagnostic de dépendance à la cocaïne à l'aide du DSM III, III-R ou DSM IV, aucune étude n'a utilisé la CIM. Ces différences étaient en lien avec l'année de publication de l'article.

Certaines études s'orientaient sur une population particulière avec des troubles psychiatriques spécifiques en plus de dépendance à la cocaïne.

Le tableau 2 résume ces études spécifiques.

Tableau 2 : Comorbidités et traitement associé des patients des différentes études

Trouble	Nombre d'études	Nombre de patients	Traitements associés
Schizophrénique	1	8	Aucun
Bipolaire	3	91	Valproate + Aripiprazole pour 1 étude
Lié à l'usage des opioïdes	5	294	Méthadone

A noter que dans de nombreuses études, les critères d'exclusions excluaient les patients qui présentaient des comorbidités addictives autres que le tabac, des comorbidités psychiatriques ou des idées suicidaires. Dans celles n'excluant pas les autres consommations que la cocaïne, l'alcool et le cannabis étaient présents de manière quasi systématique.

On retrouve dans 8 études, un traitement psychothérapeutique en plus du traitement pharmacologique, 2 type psychodynamique et 6 type cognitivo-comportementale.

3.1.7 Description des études

Le tableau suivant résume la source des différents articles que nous avons sélectionnés. Ils s'agissaient de revues de psychiatrie, neurologie, d'addictologie ou de pharmacologie. La publication la plus ancienne date de 1992, la plus récente de 2020. Toutes les études concernaient des adultes.

Tableau 3 : Répartition des études selon les Journaux

Nom du Journal	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
Drug and Alcohol Dependence	7	21 %
The American Journal of Drug and Alcohol abuse	6	18 %
Addiction	5	15 %
Journal of addictive diseases	3	9 %
Clinical Neuropharmacology	2	6 %
Journal of psychoactive drugs	1	3 %
Journal of affective disorders	1	3 %
The American Journal of addictions	1	3 %
The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences	1	3 %
The Journal of clinical psychiatry	1	3 %
Biological psychiatry	1	3 %
Nature – Neuropsychopharmacology	1	3 %
Bipolar disorders	1	3 %
Brazilian Journal of psychiatry	1	3 %
General Psychiatry	1	3 %

Les effectifs d'une étude à l'autre étaient très variables. Le détail en est donné dans le tableau 4.

Tableau 4 : Répartition des études selon les effectifs des patients

Effectif de patients	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
< 20	6	18,2 %
20 – 49	14	42,4 %
50 – 79	7	21,2 %
80 – 109	1	3,0 %
> 110	5	15,1 %

Les durées d'évaluations des patients étaient également très hétérogènes. On constate que plus de la moitié des études avaient une durée de douze semaines. Le tableau ci-après en donne les détails.

Tableau 5 : Répartition des études selon leur durée d'évaluation

Durée d'évaluation (en semaines)	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
1-2	3	9,1 %
3-6	3	9,1 %
7-8	3	9,1 %
9-10	2	6,1 %
10-11	2	6,1 %
12	17	51,5 %
>12	3	9,1 %

Toutes les études étaient des essais cliniques, toutefois certaines n'étaient pas contrôlées versus placebo, en double aveugle ou randomisées. Si une étude était en double aveugle, elle était à chaque fois randomisée. L'une des études avait à la fois un groupe placebo et un groupe de traitement comparé (112).

Tableau 6 : Les différents types d'études

Type étude	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
Versus placebo	24	72,7 %
Versus traitement comparé	2	6,1 %
Double aveugle	24	72,7 %
Randomisée	24	72,7 %

Dans les articles retenus, différentes échelles pour évaluer les symptômes dépressifs étaient présentes. Seules trois échelles ont été retrouvées : l'échelle d'Hamilton, l'échelle de Beck et l'échelle de Montgomery et Asberg. Les détails des méthodes utilisées sont donnés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Echelles des symptômes dépressifs utilisées

Echelles utilisées	Nombre d'études	Pourcentage d'étude	Nombre études baisse significative score absolue de l'échelle	Nombre études baisse significative score échelle du traitement versus placebo ou traitement comparé
Uniquement HAM-D	16	48,5 %	5	0
Uniquement BDI	14	42,4 %	10	1
HAM-D + BDI	2	6,1 %	0	0

MADRS + BDI	1	3,0 %	1	0
--------------------	---	-------	---	---

Parmi les 33 études retenues, 28 molécules pharmacologiques ont été évaluées. Nous les avons regroupées en familles thérapeutiques :

- Famille des antidépresseurs dont IRS/IRSNa, tricycliques, tétracyclique et autres.
- Famille des agonistes de la dopamine.
- Famille des neuroleptiques dont première et seconde génération.
- Famille des antiépileptiques.
- Famille des Alcaloïdes.
- Autres types de molécules.

Le tableau ci-après en résumé les caractéristiques :

Tableau 8 : Répartition des études selon les molécules thérapeutiques

Traitement	Nombre d'études	Nombre de patients total des études	Nombre de patients bras traitements
Antidépresseurs	13	870	451
IRS/IRSNa	6	350	190
<i>Fluoxétine</i>	3	134	79
<i>Citalopram</i>	1	75	36
<i>Venlafaxine</i>	2	141	75
Tricycliques	5	427	207

<i>Désipramine</i>	4	244	117
<i>Imipramine</i>	1	183	90
Tétracycliques	1	24	11
<i>Mirtazapine</i>	1	24	11
Autres antidépresseurs	1	69	43
<i>Néfazodone</i>	1	69	34
Agonistes de la dopamine	10	430	201
<i>Lisuride</i>	1	28	10
<i>Amantadine</i>	2	74	21
<i>Diethylpropion</i>	1	10	10
<i>Levodopa + Carbidopa</i>	1	30	15
<i>Cabergoline</i>	1	30	15
<i>Modafinil</i>	1	27	14
<i>Bupropion</i>	3	231	116
Antiépileptiques	7	217	142
<i>Lamotrigine</i>	3	95	80
<i>Carbamazépine</i>	1	40	20
<i>Valproate</i>	2	52	27
<i>Gabapentine</i>	1	30	15

Neuroleptiques	4	87	56
Typiques	1	8	8
<i>Flupentixol</i>	1	8	8
Atypiques	3	79	48
<i>Rispéridone</i>	1	31	15
<i>Quétiapine</i>	1	17	17
<i>Olanzapine</i>	1	31	16
Alcaloïdes	3	179	90
<i>Réserpine</i>	2	149	75
<i>Hydergine</i>	1	30	15
Autres molécules	4		
<i>Ritansérine (antagoniste sérotoninergique)</i>	1	80	40
<i>Célécoxib (AINS)</i>	1	23	10
<i>Cannabidiol (cannabinoïde)</i>	1	25	14
<i>Carnitine + CoQ10 (acide aminé + coenzyme Q10)</i>	1	30	15

3.2 Résultats

Nous allons maintenant présenter nos résultats sur les différentes molécules retrouvées dans cette revue de la littérature et décrire l'analyse de l'efficacité des différentes familles pharmacologiques.

3.2.1 La famille des « antidépresseurs »

Concernant cette famille thérapeutique nous avons inclus 13 études.

IRS et IRSNa

Pour les IRS et IRSNa 6 études ont été incluses regroupant 3 molécules : fluoxétine (3 études), citalopram (1 étude) et venlafaxine (2 études).

a) Fluoxétine

Une étude pilote sur la fluoxétine de 1994 de Petrakis portant sur 22 patients consommateurs de cocaïne, déjà sous méthadone pour trouble lié à l'usage des opioïdes. L'évaluation a duré 12 semaines, on constata une baisse non significative de l'échelle de Beck. Ici la fluoxétine n'était pas comparée à un bras placebo (113).

Le même auteur retesta cette molécule en 1998 avec une étude comprenant 44 patients (23 versus 21 sous placebo). Chaque patient de l'étude était consommateur de cocaïne avec un trouble dépressif. De plus chacun fût également sous méthadone car ancien ou consommateur actif d'opioïdes. L'échelle de Beck et Hamilton seront évaluées durant les 12 semaines. On ne retrouva pas une baisse significative de l'une et l'autre ni en comparaison au placebo ni en valeur absolue (114).

Il a été retrouvé une étude de Schmitz et al. datant de 2001 portant sur la fluoxétine. L'essai était en double aveugle : 34 patients traités par fluoxétine pendant 12

semaines, 34 sous placebo. Tous avaient le double diagnostic de « cocaïne dépendance » et « depressive disorder ». On retrouva une baisse significative de l'échelle de Beck entre le début à la fin de l'évaluation. Toutefois la baisse a eu également lieu sur le bras placebo de l'étude, il n'existe pas de différence significative de baisse entre le bras fluoxétine et la bras placebo (14).

b) Citalopram

Le citalopram a été testé dans une étude de 2007 de Moeller et al. portant sur 76 sujets consommateurs de cocaïne pendant 12 semaines. Il n'a pas été retrouvé de baisse significative de l'HAM-D entre le groupe traitement et le groupe placebo (115).

c) Venlafaxine

Une étude clinique de McDowell et al. de 2000 portant sur 11 patients ayant une dépendance à la cocaïne et chacun ayant également un diagnostic de dépression majeure traitée par venlafaxine pendant 12 semaines montra une baisse significative de l'échelle d'Hamilton passant d'une valeur de 18.0 la première semaine à 1.8 en fin de deuxième semaine. A noter l'absence de comparaison à un traitement de référence ou un placebo (116).

En 2014, Raby et al. réalisèrent une étude portant aussi sur la venlafaxine chez 130 patients (64 sous traitement contre 66 sous placebo) sur 12 semaines chez des consommateurs de cocaïne dépressifs. Le score BDI ne sera pas significativement abaissé entre les deux bras (117).

Les tricycliques

Pour les tricycliques 5 études ont été incluses regroupant 2 molécules : désipramine (4 études) et imipramine (1 étude).

a) Désipramine

Le traitement par désipramine fut testé par Ziedonis et son équipe en 1991. Dans cette étude 20 patients souffrant de dépendance à la cocaïne et de symptômes dépressifs ainsi que d'une dépendance aux opioïdes substitués sous méthadone. Les patients sont séparés en 3 bras : 9 sont traités par désipramine, 5 sous amantadine (antagoniste faible des récepteurs au glutamate de type NMDA, augmente la libération de dopamine et bloque la réabsorption de dopamine) et 6 sous placebo. L'évaluation dura 12 semaines. L'échelle BDI est ici utilisée pour évaluer les symptômes dépressifs. On ne retrouva pas de différence significative entre les deux bras traités (désipramine et amantadine). Toutefois versus placebo, le score BDI resta stable passant de 9.6 à 9.0 pour le bras désipramine alors que le bras placebo passa de 9 à 17.3, montrant une majoration des symptômes dépressifs. Dans cette étude la désipramine semble stabiliser les symptômes dépressifs mais ne les diminue pas (118).

La désipramine fut également comparée à l'amantadine par Weddington et al. en 1991 chez 54 patients consommateurs de cocaïne pendant 12 semaines. L'étude est réalisée en simple aveugle. Les patients ont bénéficié de psychothérapie dans les deux bras. La différence de l'échelle BDI n'était pas significative entre les deux groupes (112).

Arndt et al. étudia également la molécule versus placebo en 1992 pendant 12 semaines chez des anciens vétérans tous substitués à la méthadone et addicts à la cocaïne. L'échelle de Beck ne montra pas de différences significatives entre les deux groupes après 12 semaines de traitement (119).

Une étude sur la désipramine est réalisée par McDowell et al. en 2005. Elle compara des patients ayant une dépression majeure et consommateurs de cocaïne entre deux bras : traitement par désipramine (55 patients) et placebo (56) sur une période de 12 semaines. En comorbidités addictives on retrouva des consommations d'alcool et de cannabis, réparties de façon équilibrée dans les deux bras. Pour les symptômes dépressifs c'est l'échelle d'Hamilton qui a été utilisée diminuant de manière significative passant de 15.85 (écart type : 3.56) à T0 à 8.93 (6.72) à la 12^e semaine chez le bras traitement. L'échelle reste stable passant de 16.26 (5.51) à 11.28 (7.40) pour le bras placebo (120).

b) Imipramine

Galloway et al. réalisa une étude en 1994 comparant l'imipramine à 10mg et à 150mg dans deux bras, respectivement de 90 et 92 patients pendant 180 jours. Tous les patients avaient une addiction à la cocaïne et des symptômes dépressifs évalués à l'aide de l'échelle de Beck (121). Certains patients consommaient également de l'alcool, du cannabis, des opioïdes ou de la méthamphétamine en plus de la cocaïne les rendant non homogène entre eux. On retrouva une différence significative au niveau de la BDI entre les deux groupes (6 versus 3) à la douzième semaine. Toutefois en fin d'étude au 180^e jour l'écart n'existe plus dans les deux groupes avec une BDI à 5. A noter qu'il n'a pas été retrouvé les écarts types de la BDI dans l'étude.

Les tétracycliques

Pour cette famille d'antidépresseurs, seule une étude a été retrouvée

a) Mirtazapine

Une étude d’Afshar et al. de 2012 portant sur la mirtazapine sur 12 semaines comprenant 11 patients sous traitements et 13 sous placebo souffrant d’un double diagnostic « major dépression » et « cocaïne dépendance » ne retrouva pas de différence significative dans la baisse des symptômes dépressifs sur l’échelle d’Hamilton entre les deux bras (122).

Autres

La néfazodone est un antidépresseur atypique type phénylpiperazine approuvée par la FDA et retirée du marché en 2004 suite à des effets secondaires rares mais graves hépatotoxiques (123). Une évaluation de 8 semaines de Ciraulo de 2005 portant sur 69 personnes souffrant d’addiction à la cocaïne séparés en deux groupes néfazodone et placebo retrouva une baisse de l’HAM-D global mais pas d’écart significatif entre la baisse du groupe placebo et du groupe traitement (124).

3.2.2 La famille des agonistes de la dopamine

Concernant cette famille thérapeutique nous avons inclus 10 études comprenant 7 molécules différentes : lisuride, amantadine (2 études), diethylpropion, levodopa + carbidopa, cabergoline, modafinil et bupropion (3 études).

a) Cabergoline, Hydergine et Levodopa+Carbidopa

Shoptaw et al. en 2005 comparèrent trois molécules agonistes de la dopamine : la cabergoline, l’hydergine et la lévodopa/carbidopa ainsi qu’un bras placebo (15 patients dans chaque bras, tous consommateurs de cocaïne) durant 8 semaines. Bien que les auteurs décrivent la cabergoline comme prometteuse dans la diminution des consommations de cocaïne et le craving, cette dernière ne diminua pas les symptômes dépressifs dans l’étude (échelle d’Hamilton) (125). Les deux autres molécules,

l'hydroergine et le levodopa/carbidopa ne diminuent également pas de façon significative le score de l'échelle d'Hamilton dans cette étude.

b) Diethylpropion

Alim et al. en 1994 réalisèrent une étude sur 10 patients cocaïnomanes en essai clinique ouvert (pas de placebo ou traitement comparé) avec le diethylpropion durant 4 semaines. L'échelle de Beck diminua de manière significative (110).

c) Amantadine

Comme rapporté dans la partie sur les antidépresseurs, l'amantadine fut comparée à la désipramine dans plusieurs études.

Par Weddington et al. en 1991, comparée à la désipramine chez 54 patients consommateurs de cocaïne pendant 12 semaines. La différence de l'échelle BDI n'était pas significative entre les deux groupes (112).

Elle fut également comparée à la désipramine par Ziedonis et son équipe en 1991. Dans cette étude 20 patients souffrant de dépendance à la cocaïne et des symptômes dépressifs ainsi que de dépendance aux opioïdes substitués sous méthadone furent séparés en 3 bras : 9 furent traités par désipramine, 5 sous amantadine et 6 sous placebo. On ne retrouva pas de différence significative dans les symptômes dépressifs entre les 2 groupes traités (désipramine et amantadine), toutefois la BDI semble baisser de façon plus significative que le bras placebo (118).

d) Lisuride

Gillin et al. démontrèrent en 1994 que la lisuride n'est pas supérieur au placebo pour diminuer les symptômes dépressif (HAM-D). L'étude ne dura que 18 jours. A noter que

les 28 patients de l'étude avaient tous des comorbidités addictives (alcool et amphétamine) (126).

e) Bupropion

Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Utilisé comme anti-dépresseur aux USA, en France il a l'AMM seulement pour l'aide au sevrage tabagique.

Margolin et al. utilisèrent le bupropion en 1995 chez 74 patients contre 75 patients sous placebo, tous dépendants à la cocaïne. Tous les patients étaient sous méthadone, sevrés aux autres opioïdes. L'évaluation de 12 semaines ne trouva pas de différence significative entre les deux groupes sur la baisse des symptômes dépressifs (HAM-D) (109).

Une étude de Shoptaw et al. de 2008 portant sur 70 personnes souffrants d'addiction à la cocaïne avec des BDI mesurés sur 12 semaines ne retrouva pas de différence significative entre les deux groupes. La valeur BDI baissa bien mais de façon comparable dans le groupe traitement et placebo (127).

Sepede et al. réalisèrent une étude de 2014 sur le l'ajout de bupropion au valproate et l'aripiprazole chez des patients consommateurs de cocaïne souffrant de trouble bipolaire dans un étude ouverte (pas de double aveugle). La branche « add-on bupropion » sembla diminuer de façon significative l'HAM-D par rapport au groupe sans bupropion mais la diminution était inférieure à 50% (128).

f) Modafinil

En 2016, le modafinil versus placebo fut testé par Karila et al. avec comme échelles à J0 et J17 la MADRS et la BDI. Il sera retrouvé une baisse de plus de 50% de la BDI.

Les auteurs ne relèvent pas de différence significative entre les deux groupes (traitement et placebo) (129).

3.2.3 La famille des « neuroleptiques »

Pour cette famille thérapeutique nous avons sélectionné 4 études regroupant 4 molécules : flupenthixol, rispéridone, quétiapine et olanzapine.

De première génération ou « typiques »

a) Flupenthixol

Un projet pilote de 1998 de Levin et al. a permis à 8 patients atteints de trouble schizophrénique et consommateurs de cocaïne de bénéficier d'un traitement par flupenthixol. Il n'y avait pas de bras placebo. L'échelle de Beck passa de 17 au début de l'étude à 7 à la dixième semaine. (130).

De seconde génération ou « atypiques »

a) Rispéridone

En 2008, Loebel et al. réalisèrent un essai clinique avec de la rispéridone versus placebo sur une évaluation de 12 semaines comprenant 31 patients. A la fin de l'évaluation les symptômes dépressifs se sont majorés dans le groupe traitement avec une augmentation de 7.4 points (+/- 8.8) sur l'échelle d'Hamilton alors que cette dernière a baissé de 2.3 (+/- 5.8) dans le bras placebo (131).

b) Olanzapine

Une étude de 2005 de Reid et al. comparant sur 8 semaines le valproate, l'olanzapine et la carnitine + la coenzymeQ10 ne trouva de différence significative de baisse de l'HAM-D en début et fin d'évaluation entre les trois molécule ou versus placebo (132).

c) Quétiapine

Une étude fut réalisée en 2002 par Brown et al. avec 17 patients souffrant de trouble bipolaire et de dépendance à la cocaïne, sans bras placebo. Seulement 7 patients iront au bout des 12 semaines de l'évaluation. La baisse de l'HAM-D était non significative (75).

3.2.4 La famille des « antiépileptiques » ou « stabilisateurs de l'humeur »

Pour cette famille thérapeutique, nous avons inclus 7 études regroupant 4 molécules : la lamotrigine (3 études), le valproate (2 études), la carbamazépine et la gabapentine.

a) Lamotrigine et la gabapentine

Une étude de 2005 de Berger et al. portant sur trois molécules comparées entre elles : la lamotrigine, la gabapentine et la réserpine et un groupe placebo (15 patients souffrant d'addiction à la cocaïne dans chaque groupe) ne retrouva pas de différence significative de baisse de l'HAM-D, que ce soit en comparant les groupes les uns aux autres, avec le placebo ou de façon individuel (133).

Une étude de Brown et al. de 2006 s'étalant sur 34 semaines d'évaluation chez 62 patients souffrant d'un trouble bipolaire et consommateurs de cocaïne, traités par lamotrigine retrouva une baisse modérée non significative de l'échelle d'Hamilton. La lamotrigine ici n'est pas comparée à un placebo ou à un traitement de référence (134).

En 2011, Pavlovic, dans une étude regroupant trois patients usagers de cocaïne traités par lamotrigine, décrivait une baisse significative des symptômes dépressifs en utilisant l'échelle d'Hamilton (108).

b) Carbamazépine

En 1995 Kranzler et al. utilisèrent la carbamazépine dans leur étude : 20 patients pour ce traitement et 20 sous placebo pendant 12 semaines. L'échelle de Beck fut utilisée et ne retrouva pas de différence significative le long de l'étude entre les deux groupes consommateurs de cocaïne (135).

c) Valproate

Une étude de 2005 de Reid et al. comparant sur 8 semaines le valproate, l'olanzapine et la carnitine + la coenzymeQ10 ne trouva pas de différence significative de baisse de l'HAM-D en début et fin d'étude (132).

En 2009, Reid et al. essayèrent le valproate pendant 8 jours sur 10 patients versus 10 patients sous placebo après une période de « washout » médicamenteuse de 5 jours. L'échelle de Beck à J0 et J8 n'aura pas de différence significative entre le groupe témoin et médicamenteux (65).

3.2.5 La famille des Alcaloïdes

Pour cette famille de molécules, nous avons inclus deux études : l'une sur la réserpine et l'autre sur l'hydergine.

a) Réserpine

En 2007, la réserpine fut étudiée pour le trouble lié à l'usage de la cocaïne par Winhusen et al. à l'aide de 60 patients sous ce traitement et 59 sous placebo durant

12 semaines. Ce traitement se montra à la fois inefficace dans le sevrage de la cocaïne et sur la diminution des symptômes dépressifs (échelle d'Hamilton) (136).

b) Hydergine

L'hydergine est un mélange de sels de méthanesulfonate de trois ergot-alcaloïdes : dihydroergocristine, dihydroergocornine, et alpha- et beta-dihydroergocryptine. Au niveau pharmacologique il peut être également considéré comme un agoniste de la dopamine.

Dans l'étude de Shoptaw et al. en 2005 l'hydergine a été comparé à deux autres molécules agonistes de la dopamine : la cabergoline et le levodopa/carbidopa ainsi qu'un bras placebo (15 patients dans chaque bras, tous consommateurs de cocaïne) durant 8 semaines. Aucune de ces trois molécules n'a été efficace dans la baisse des symptômes dépressifs (échelle d'Hamilton) (125).

3.2.6 Autres classes pharmacologiques

Nous avons ici inclus 4 études regroupant 4 molécules de familles différentes.

a) Ritansérine

La ritansérine est un antagoniste aux récepteurs de la sérotonine, non commercialisé actuellement. En 2001 Cornish et al. publièrent une étude portant sur 80 patients souffrant de dépendance à la cocaïne dont 40 furent traités par ritansérine pendant 4 semaines (40 sous placebo). On retrouva une baisse significative de l'échelle de Beck dans les deux groupes, sans différence significative entre les deux (137).

b) Célécoxib

Le célécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé principalement dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales. Pendant 8 semaines, Reid et al. vont réaliser en 2005 une étude du célécoxib versus placebo de respectivement 10 et 13 patients souffrant de dépendance à la cocaïne. Au niveau de l'échelle de l'HAM-D, il a été retrouvé une baisse plus importante dans le bras célécoxib mais non significative (138).

c) Cannabidiol

En 2020, Meneses-Gaya et al. utilisèrent le cannabidiol versus placebo durant 10 jours pour évaluer la diminution de craving en cocaïne chez les patients. Ni la baisse du craving ni la baisse des symptômes dépressifs (évalués avec la BDI) ne seront significatifs (111).

d) Carnitine + CoQ10

C'est un acide aminé biosynthétisé. Une étude de 2005 de Reid et al. comparant sur 8 semaines le valproate, l'olanzapine et la carnitine + la coenzymeQ10 ne trouva pas non plus de différence significative de baisse de l'HAM-D en début et fin d'étude (132).

3.3 Discussion

3.3.1 Points essentiels de la revue systématique de la littérature

Les antidépresseurs

Il semblerait que les traitements de première ligne de la dépression, avec les IRS et les IRSNa en tête, ne seraient pas efficaces chez les consommateurs de cocaïne souffrant de troubles ou de symptômes dépressifs. La mirtazapine et la néfazodone non plus. Une méta-analyse de 2011 de Pani et al. partant sur 37 études et 3551 personnes démontra quant à elle que la famille des antidépresseurs dans son ensemble ne semble pas efficace dans le trouble lié à l'usage de la cocaïne et la réponse sur les symptômes dépressifs ne serait que partielle (56).

Les antidépresseurs tricycliques avec la désipramine ont montré un intérêt quant à la réduction des symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne. Toutefois le faible nombre d'études (3) dont 2 datant d'avant les années 2000 et le faible nombre de patients invitent à la prudence pour les conclusions. La durée des études n'a jamais dépassé les 12 semaines. On peut émettre l'hypothèse ici que la noradrénaline, neurotransmetteur principale majoré par la désipramine, pourrait jouer un rôle important sur les symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne. Toutefois les IRSNa, dont la venlafaxine fait partie, augmentent aussi la concentration de la noradrénaline au niveau des synapses et semblent ne pas avoir d'effet sur les symptômes dépressifs.

Une revue systématique de la littérature de 2008 de Salloum et al. portant sur 28 études semble démontrer que les antidépresseurs non IRS seraient plus efficaces

chez les patients souffrant d'une dépression majeure et un trouble lié à l'usage de substance, cocaïne inclus (139).

Une revue systématique de la littérature réalisée en 2003 par Lima et al. chez des suicidants dépendants à la cocaïne n'a pas montré de diminution du risque de récurrence après prescription d'antidépresseurs, notamment la désipramine, la fluoxétine, la ritansérine, la gépirone (antidépresseur de la famille des azapirone), le bupropion et l'imipramine. L'étude conclue que la prescription d'antidépresseurs ne diminue ni le craving en cocaïne, ni le risque de récurrence de passage à l'acte (140).

Les symptômes dépressifs sont classiquement associés au système sérotoninergique, les IRS étant de nos jours le traitement médicamenteux de première ligne. On peut donc constater que les traitements pharmacologiques faisant références dans la dépression et les symptômes dépressifs ne semblent que peu efficaces chez les cocaïnomanes souffrant de symptômes dépressifs. L'hypothèse serait que les antidépresseurs interviennent sur le mécanisme sérotoninergique alors que la cocaïne intervient sur celui dopaminergique, créant un déficit en dopamine lorsque la consommation de cocaïne devient chronique.

Les agonistes de la dopamine

Le mécanisme d'action dopaminergique pourrait être expliqué grâce au modèle de dépression dopaminergique qui peut être observé dans la maladie de Parkinson, où les symptômes sont corrélés avec les niveaux de dopamine comme le démontre Ardouin et al (141). Dans cette maladie, la phase hypodopaminergique entraîne des symptômes dépressifs, une anxiété, une apathie, une anhédonie, des dysfonctionnements cognitifs et des troubles du sommeil (141,142). Dans les années

1990 on utilisait même le terme de dépression « atypique » parkinsonienne. Cette hypodopaminergie entraîne ensuite un déséquilibre du système dopamine/acétylcholine dans le cerveau avec une hypercholinergie relative responsable des syndromes extrapyramidaux parkinsoniens tel que les tremblements (143). Un traitement agoniste dopaminergique permet de lutter contre ces symptômes et un rétablissement rapide, on parle même « d'éveil » des malades avec amélioration de l'apathie, des troubles de sommeil et de la libido. Un traitement anticholinergique quant à lui pourrait avoir un intérêt dans le rééquilibrage de la proportion dopamine/acétylcholine (144,145).

La phase hyperdopaminergique, qui est un effet secondaire induite par les traitements dopaminergiques, est caractérisée par des hallucinations, des délires et des comportements compulsifs, tels que le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs et les crises de boulimies (146,147). Nous pouvons faire le parallèle avec les pics et carences dopaminergiques observés chez les consommateurs de cocaïnes ainsi que les symptômes dépressifs atypiques dont ils souffrent. Lors de la déplétion de dopamine, et donc de l'extinction de ces effets positifs, une phase de « descente » se met en place avec une inversion de l'humeur sur une phase dépressif, de l'anxiété et de l'irritabilité (48–50). Tye et al. ont mis en évidence à l'aide de protocoles expérimentaux sur la souris un effet instantané et réversible de l'inhibition des neurones dopaminergiques sur la baisse de la motivation et l'apparition d'une anhédonie. Ils ont également montré une action antidépressive de l'activation séquentielle des neurones dopaminergiques chez la souris soumis à un stress reproduisant un syndrome dépressif (148). La famille des agonistes de la dopamine pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

Dans une étude publiée en 2005, Focchi et al. testent la pergolide sur 22 patients (20 dans le groupe contrôle) pendant 4 semaines. On retrouva une baisse des symptômes dépressifs dans les deux groupes avec l'HAM-D mais pas de différence significative entre les deux groupes (149). Cette molécule fut également testée par Malcolm et al. en 2000 dans un essai randomisé en double aveugle sur 5 ans chez 358 participants. Il n'a pas été retrouvé d'effet sur le craving et/ou l'abstinence en cocaïne, ni sur une diminution de la BDI (150).

Grabowski et al. en 2001, ont randomisé 128 sujets souffrants de dépendance à la cocaïne entre dextroamphétamine et placebo et ont été évalués à l'aide de l'échelle BDI. Après 22 semaines la BDI a été de nouveau évaluée et les auteurs de retrouvent pas de différence significative (151).

Autre étude : durant 3 semaines, Eiler et al. en 1995 ont étudié l'effet de la bromocriptine sur les symptômes dépressifs chez 29 patients cocaïnomanes repartis entre traitement et placebo : on ne nota pas de différence significative entre les deux groupe sur l'échelle de Beck selon les auteurs (152).

Ces quatre études n'ont pas été intégrées à la revue systématique de la littérature car leurs auteurs respectifs concluent sur la non-diminution des valeurs des échelles dépressives sans en donner les chiffres exacts.

En 2009 une étude de Mooney et al. semble aller dans le sens d'une efficacité de ce type de traitement. Elle portait sur 82 patients consommateurs de cocaïne randomisés en double aveugle entre méthamphétamine et placebo durant 8 semaines. Elle sembla indiquer qu'en plus d'avoir un intérêt dans la réduction du craving et la diminution des consommations en cocaïne, les patients sous méthamphétamine avaient des symptômes dépressifs (BDI) en diminution de façon significative (153). Toutefois les

valeurs de l'échelle n'ont pas été données de manière explicite l'excluant de notre revue systématique de la littérature. Les auteurs concluent que cette substance est trop addictogène pour être intéressante en thérapeutique et que la recherche devrait se focaliser sur des molécules parentes mais moins addictives.

Le modafinil semble également une molécule intéressante, toutefois des études plus robustes, spécifiquement focalisées sur les symptômes dépressifs des usagers de cocaïne avec plus de patients sur une durée plus longue sont nécessaires.

En 1988, Handelsman et al. réalisèrent un essai ouvert de 12 semaines et portant sur 18 patients cocaïnomanes sous traitement par méthadone sembla indiquer que l'amantadine aurait un effet de baisse de la BDI (données non suffisantes pour être incluses dans la revue systématique de la littérature). Toutefois le manque de double aveugle et de placebo limite les conclusions de cette étude (154).

L'hypothèse d'une hypodopaminergie chez les consommateurs de cocaïne est bien documentée. L'hypothèse que cette hypodopaminergie est cause de symptômes dépressifs semble solide aujourd'hui, toutefois cette revue systématique de la littérature semble montrer que cette hypothèse n'est pas suffisante. Probablement que d'autres facteurs rentrent en jeu dans l'apparition de symptômes de dépressifs, notamment plusieurs autres neurotransmetteurs interviendraient.

Une grosse méta-analyse de 2015 de Minozzi et al. portant sur ces molécules agonistes de la dopamine regroupant 24 études et incluant 2147 patients met à mal l'hypothèse hypodopaminergique et ne retrouva aucune efficacité sur les symptômes dépressifs (155).

Il aurait été intéressant d'étudier l'évolution des symptômes dépressifs de consommateurs de cocaïne sous traitement concomitant d'un inhibiteur de la

recapture de la sérotonine et d'un agoniste de la dopamine. L'autre théorie serait que les récepteurs en dopamine, suractivés par la cocaïne, ne répondraient plus bien aux stimuli envoyés par les traitements agonistes de la dopamine et donc seraient, par un phénomène de tolérance, moins efficaces chez les consommateurs de cocaïne.

Les neuroleptiques

Théoriquement cette famille de molécules ne semble pas être le premier choix pour aider les patients dépendant à la cocaïne à diminuer leurs symptômes dépressifs. En effet les neuroleptiques, notamment ceux de première génération, agissent sur les récepteurs neuronaux en antagonisant par blocage les récepteurs D2 dopaminergique, eux même responsables en partie des symptômes psychotiques (156,157).

D'après notre hypothèse les symptômes dépressifs chez les cocaïnomanes viendraient d'un déficit en dopamine, les neuroleptiques auraient donc tendance à aggraver ces derniers. Dans notre revue de la littérature, certaines études semblent montrées une efficacité dans la baisse des symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne tel que le flupenthixol (130). Toutefois la population de cette étude souffrait également de trouble schizophrénique. En effet le traitement diminua les symptômes schizophréniques dans l'étude. Cela pourrait avoir pour conséquence à son tour une baisse des symptômes dépressifs. Il faudrait donc réaliser de nouvelles études dans une population sans comorbidité schizophrénique avant de conclure à un intérêt du flupenthixol.

Ce raisonnement s'applique à la plupart des études impliquant les neuroleptiques dans cette revue systématique de la littérature. Le fait que les neuroleptiques typiques ou

atypiques puissent être un traitement pour les troubles schizophréniques ou le trouble bipolaire limite la conclusion que ces derniers soient efficaces pour les symptômes dépressifs des consommateurs de cocaïne.

A noter une étude de Nejtek et al. de 2008 qui compara la quétiapine et la rispéridone pendant 20 semaines sur la diminution des symptômes dépressifs chez des patients souffrants à la fois de trouble bipolaire et de dépendance à la cocaïne. Il a été retrouvé une diminution significative dans les deux groupes par rapport à l'état dépressif de départ des patients. Toutefois pas de différence notable entre les deux groupes (158). Cette étude n'a pas été intégrée à notre revue systématique de la littérature car les auteurs concluent sans nous donner les valeurs de l'échelle dépressive.

Les antiépileptiques

Cette famille de molécules ne semble pas efficace pour réduire les symptômes dépressifs chez les consommateurs de cocaïnes. La seule étude significative portant sur la lamotrigine inclus des patients souffrant de trouble bipolaire. Le traitement, efficace sur ce trouble peut donc induire des biais. D'autres études avec des patients ne souffrant pas de trouble bipolaire sont nécessaires.

Autres

Les agents gabaergiques tel que le tiagabine comparé à la sertraline et la donépézil (inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase) en 2005 par Winhusen et al. ne trouva pas de résultat significatif sur la baisse des symptômes dépressifs (159). Kahn et al. ont évalué le baclofène 60mg en 2009 sur 160 volontaires dépendant à la cocaïne pendant 8 semaines (80 sous baclofène et 80 sous placebo). Aucune différence n'a

été notée entre les deux groupes, que ce soit sur la réduction des consommations ou craving ou sur la diminution de l'échelle d'Hamilton (160).

Les autres familles thérapeutiques, que ce soit les AINS, les antagonistes des récepteurs de la sérotonine, le cannabidiol ou les alcaloïdes ne sembleraient pas efficaces pour réduire les symptômes dépressifs chez les consommateurs de cocaïnes.

Quant aux anticholinergiques, une étude de Dieckmann et al de 2014. portant sur le Bipéridène ne montra pas de différence significative versus placebo sur la baisse de symptômes dépressifs chez les 111 patients consommateurs de cocaïne (161).

Toutes les études citées dans cette « discussion » et non citées dans la partie « résultats » sont des études exclus pour manque des données brutes chiffrées des échelles dépressives. Toutefois leurs conclusions intéressantes font que nous les avons intégrées à cette partie « discussion ».

3.3.2 Les facteurs pouvant influencer les résultats et ses limites

Nous constatons que peu d'études de l'évaluation des symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne existent. Bien souvent il s'agit d'études évaluant l'efficacité d'un traitement sur l'abstinence en cocaïne. Des données de la baseline et en fin d'étude ont pu être récupérées indirectement.

Cela entraîne plusieurs conséquences :

En premier lieu, les études n'ont pas été pensées pour l'évaluation des symptômes dépressifs. De nombreuses données sont soit manquantes soit non exhaustives. Dans la majorité des études nous avons une échelle des symptômes dépressifs pour évaluer

les patients en baseline (BDI ou HAM-D et une seule étude avec la MADRS), puis une évaluation en fin d'études avec la même échelle. Il aurait été intéressant d'avoir également des évaluations à mi-parcours.

Les durées de suivi des patients étaient globalement trop courtes pour évaluer l'évolution des symptômes dépressifs dans le temps et être réellement pertinentes. Dans plus de la moitié des études incluses, la durée d'évaluation était de 12 semaines, rarement plus longtemps.

La population étudiée est souvent trop faible avec quelques dizaines de patients dans la plupart des études empêchant les résultats d'être pertinents sur une population générale de consommateurs.

Au niveau du traitement contrôle, la plupart des traitements pharmacologiques étudiés étaient versus placebo, randomisés, en double aveugle. Le double aveugle était important pour éviter les biais dans l'évaluation des symptômes dépressifs que ce soient les investigateurs avec des hétéro-questionnaires comme l'échelle d'Hamilton/MADRS ou les patients pour les auto-questionnaires tel l'échelle de Beck. Toutefois nous pouvons dire que par les effets secondaires importants des molécules étudiées, notamment les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques, le double aveugle fut probablement bien souvent levé et les investigateurs comme les patients pouvaient deviner quel bras leur a été attribué. Il aurait été intéressant que plus d'études comparent la molécule étudiée à la même molécule à de faible posologie pour maintenir les effets secondaires. Dans cette revue systématique de la littérature seul Galloway et al. ont procédé comme ceci dans une étude de 1994 (121).

Certaines études ciblaient des pathologies spécifiques notamment le trouble bipolaire ou la schizophrénie chez les consommateurs de cocaïne. L'évaluation de molécules

thérapeutiques efficaces sur les symptômes dépressifs pouvait donc avoir des biais. En effet on ne sait pas si les patients allaient mieux sur le plus thymique grâce aux propriétés antidépressives propres des traitements dans le trouble lié à l'usage de la cocaïne ou si l'amélioration était dû au fait que les traitements agissaient sur les symptômes de la maladie (par exemple symptômes positifs dans la schizophrénie) et donc amélioreraient indirectement le moral des patients.

Dans certaines études, les investigateurs avaient également mis en place, en parallèle, de la psychothérapie. Les patients semblaient bien réagir rendant plus complexe l'interprétations des résultats des modifications du score des échelles de symptômes dépressifs.

Dans la plupart des études, il est dit que les patients étaient consommateurs d'autres substances psychoactives que la cocaïne : tabac, alcool, cannabis, méthamphétamine et même opioïdes pour cinq d'entre elles. Ces substances pouvaient être elles aussi pourvoyeuses de modifications thymiques, induisant des biais.

Enfin, les échelles d'évaluation des symptômes dépressifs pouvaient aussi influencer les résultats. Dans cette revue systématique de la littérature nous avons retrouvé 3 échelles. La MADRS, pour une étude et les échelles d'Hamilton et de Beck pour la majorité d'entre elles. L'échelle de Beck est un auto-questionnaire. Les résultats auraient pu donc être différents des hétéro-questionnaires (MADRS et HDRS). De plus les échelle HDRS et MADRS ont été créées spécifiquement pour évaluer la réponse aux traitements pharmacologiques et semblent donc être plus pertinentes que l'échelle de Beck dans le cadre de notre travail.

Il aurait été intéressant que les auteurs des études évaluent les symptômes dépressifs à la fois avec un auto-questionnaire et un hétéro-questionnaire pour constater s'il

existait des différences entre le ressenti de l'utilisateur de cocaïne et l'évaluation objective extérieure.

3.3.3 Points forts et limites de notre étude

Cette étude nous a permis de comparer des molécules diverses et plusieurs familles thérapeutiques. C'est à notre connaissance la première revue de la littérature à ce sujet. Le nombre d'études de départ repérées à l'aide des équations fut de plusieurs milliers permettant d'être le plus exhaustif possible. De plus dès qu'il a été possible nous avons récupéré les études cliniques intéressantes des reviews et méta-analyses. A part pour l'une d'entre elle, toutes les études incluses utilisaient l'HAM-D ou la BDI pour leur score de dépression les rendant comparables à ce niveau.

Nous avons pu en tirer des résultats : le fait que les traitements de première intention contre les épisodes dépressifs caractérisés, IRS et IRSNa, ne semblaient pas efficaces sur les symptômes dépressifs des consommateurs de cocaïne et que les agonistes de la dopamine ou la désipramine pouvaient être une voie intéressante. D'autres études sont toutefois nécessaires pour conclure.

Au niveau des limites, les études restaient difficilement comparables entre elles, les patients étaient trop différents d'une étude à l'autre : comorbidités psychiatriques, polyconsommations de substances psychoactives, traitements psychiatriques concomitants. Ceci rendant complexe d'extrapolation des résultats à une population plus grande. De plus à part pour une étude se déroulant au Brésil et une autre en Serbie, toutes les études ont eu lieu aux USA rendant encore une fois l'extrapolation des données plus complexe.

Une méta-analyse aurait été intéressante pour analyser au mieux les données récupérées dans cette revue systématique de la littérature (cf ANNEXE VI qui en est un résumé). Travailler avec un biostatisticien aurait été nécessaire pour s'assurer de la justesse de nos résultats ou pour les affiner. Nous pensons notamment au cut-off choisi dans la baisse du score des échelles de symptômes dépressifs de 50 %, ce chiffre est retrouvé pour évaluer l'efficacité des molécules antidépressives. Toutefois au vu de la symptomatologie atypique des usagers de cocaïne, peut-être qu'une autre valeur aurait été plus pertinente. Nous donnerons suite à ce travail de thèse pour aller dans ce sens avec si possible la réalisation d'une méta-analyse.

Enfin 23 études qui nous ont semblé intéressantes non pas pu être récupérées par les différents moyens que nous disposions. Certaines étant trop anciennes, le texte intégral n'était pas trouvable.

4. Conclusion

Comme nous l'avons abordé au début de cette thèse, la substance psychoactive qu'est la cocaïne n'est pas un épiphénomène et touche de nombreux pays ainsi que toutes les classes de la société. Cela a des conséquences économiques, sociales et sanitaires. Aujourd'hui il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace reconnu pour traiter le trouble lié à l'usage de la cocaïne. Certaines pistes sont prometteuses mais demandent encore à être étudiées. Parmi les différentes conséquences délétères qu'entraîne une consommation chronique de cette substance, nous nous sommes focalisés sur les symptômes dépressifs qui aggravent le pronostic de ces patients en favorisant la rechute et la mauvaise observance thérapeutique. Ces derniers sont présents de façon quasi systématique chez les usagers, et les traitements faisant référence dans les troubles dépressifs ne semblent que peu efficaces dans ce contexte.

Ce travail de revue systématique de la littérature, avait pour objectif d'avoir une vision exhaustive sur les études pharmacologiques s'intéressant aux symptômes dépressifs chez les consommateurs de cocaïne. Ces études sont peu nombreuses et les données sont très hétérogènes. Elles sont réalisées sur des durées souvent trop courtes, le nombre de patients est limité, les échelles des symptômes dépressifs sont diverses ou peu adaptées ce qui rend l'homogénéité des résultats complexe. Certains standards de qualité tel que le double aveugle ou l'utilisation d'un placebo ne sont par ailleurs pas toujours respectés. On retrouve des éléments en faveur d'une faible efficacité des traitements usuels de la dépression, comme les antidépresseurs, avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) en tête. D'autres classes pharmacologiques tel que les

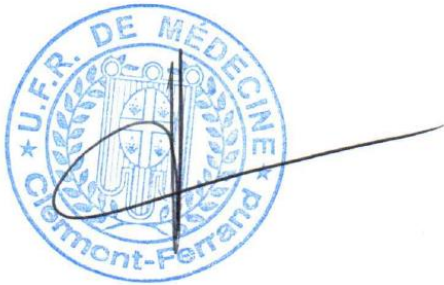
neuroleptiques ou les antiépileptiques appelés aussi stabilisateurs de l'humeur ne semblent également pas efficaces sur les symptômes dépressifs ou semblent montrer une efficacité modérée mais d'importantes comorbidités psychiatriques dans la population étudiée empêchent de faire des conclusions.

Certaines molécules intéressantes ressortent toutefois : un antidépresseur tricyclique, la désipramine, et au niveau des agonistes dopaminergiques, la méthamphétamine et le modafinil. Les résultats de ces études restent hétérogènes et les auteurs se montrent prudents dans leurs conclusions. La dysrégulation du système dopaminergique chez les usagers de cocaïne est aujourd'hui étayée mais l'amélioration de leur santé psychique et mieux-être vont bien au-delà de cela, et l'instauration d'un agoniste dopaminergique ne semble souvent pas suffisante.

Cette thèse est le premier travail de synthèse qui s'intéresse spécifiquement à la prise en charge des symptômes dépressifs retrouvés chez les usagers de cocaïne. Il serait intéressant de poursuivre cette recherche vers une méta-analyse des données présentes dans les études sélectionnées pour cette revue systématique de la littérature afin de pouvoir étudier des groupes de sujets plus importants. Dans l'idéal, la conduite d'études cliniques plus robustes, spécifiquement ciblées sur les symptômes dépressifs chez les consommateurs de cocaïne, serait indispensable pour mieux traiter ces symptômes et limiter leur impact.

En l'absence de traitement de référence, il nous semble primordial de souligner ici l'importance et la nécessité de renforcer la prévention primaire et secondaire du trouble lié à l'usage de la cocaïne, c'est-à-dire la prévention de l'initiation de la consommation et de son usage chronique. Aujourd'hui elles restent le meilleur moyen connu pour lutter contre ce trouble et les pathologies associées.

Le Doyen - Directeur de l'UFR de Médecine,



Le Président du Jury,

301081224

A. Brossat

A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. Brossat", written below the printed name.

Références bibliographiques

1. Beck F, Guignard R, Richard J-B, Tovar M.L, SPILKA S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014 [Internet]. OFDT. 2015. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-niveaux-dusage-des-drogues-en-france-en-2014-tendances-99-mars-2015/>
2. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511-8.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1994;51(1):8-19.
4. SAMHSA. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2011MHFDT/2k11MHFR/Web/NSDUHmhfr2011.htm>
5. Mahoney JJ, Thompson-Lake DGY, Cooper K, Verrico CD, Newton TF, De La Garza R. A comparison of impulsivity, depressive symptoms, lifetime stress and sensation seeking in healthy controls versus participants with cocaine or methamphetamine use disorders. *J Psychopharmacol*. janv 2015;29(1):50-6.
6. Zubaran C, Foresti K, Thorell MR, Franceschini P, Homero W. Depressive symptoms in crack and inhalant users in Southern Brazil. *J Ethn Subst Abuse*. 2010;9(3):221-36.
7. Corcos M. Suicidalité et addictions : données épidémiologiques et réflexions psychopathologiques. *Le Carnet PSY*. 2003;n° 85(8):24-6.
8. Petit A, Reynaud M, Lejoyeux M, Coscas S, Karila L. Addiction à la cocaïne : un facteur de risque de suicide ? *La Presse Médicale*. 1 juill 2012;41(7):702-12.
9. Zhornitsky S, Le TM, Dhingra I, Adkinson BD, Potvin S, Li C-SR. Interpersonal Risk Factors for Suicide in Cocaine Dependence: Association with Self-Esteem, Personality Traits, and Childhood Abuse. *Suicide Life Threat Behav*. août 2020;50(4):867-83.
10. Conner KR, Piquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2008;98(1-2):13-23.
11. Teichner G, Horner MD, Harvey RT. Neuropsychological predictors of the attainment of treatment objectives in substance abuse patients. *Int J Neurosci*. 2001;106(3-4):253-63.
12. Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA*. 21 avr 2004;291(15):1887-96.
13. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 4 avr 2005;78(1):1-22.

14. Schmitz JM, Averill P, Stotts AL, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend.* 1 août 2001;63(3):207-14.
15. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addict Behav.* janv 2012;37(1):11-24.
16. Spilka S., Richard J.-B., Le Nézet O., Janssen E., Brissot A., Philippon A., Shah J., Chyderiotis S., Andler R., Cogordan C. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017 [Internet]. OFDT. 2017 [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/>
17. Cocaïne et crack: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. EMCDDA. 2020 [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine_fr
18. UNODC World Drug Report 2019 - World [Internet]. UNODC. 2019 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/world/unodc-world-drug-report-2019>
19. Beck F., Guignard R., Richard J.B. Usages de drogues et pratiques addictives en France Analyses du Baromètre santé Inpes 2010. La documentation française; 2014.
20. Cocaïne et crack - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. OFDT. 2020 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/>
21. Spilka S., Godeau E., Le Nézet O., Ehlinger V., Janssen E., Brissot A., Philippon A., Chyderiotis S. Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les adolescents du secondaire en 2018. OFDT; 2018.
22. Ragoucy-Sengler C. La cocaïne. *Revue Française des Laboratoires.* 1 avr 2000;2000(322):35-40.
23. Lecompte Y. Les drogues - Tout savoir sur leurs effets, leurs risques et la législation. Librairie Eyrolles; 2003.
24. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A, Jourdain-Menninger D. *Traité d'addictologie.* Lavoisier. Paris; 2016. (Médecine-Sciences).
25. Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, et al. An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: a call to action. *Subst Abus.* 2014;35(3):321-7.
26. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry.* déc 1991;52(12):509-12.
27. Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* août 1999;1(4):109-13.
28. Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(3):177-96.
29. Koppel BS, Samkoff L, Daras M. Relation of cocaine use to seizures and epilepsy. *Epilepsia.* sept 1996;37(9):875-8.

30. Richards JR, Le JK. Cocaine Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430976/>
31. Richards JR, Garber D, Laurin EG, Albertson TE, Derlet RW, Amsterdam EA, et al. Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. juin 2016;54(5):345-64.
32. Schwartz RH, Estroff T, Fairbanks DN, Hoffmann NG. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. janv 1989;115(1):63-4.
33. Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse*. 1995;7(4):481-97.
34. Amundsen EJ, Reid MJ. Self-reports of consumption of amphetamines, cocaine and heroin in a survey among marginalized drug users. *Sci Total Environ*. 15 juill 2014;487:740-5.
35. Cruz M, Bertoni N, Bastos FI, Burnett C, Gooch J, Fischer B. Comparing key characteristics of young adult crack users in and out-of-treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 10 janv 2014;9:2.
36. Surratt HL. Indigence, marginalization and HIV infection among Brazilian cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2000;58(3):267-74.
37. Blaise G, Vanhooteghem O. Perforation de la cloison nasale dans un contexte d'inhalation de cocaïne. *Rev Med Liege*. 2005;4.
38. Castelain V, Lavigne T, Jaeger A, Schneider F. Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives : alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis. *Réanimation*. mai 2005;14(3):186-95.
39. Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Villeda-Hernandez J, Nava-Ruiz C, Santamaria A. Brain lesions induced by chronic cocaine administration to rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janv 2002;26(1):59-63.
40. Cressman AM, Natekar A, Kim E, Koren G, Bozzo P. Cocaine abuse during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. juill 2014;36(7):628-31.
41. Wong S, Ordean A, Kahan M, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Consommation de substances psychoactives pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. avr 2011;33(4):385-405.
42. Cressman AM, Koren G, Pupco A, Kim E, Ito S, Bozzo P. Maternal cocaine use during breastfeeding. *Can Fam Physician*. nov 2012;58(11):1218-9.
43. Taylor M, Mackay K, Murphy J, McIntosh A, McIntosh C, Anderson S, et al. Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse: results from a survey of clinical experts across Scotland. *BMJ Open*. 1 janv 2012;2(4):e000774.
44. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 24 mars 2007;369(9566):1047-53.

45. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 24 avr 1997;386(6627):827-30.
46. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress A-R, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 14 juin 2006;26(24):6583-8.
47. Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J Anal Toxicol*. oct 1995;19(6):459-78.
48. Drake LR, Scott PJH. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cocaine. *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2358-72.
49. Nestler EJ. The Neurobiology of Cocaine Addiction. *Sci Pract Perspect*. déc 2005;3(1):4-10.
50. Prakash A, Das G. Cocaine and the nervous system. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. déc 1993;31(12):575-81.
51. Tassin J-P. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. *L'information psychiatrique*. 2007;Volume 83(2):91-7.
52. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. août 2005;162(8):1403-13.
53. Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 12 oct 2008;363(1507):3113-23.
54. Rounsaville BJ. Treatment of cocaine dependence and depression. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2004;56(10):803-9.
55. Buchholz J, Saxon AJ. Medications to treat cocaine use disorders: current options. *Curr Opin Psychiatry*. juill 2019;32(4):275-81.
56. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 déc 2011;(12):CD002950.
57. Indave BI, Minozzi S, Pani PP, Amato L. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cité 4 juill 2021];(3). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD006306.pub3>
58. Minozzi S, Cinquini M, Amato L, Davoli M, Farrell MF, Pani PP, et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cité 4 juill 2021];(4). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD006754.pub4>
59. Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010 [cité 4 juill 2021];(1). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD007024.pub2>
60. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cité 4 juill

2021];(9).

Disponible

sur:

<https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD007380.pub4>

61. Sangroula D, Motiwala F, Wagle B, Shah VC, Hagi K, Lippmann S. Modafinil Treatment of Cocaine Dependence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Subst Use Misuse*. 24 août 2017;52(10):1292-306.
62. Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C, et al. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 oct 2015;155:105-10.
63. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 sept 2016;9:CD007380.
64. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry*. févr 2003;64(2):197-201.
65. Reid MS, Thakkar V. Valproate treatment and cocaine cue reactivity in cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2009;102(1-3):144-50.
66. González G, Desai R, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K, et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend*. 23 févr 2007;87(1):1-9.
67. Winhusen T, Somoza E, Ciraulo DA, Harrer JM, Goldsmith RJ, Grabowski J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2007;91(2-3):141-8.
68. Nocito Echevarria MA, Andrade Reis T, Ruffo Capatti G, Siciliano Soares V, da Silveira DX, Fidalgo TM. N-acetylcysteine for treating cocaine addiction - A systematic review. *Psychiatry Res*. mai 2017;251:197-203.
69. Woodcock EA, Lundahl LH, Khatib D, Stanley JA, Greenwald MK. N-acetylcysteine reduces cocaine-seeking behavior and anterior cingulate glutamate/glutamine levels among cocaine-dependent individuals. *Addict Biol*. mars 2021;26(2):e12900.
70. Mello NK, Fivel PA, Kohut SJ, Carroll FI. Effects of Chronic Varenicline Treatment on Nicotine, Cocaine, and Concurrent Nicotine+Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology*. avr 2014;39(5):1222-31.
71. Kandel ER, Kandel DB. A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):932-43.
72. Brewer AJ, Mahoney JJ, Nerumalla CS, Newton TF, Garza RDL. The Influence of Smoking Cigarettes on the High and Desire for Cocaine among Active Cocaine Users. *Pharmacol Biochem Behav*. mai 2013;106:132-6.
73. Lynch KG, Plebani J, Spratt K, Tamminga M, Feibush P, Kampman KM. Varenicline for the Treatment of Cocaine Dependence. *Journal of Addiction Medicine* [Internet]. 12 août 2021 [cité 20 août 2021]; Disponible sur: https://journals.lww.com/journaladdictionmedicine/Abstract/9000/Varenicline_for_the_Treatment_of_Cocaine.99057.aspx
74. Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*. mai 2012;25(3):194-200.

75. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord.* déc 2002;4(6):406-11.
76. Dépression, mieux la comprendre pour la guérir durablement [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
77. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html
78. Courtet P, Olié É. Antidepressants do prevent suicide... until something better comes. *Bull Acad Natle Méd.* 2014;(4-5):881-92.
79. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IAK, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry.* juill 2010;167(7):801-8.
80. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
81. Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours [Internet]. has-sante.fr. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
82. Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Prise en charge et suivi thérapeutique [Internet]. has-sante.fr. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_pec.pdf
83. [depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf](#) [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
84. Favre-Bonté J. Haute Autorité de santé - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours *Diagnostic.* 2017;331.
85. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry.* déc 2004;16(4):189-94.
86. Pae C-U, Serretti A, Patkar AA, Masand PS. Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence. *CNS Drugs.* 2008;22(5):367-88.
87. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2006;187(4):511-4.
88. Dorée J-P, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin.* févr 2007;23(2):333-41.

89. Sugawara H, Sakamoto K, Harada T, Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* sept 2010;125(1-3):165-8.
90. Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* mai 1991;158:666-75.
91. Spadone C. Le lithium : bénéfices certains, risques acceptables. | Congrès Français de Psychiatrie [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <http://www.congresfrançaispsychiatrie.org/le-lithium-benefices-certains-risques-acceptables/>
92. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord.* nov 2017;19(7):575-86.
93. Rosário BDA, de Nazaré M de FS, Estadella D, Ribeiro DA, Viana M de B. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. *Rev Neurosci.* 18 déc 2019;31(1):59-75.
94. Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: Results of a national survey of adults. *Journal of Substance Abuse.* 1 janv 1995;7(4):481-97.
95. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* févr 2006;67(2):247-57.
96. Petronis KR, Samuels JF, Moscicki EK, Anthony JC. An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* juill 1990;25(4):193-9.
97. Darke S, Kaye S. Attempted suicide among injecting and noninjecting cocaine users in Sydney, Australia. *J Urban Health.* sept 2004;81(3):505-15.
98. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Stajic M, Morgan EB, Mann JJ. Prevalence of cocaine use among residents of New York City who committed suicide during a one-year period. *Am J Psychiatry.* mars 1992;149(3):371-5.
99. Stulz N, Thase ME, Gallop R, Crits-Christoph P. Psychosocial treatments for cocaine dependence: the role of depressive symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 1 mars 2011;114(1):41-8.
100. Rich CL, Dhossche DM, Ghani S, Isacsson G. Suicide methods and presence of intoxicating abusable substances: some clinical and public health implications. *Ann Clin Psychiatry.* déc 1998;10(4):169-75.
101. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Hatsukami DK. Depressive symptoms modulate the subjective and physiological response to cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2001;63(2):131-7.
102. Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, Collins SD, McKinney HE, Simon RP. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. *Am J Med.* nov 1987;83(5):841-6.

103. Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. août 1999;1(4):109-13.
104. Lin C-H, Chen C-C, Wang F-C, Lane H-Y. Percentage reduction of depression severity versus absolute severity after initial weeks of treatment to predict final response or remission. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013;67(4):265-72.
105. McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA, Fulton KA, Parikh SV, Grigoriadis S, et al. Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. *CMAJ*. 22 nov 2005;173(11):1327-34.
106. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:235-43.
107. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, Lewis G, Peters TJ, Hollingworth W, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ*. 31 oct 2018;363:k4218.
108. Pavlovic Z. Lamotrigine reduces craving and depressive symptoms in cocaine dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):E32.
109. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M, et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. déc 1995;40(2):125-31.
110. Alim TN, Rosse RB, Vocci FJ, Deutsch SI. Open-Label, Dose Run-Up Study of Diethylpropion in Initial Cocaine Abstinence: *Clinical Neuropharmacology*. avr 1994;17(2):175-87.
111. Meneses-Gaya C de, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, et al. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. *Braz J Psychiatry [Internet]*. 30 oct 2020 [cité 20 août 2021]; Disponible sur: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/HKHbSCdrDZhH6FXQbWkfBkp/?lang=en>
112. Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, Hess JM, Mahaffey JR, Kolar AF, et al. Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. juin 1991;17(2):137-52.
113. Petrakis I, Carroll K, Gordon L, Cushing G, Rounsaville B. Fluoxetine treatment for dually diagnosed methadone maintained opioid addicts: a pilot study. *J Addict Dis*. 1994;13(3):25-32.
114. Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 1998;50(3):221-6.
115. Moeller FG, Schmitz JM, Steinberg JL, Green CM, Reist C, Lai LY, et al. Citalopram combined with behavioral therapy reduces cocaine use: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(3):367-78.
116. McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, Nunes EV. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. févr 2000;26(1):25-31.

117. Raby WN, Rubin EA, Garawi F, Cheng W, Mason E, Sanfilippo L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *Am J Addict.* févr 2014;23(1):68-75.
118. Ziedonis DM, Kosten TR. Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *J Psychoactive Drugs.* déc 1991;23(4):417-25.
119. Arndt IO, Dorozynsky L, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP. Desipramine Treatment of Cocaine Dependence in Methadone-Maintained Patients. *Archives of General Psychiatry.* 1 nov 1992;49(11):888-93.
120. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, Rothenberg J, Vosburg SK, Ma GJ, et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2005;80(2):209-21.
121. Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D. Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence. *J Addict Dis.* 1994;13(4):201-16.
122. Afshar M, Knapp CM, Sarid-Segal O, Devine E, Colaneri LS, Tozier L, et al. The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *Am J Drug Alcohol Abuse.* mars 2012;38(2):181-6.
123. Serzone (Nefazodone): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. RxList. 2005 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.rxlist.com/serzone-drug.htm>
124. Ciraulo DA, Knapp C, Rotrosen J, Sarid-Segal O, Ciraulo AM, LoCastro J, et al. Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction.* mars 2005;100 Suppl 1:23-31.
125. Shoptaw S, Watson DW, Reiber C, Rawson RA, Montgomery MA, Majewska MD, et al. Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). *Addiction.* mars 2005;100 Suppl 1:78-90.
126. Gillin JC, Pulvirenti L, Withers N, Golshan S, Koob G. The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1 juin 1994;35(11):843-9.
127. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Kao UH, Wang P-C, Bholat MA, et al. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence. *J Addict Dis.* 2008;27(1):13-23.
128. Sepede G, Di Iorio G, Lupi M, Sarchione F, Acciavatti T, Fiori F, et al. Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence. *Clin Neuropharmacol.* févr 2014;37(1):17-21.
129. Karila L, Leroy C, Dubol M, Trichard C, Mabondo A, Marill C, et al. Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study With High-Resolution PET and [11C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology.* août 2016;41(9):2294-302.
130. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* août 1998;24(3):343-60.

131. Loebel T, Angarita GA, Pachas GN, Huang K-L, Lee SH, Nino J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. *J Clin Psychiatry*. mars 2008;69(3):480-6.
132. Reid MS, Casadonte P, Baker S, Sanfilippo M, Braunstein D, Hitzemann R, et al. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*. mars 2005;100 Suppl 1:43-57.
133. Berger SP, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Leiderman DB, et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction*. mars 2005;100 Suppl 1:58-67.
134. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord*. juill 2006;93(1-3):219-22.
135. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. juin 1995;38(3):203-11.
136. Winhusen T, Somoza E, Sarid-Segal O, Goldsmith RJ, Harrer JM, Coleman FS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of reserpine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2007;91(2-3):205-12.
137. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ, Ehrman RN, Robbins SJ, O'Brien CP. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ritanserin pharmacotherapy for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 janv 2001;61(2):183-9.
138. Reid MS, Angrist B, Baker S, Woo C, Schwartz M, Montgomery A, et al. A placebo-controlled screening trial of celecoxib for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*. mars 2005;100 Suppl 1:32-42.
139. Salloum IM, Jones YO. Efficacy of pharmacotherapy for comorbid major depression and substance use disorders: A review. *Current Psychiatry Reviews*. 2008;4(1):14-27.
140. Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002950.
141. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2009;165(11):845-56.
142. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. mai 2009;8(5):464-74.
143. Bohnen NI, Albin RL. The Cholinergic System and Parkinson Disease. *Behav Brain Res*. 10 août 2011;221(2):564-73.
144. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003735.
145. Anticholinergic Drugs [Internet]. Parkinson's Foundation. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Treatment/Prescription-Medications/Anticholinergic-Drugs>

146. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. avr 2000;123 (Pt 4):733-45.
147. Schrag A, Trimble M. Poetic talent unmasked by treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. nov 2001;16(6):1175-6.
148. Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai H-C, Finkelstein J, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*. 24 janv 2013;493(7433):537-41.
149. Focchi GRA, Leite MC, Andrade AG, Scivoletto S. Use of dopamine agonist pergolide in outpatient treatment of cocaine dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(8):1169-77.
150. Malcolm R, Kajdasz DK, Herron J, Anton RF, Brady KT. A double-blind, placebo-controlled outpatient trial of pergolide for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 août 2000;60(2):161-8.
151. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, Stotts A, Daruzska LA, Creson D, et al. Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2001;21(5):522-6.
152. Eiler K, Schaefer MR, Salstrom D, Lowery R. Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*. févr 1995;21(1):65-79.
153. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2009;101(1-2):34-41.
154. Handelsman L, Chordia PL, Escovar IL, Marion IJ, Lowinson JH. Amantadine for treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Am J Psychiatry*. avr 1988;145(4):533.
155. Minozzi S, Amato L, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, De Crescenzo F, et al. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 mai 2015;(5):CD003352.
156. CNPM. Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. 2018 [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
157. Stahl S-M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* - 5e éd. Médecine Sciences Publications; 2021.
158. Nejtek VA, Avila M, Chen L-A, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. août 2008;69(8):1257-66.
159. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ, et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*. mars 2005;100 Suppl 1:68-77.
160. Kahn R, Biswas K, Childress A-R, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L, et al. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2009;103(1-2):59-64.

161. Dieckmann LHJ, Ramos AC, Silva EA, Justo LP, Sabioni P, Frade IF, et al. Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* août 2014;24(8):1196-202.

Annexes

ANNEXE I : Liste de contrôle PRISMA 2009

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS ³).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

^aNote du traducteur : *Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design*

ANNEXE II : Beck Depression Inventory (Inventaire de dépression de Beck, BDI)

1.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas triste. Je me sens morose ou triste. Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb. Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal. Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter.	11.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude. Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire. Je me sens irrité(e) tout le temps. Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement.
2.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur. Je me sens découragé(e) à propos du futur. Je sens que je n'ai rien à attendre du futur. Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés. Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer.	12.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu intérêt aux autres. Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant. J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux. J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout.
3.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis un échec. Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens. Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque. Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs. Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme).	13.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je prends des décisions aussi bien que d'habitude. J'essaie de remettre à plus tard mes décisions. J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions. Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout.
4.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement mécontent(e). Je me sens «tanné(e)» la plupart du temps. Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant. Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit. Je suis mécontent(e) de tout.	14.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant. Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait. Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait. Je me sens laid(e) et répugnant(e).
5.	0 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas particulièrement coupable. Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne. Je me sens plutôt coupable. Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps. Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne.	15.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant. J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose. Je ne travaille pas aussi bien qu'avant. J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit. Je ne peux faire aucun travail.
6.	0 () 1 () 2 () 3 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression d'être puni(e). J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver. Je sens que je suis ou serai puni(e). Je sens que je mérite d'être puni(e). Je veux être puni(e).	16.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux dormir aussi bien que d'habitude. Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude. Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir. Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures.
7.	0 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même. Je suis déçu(e) de moi-même. Je ne m'aime pas. Je suis dégoûté(e) de moi-même. Je me hais.	17.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude. Je me fatigue plus facilement qu'avant. Je me fatigue à faire quoi que ce soit. Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
8.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis pire que les autres. Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs. Je me blâme pour mes fautes. Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal.	18.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Mon appétit est aussi bon que d'habitude. Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. Je n'ai plus d'appétit du tout.
9.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 () 3 ()	Je n'ai aucune idée de me faire du mal. J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution. Je sens que je serais mieux mort(e). Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e). J'ai des plans définis pour un acte suicidaire. Je me tuerais si je le pouvais.	19.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu dernièrement). J'ai perdu plus de 5 livres. J'ai perdu plus de 10 livres. J'ai perdu plus de 15 livres.
10.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne pleure pas plus que d'habitude. Je pleure plus maintenant qu'auparavant. Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter. Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux.	20.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude. Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation. Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose. Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens.
			21.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe. Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant. Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant. J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe.

ANNEXE III : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Pour dépister des symptomatologies dépressives : additionner les points des réponses

2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 = Total « D ».

ANNEXE IV : Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

- 1 DEPRESSED MOOD** (*sadness, hopeless, helpless, worthless*)
- 0 Absent.
- 1 These feeling states indicated only on questioning.
- 2 These feeling states spontaneously reported verbally.
- 3 Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.
- 4 Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.
- 2 FEELINGS OF GUILT**
- 0 Absent.
- 1 Self reproach, feels he/she has let people down.
- 2 Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.
- 3 Present illness is a punishment. Delusions of guilt.
- 4 Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.
- 3 SUICIDE**
- 0 Absent.
- 1 Feels life is not worth living.
- 2 Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.
- 3 Ideas or gestures of suicide.
- 4 Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).
- 4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT**
- 0 No difficulty falling asleep.
- 1 Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than 1/2 hour.
- 2 Complains of nightly difficulty falling asleep.
- 5 INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT**
- 0 No difficulty.
- 1 Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2 Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).
- 6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING**
- 0 No difficulty.
- 1 Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2 Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed.
- 7 WORK AND ACTIVITIES**
- 0 No difficulty.
- 1 Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2 Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3 Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4 Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.
- 8 RETARDATION** (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)
- 0 Normal speech and thought.
- 1 Slight retardation during the interview.
- 2 Obvious retardation during the interview.
- 3 Interview difficult.
- 4 Complete stupor.
- 9 AGITATION**
- 0 None.
- 1 Fidgetiness.
- 2 Playing with hands, hair, etc.
- 3 Moving about, can't sit still.
- 4 Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.
- 10 ANXIETY PSYCHIC**
- 0 No difficulty.
- 1 Subjective tension and irritability.
- 2 Worrying about minor matters.
- 3 Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4 Fears expressed without questioning.
- 11 ANXIETY SOMATIC** (physiological concomitants of anxiety) such as:
- gastro-intestinal – dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching
- cardio-vascular – palpitations, headaches
- respiratory – hyperventilation, sighing
- urinary frequency
- sweating
- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Moderate.
- 3 Severe.
- 4 Incapacitating.
- 12 SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL**
- 0 None.
- 1 Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
- 2 Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.
- 13 GENERAL SOMATIC SYMPTOMS**
- 0 None.
- 1 Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2 Any clear-cut symptom rates 2.
- 14 GENITAL SYMPTOMS** (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)
- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Severe.
- 15 HYPOCHONDRIASIS**
- 0 Not present.
- 1 Self-absorption (bodily).
- 2 Preoccupation with health.
- 3 Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4 Hypochondriacal delusions.
- 16 LOSS OF WEIGHT (RATE EITHER a OR b)**
- | | |
|--|---|
| a) According to the patient: | b) According to weekly measurements: |
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss. | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week. |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss. | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week. |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. |
- 17 INSIGHT**
- 0 Acknowledges being depressed and ill.
- 1 Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2 Denies being ill at all.
- Total score:

ANNEXE V : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Instructions: The ratings should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1, 3, 5). It is important to remember that it is only rare occasions that a depressed patient is encountered who cannot be rated on the items in the scale. If definite answers cannot be elicited from the patients, all relevant clues as well as information from other sources should be used as a basis for the rating in line with customary clinical practice. This scale may be used for any time interval between ratings, be it weekly or otherwise, but this must be recorded.

1. **Apparent Sadness**

Representing despondency, gloom and despair, (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture. Rate on depth and inability to brighten up.

- 0 No sadness
- 1
- 2 Looks dispirited but does brighten up without difficulty.
- 3
- 4 Appears sad and unhappy most of the time.
- 5
- 6 Looks miserable all the time. Extremely despondent.

2. **Reported Sadness**

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or feeling of being beyond help without hope. Rate according to intensity, duration and the extent to which the mood is reported to be influenced by events.

- 0 Occasional sadness in keeping with the circumstances.
- 1
- 2 Sad or low but brightens up without difficulty.
- 3
- 4 Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.
- 5
- 6 Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

3. **Inner Tension**

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil amounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

- 0 Placid. Only reflecting inner tension.
- 1
- 2 Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort.
- 3
- 4 Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.
- 5
- 6 Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.

4. **Reduced Sleep**

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

- 0 Sleeps as usual.
- 1
- 2 Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced light or fitful sleep.
- 3
- 4 Sleep reduced or broken by at least two hours.
- 5
- 6 Less than two or three hours sleep.

5. **Reduced Appetite**

Representing the feeling of loss of appetite compared with when well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

- 0 Normal or increased appetite.
- 1
- 2 Slightly reduced appetite.
- 3
- 4 No appetite. Food is tasteless.
- 5
- 6 Needs persuasion to eat.

6. **Concentration Difficulties**

Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.

- 0 No difficulties in concentrating.
- 1
- 2 Occasional difficulties in collecting one's thoughts.
- 3
- 4 Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduces ability to read or hold a conversation.
- 5
- 6 Unable to read or converse without great initiative.

7. **Lassitude**

Representing a difficulty getting started or slowness initiating and performing everyday activities.

- 0 Hardly no difficulty in getting started. No sluggishness.
- 1
- 2 Difficulties in starting activities.
- 3
- 4 Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.
- 5
- 6 Complete lassitude. Unable to do anything without help.

8. **Inability to Feel**

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

- 0 Normal interest in the surroundings and in other people.
- 1
- 2 Reduced ability to enjoy usual interest.
- 3
- 4 Loss of interest in surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.
- 5
- 6 The experience of being emotionally paralyzed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

9. **Pessimistic Thoughts**

Representing thoughts of guilt. Inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.

- 0 No pessimistic thoughts.
- 1
- 2 Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-depreciation.
- 3
- 4 Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.
- 5
- 6 Delusions of ruin, remorse or unredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

10. **Suicidal Thoughts**

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and the preparations for suicide. Suicidal attempts should not in themselves influence the rating.

- 0 Enjoys life or takes it as it comes.
- 1
- 2 Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.
- 3
- 4 Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.
- 5
- 6 Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.

Total Score: _____

1	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	author	
date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	date	
title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	title	
journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	journal book	
pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	pages	
double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	double_aveugle	
ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	ttl1	
ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	ttl_all	
place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	
nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	nb_tot	
nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	
nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	nb_pat	
duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	duree	
outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	outil_patho_a	
diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	diagn	
echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	echelle1	
patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	
pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	
echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	echelle2	
patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	patho_de	
pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	pres	
comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	
bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	
popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	
comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	
bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	bipol	
popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	popul	
comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	comor	
opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	opioid	
de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	de_ttl	
comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	comorb	
placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	
BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	
0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	
dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	
0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	0_ttl1	
BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	
0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	
place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	
bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	
BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	BDIm	
0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	0q_T0	
dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	dev_T	
0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	0q_24	
weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	weeks	
place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	place	
bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	bo	
1	Conish (ritanserin)	2001	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ritanserin pharmacotherapy for cocaine dependence	Drug and Alcohol Dependence	USA	1	1	ritanserin	1	80	40	4	DSM-IV-R	BDI									
23	Gelin (lisuride)	1994	The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report	Biological Psychiatry	USA	1	1	lisuride	1	28	10	28	DSM-III	HAMD									
24	Perakis (fluoxetine)	1994	Fluoxetine treatment for dually diagnosed methadone-maintained opioid addicts: a pilot study	Journal of Addictive Diseases	USA	0	0	fluoxetine	0	22	10	12	DSM-IV-R	HAMD	BDI								
25	Field (vopacate)	1994	Vopacate treatment and cocaine cue reactivity in cocaine dependent individuals	Drug and Alcohol Dependence	USA	1	1	vopacate	1	20	10	1	DSM-IV	BDI									
26	Field (vopacate)	2009	Vopacate treatment and cocaine cue reactivity in cocaine dependent individuals	Drug and Alcohol Dependence	USA	1	1	vopacate	1	20	10	1	DSM-IV	BDI									
27	Kanali (modafinil)	2016	Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: a Controlled Study With High-Resolution PET and [(11)C]PE21	Neuropsychopharmacology	USA	1	1	modafinil	1	27	14	2	DSM-IV	MADRS	BDI								
28	Brown (quetiapine)	2002	Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence	Bipolar disorders clinical	USA	0	0	quetiapine	0	17	17	12	DSM-IV	HAMD									
29	Segre (bupropion)	2014	Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence	neuropharmacology	USA	0	0	bupropion	0	12	5	4	DSM-IV-TR	HAMD									
30	Field (cacecib)	2005	A placebo-controlled screening trial of cacecib for the treatment of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	cacecib	1	23	10	8	DSM-IV	HAMD									
31	Meneses-Glass (cannabidiol)	2020	Cannabidiol for the treatment of stress-cocaine craving: an exploratory double-blind study	Brazilian Journal of Psychiatry	USA	1	1	cannabidiol	1	25	14	1	DSM-IV	BDI									
32	Benzer (laniclovir)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and laniclovir pharmacotherapy of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	laniclovir	1	30	15	10	DSM-IV	HAMD									
33	Benzer (reserpine)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and laniclovir pharmacotherapy of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	reserpine	1	30	15	10	DSM-IV	HAMD									
34	Benzer (gabapentine)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and laniclovir pharmacotherapy of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	gabapentine	1	30	15	10	DSM-IV	HAMD									
35	Field (olanzapine)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzapine, vopacate, and coenzyme Q10L-carnitine for the treatment of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	olanzapine	1	31	16	8	DSM-IV	HAMD									
36	Field (vopacate)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzapine, vopacate, and coenzyme Q10L-carnitine for the treatment of cocaine dependence	Addiction	USA	1	1	vopacate	1	32	17	8	DSM-IV	HAMD									
37	Field (Carnitine + CoQ10)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzap																				

1	auteur (traitement)	date	titre	outco me1	outco me2	outco me3	outco me4	outco me5	outco me6	limites
2	Alshar (mirtazapine)	2012	The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression			0		1		
3	McDowell (venlafaxine)	2000	Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders					1		pas de placebo
4	Ciraulo (nefazodone)	2005	Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms			0		1		pas d'ecart type
5	Schmitz (fluoxetine)	2000	Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder				0		1	pas d'ecart type
6	McDowell (desipramine)	2005	Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial			0		1		
7	Petrakis (fluoxetine)	1998	Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts			0	0	0	0	
8	Ziedonis (amantadine)	1991	Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts				1		0	pas d'ecart type
9	Ziedonis (desipramine)	1991	Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts				1		0	pas d'ecart type
10	Galloway (imipramine)	1994	Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence	0					1	pas de separation entre patients TLU cocaine et methamphetamine, pas d'ecart
11	Galloway (imipramine)	1994	Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence	0					1	pas de separation entre patients TLU cocaine et methamphetamine, pas d'ecart
12	Weddington (desipramine)	1991	Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence	0		0			1	single blind, pas d'ecart type
13	Weddington (amantadine)	1991	Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence	0		0			1	single blind, pas d'ecart type
14	Brown (lamotrigine)	2006	Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study					0		open label trial, pas de placebo, patients bipolaires, concomitant medications
15	Brown (lamotrigine)	2006	Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study					0		open label trial, pas de placebo, patients bipolaires, concomitant medications
16	Shoptaw (bupropion)	2008	Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence				0		1	pas ecart type
17	Raby (venlafaxine)	2014	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients			0		0		pas ecart type
18	Kranzler (carbamazepine)	1995	Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial				0		1	
19	Pavlovic (lamotrigine)	2011	Lamotrigine reduces craving and depressive symptoms in cocaine dependence						1	3 patients, pas de placebo, pas d'ecart type
20	Vinhuzen (reserpine)	2007	A double-blind, placebo-controlled trial of reserpine for the treatment of cocaine dependence			0		0		
21	Loebi (risperidone)	2008	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men			0		0		pas d'HAM-D de base
22	Levi (flupentixol)	1998	Flupentixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study						1	pas de placebo, patients schizophrènes

1	auteur (traitement)	date	titre	outco me1	outco me2	outco me3	outco me4	outco me5	outco me6	limites
23	Cornish (ritanserin)	2001	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ritanserin pharmacotherapy for cocaine dependence				0		1	
24	Gellin (lisuride)	1994	The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report			0		1		comorbidités: amphetamine et alcool, durée : 18jours
25	Petrakis (fluoxetine)	1994	Fluoxetine treatment for dually diagnosed methadone-maintained opioid addicts: a pilot study					0	0	pas de placebo
26	Reid (valproate)	2009	Valproate treatment and cocaine cue reactivity in cocaine dependent individuals				0	0	0	durée : 8 jours
27	Karila (modafinil)	2016	Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study With High-Resolution PET and [11C]-PE2I			0 (MADR S)	1	0 (MADR S)	1	durée : 17 jours
28	Brown (quetiapine)	2002	Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence					0		pas de placebo, patients bipolaires
29	Sepede (bupropion)	2014	Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence					0		12 patients, pas de double aveugle, patient bipolaires, cocomitant medications
30	Reid (celecobix)	2005	A placebo-controlled screening trial of celecoxib for the treatment of cocaine dependence			0		0		
31	Menezes-Gaga (cannabidiol)	2020	Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study				0		0	durée : 10 jours
32	Berger (lamotrigine)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence			0		0		
33	Berger (reserpine)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence			0		0		
34	Berger (gabapentine)	2005	A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence			0		0		
35	Reid (olanzapine)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence			0		0		
36	Reid (valproate)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence			0		0		
37	Reid (Carnitine + CoQ10)	2005	A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence			0		0		
38	Shoptaw (Cabergoline)	2005	Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydrogine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST)			0		0		
39	Shoptaw (levodopa/carbidopa)	2005	Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydrogine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST)			0		0		
40	Shoptaw (hydrogine)	2005	Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydrogine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST)			0		0		
41	Moeller (citalopram)	2007	Citalopram combined with behavioral therapy reduces cocaine use: A double-blind, placebo-controlled trial			0		0		pas d'ecart type
42	Alim (diethylpropion)	1994	Open-label, dose run-up study of diethylpropion in initial cocaine abstinence						1	10 patients, pas de placebo
43	Margolin (bupropion)	1995	A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients			0		0		
44	Arndt (desipramine)	1992	Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients				0		1	pas ecart type

Tableau 9 de l'ANNEXE VI : signification des outcomes

Outcome1	Baisse significative HAM-D ttt1 vs tttcomp (ttt comparé)
Outcome2	Baisse significative BDI ttt1 vs tttcomp (ttt comparé)
Outcome3	Baisse significative HAM-D ttt1 vs placebo
Outcome4	Baisse significative BDI ttt1 vs placebo
Outcome5	Baisse significative globale HAM-D du ttt1 c'est-à-dire de 50%
Outcome6	Baisse significative globale BDI du ttt1 c'est-à-dire de 50%

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES SUR LES SYMPTÔMES DÉPRESSIFS DES USAGERS DE COCAÏNE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Résumé :

CONTEXTE : La prévalence du trouble lié à l'usage de cocaïne est en constante augmentation et s'accompagne de comorbidités psychiatriques telles que des symptômes dépressifs. Aujourd'hui il n'existe pas de recommandation quant aux traitements pharmacologiques de ce trouble et les traitements contre la dépression semblent peu efficaces chez les usagers de cocaïne.

OBJECTIF : Réaliser une revue systématique de la littérature sur les études s'intéressant aux traitements pharmacologiques du trouble lié à l'usage de cocaïne et faire état des connaissances sur les molécules qui semblent diminuer les symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne.

METHODE : A partir des bases de données pubmed, cochrane, psycinfo et embase nous avons inclus 33 études. Les échelles retrouvées pour évaluer les symptômes dépressifs étaient l'Hamilton, la Beck et la Montgomery-Åsberg. Nous avons regardé si leurs scores globaux baissaient de façon significative durant les études.

RESULTATS : Les études portant sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ne semblent pas efficaces pour diminuer les symptômes dépressifs chez les usagers de cocaïne. La famille des neuroleptiques et celle des antiépileptiques ne semblent pas efficaces non plus. Certaines molécules baissent les scores de façon significative : la désipramine et la famille des agonistes dopaminergique notamment la méthamphétamine et le modafinil.

CONCLUSION : Le trouble lié à l'usage de la cocaïne est un trouble complexe, les comorbidités associées sont nombreuses. Les symptômes dépressifs se prennent alors en charge difficilement. De nouvelles études sont nécessaires pour faire avancer la prise en charge pharmacologique.

Mots-clés :

- | | |
|--------------|---------------------|
| - Cocaïne | - Psychoanaleptique |
| - Dépression | - Trouble dépressif |
| - Traitement | - Antidépresseurs |
| - Echelle | - Thérapeutique |