



3èmes Assises de la Fédération Française d'Addictologie

Addictions, Sciences et Société

Paris, 24-25 septembre 2009

*Cocaine, usage compulsif et recherche
hédonique, comprendre pour intervenir*

Quelle place pour les médicaments
« anti-cocaïne » dans la prise en charge
d'une dépendance à la cocaïne ?



Dr Jérôme LACOSTE

Service de Psychiatrie et Addictologie

CHU de Fort-de-France

"La quête du Graal pharmacologique..."

(J. Kempfer, SWAPS 44)

- ... qui permettrait de « soigner » l'appétence pour la cocaïne, à l'image de la buprénorphine, ce fameux médicament qui « guérit » les drogués ...
- Mais, de quoi parle-t-on vraiment ?
- Peut-on comparer quelqu'un qui sniffe de temps en temps un peu de cocaïne avec un fumeur de crack ou avec un injecteur... ?

Un peu de Science-Fiction ...

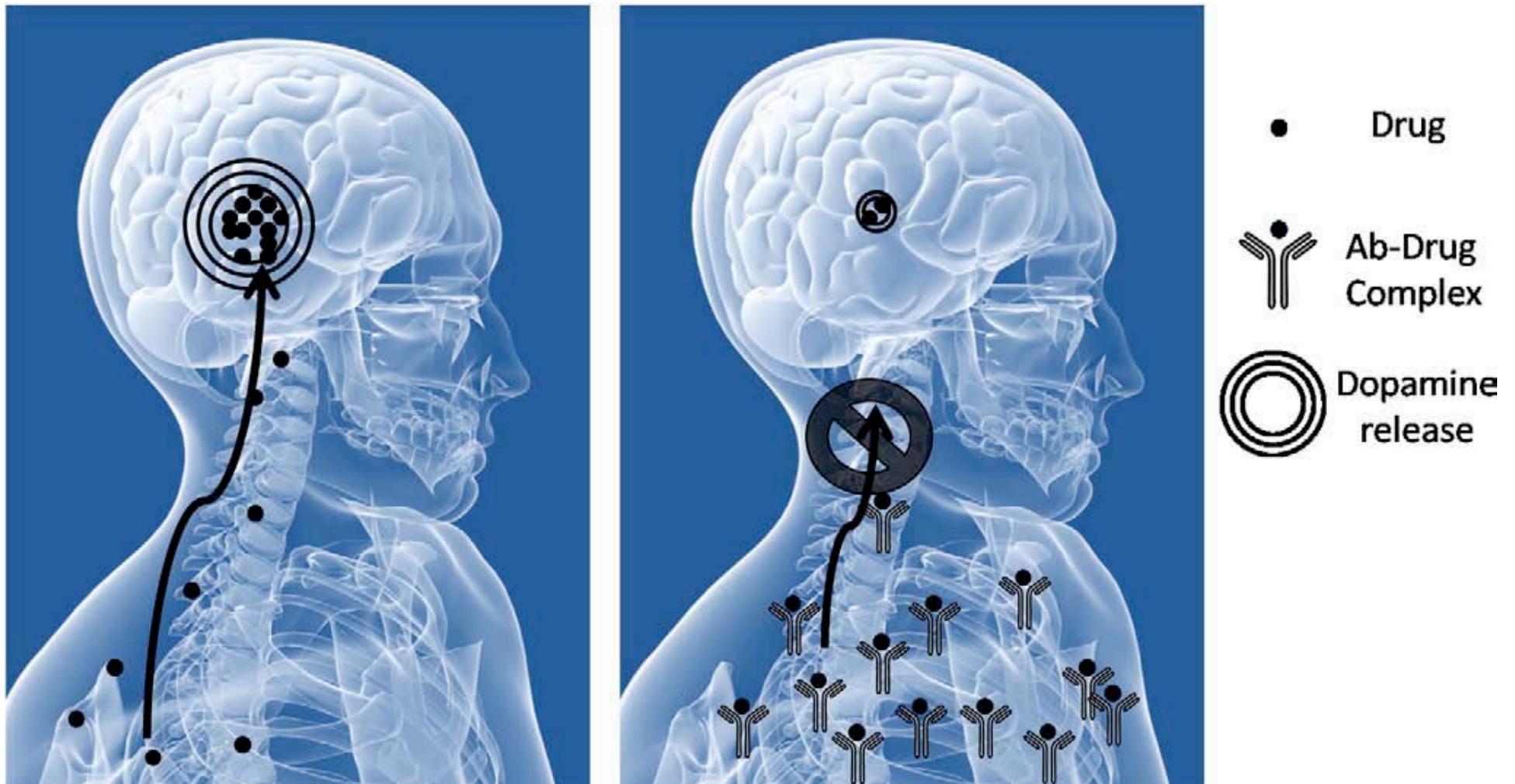
- Monsieur Jean-Marc R., 42 ans
 - Consommateur de cocaïne (crack) depuis l'âge de 24 ans
 - 1^{ère} période de 18 mois
 - Abstinence pendant 10 ans
 - Reprise depuis 6 ans, d'abord occasionnelle (1 à 2 fois par mois)
 - Depuis 3 ans : fume pendant 3 jours (80 à 100€), tous les 3-4 jours
 - Demande d'aide car impossibilité d'arrêter tout seul
 - Consommation d'alcool associée aux prises de crack (> 1l de rhum sur 48h) - très occasionnelle sinon
 - Pas de tabac – cannabis : < 1 joint par mois
 - Marié – responsable du personnel dans une entreprise
 - Deux garçons : 14a et 9a (TDA/H)

Un peu de Science-Fiction ...

- Génétique et Dépendance à la cocaïne :
 - Dépendance à la cocaïne associée à :
 - Polymorphisme du DAT1 (Guindalini et al. PNAS 2006)
 - Polymorphismes DRD et DAT (Ballon et al. Am J Med Genet 2007)
 - Polymorphisme CNR1 (Ballon et al. Pharmacogenomics J 2005)
 - Dépendance à la cocaïne inversement associée à :
 - Polymorphisme du PDYN (Chen et al. Am J Med Genet 2002)
 - Prévalence de la dépendance chez des apparentés de 1^{er} degré de sujets dépendants à la cocaïne : 15%
 - Prévalence de la dépendance à la cocaïne en cas d'antécédent de TDA/H : 6 à 12%

Un peu de Science-Fiction ...

- Le vaccin anti-cocaïne (Moreno et al. Pharmacol Biochem Behav 2009)



Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- Dès les années 80 : plus de 30 médicaments essayés, essentiellement antidépresseurs, carbamazépine, agonistes et antagonistes dopaminergiques...
- **3 méta-analyses Cochrane (2002) concluent en l'absence d'intérêt à utiliser la carbamazépine, les antidépresseurs et les agonistes dopaminergiques dans la PEC des cocaïnomanes**
- Problème de l'absence de définition des cibles thérapeutiques visées (sevrage – craving – abstinence...)

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- À partir de 2000, les études CREST (Cocaine Rapid Efficacy Screening Trials) financées par le NIDA, avec protocole standardisé
 - 1 à 4 semaines d'évaluation (et sélection des patients)
 - 8 semaines sous placebo ou traitement, associé à une PEC psychosociale standardisée, sur un modèle de TCC
 - évaluation sur 30 jours à la fin des 8 semaines de traitement
 - Plusieurs critères d'efficacité :
 - Dosages urinaires : benzoylecgonine
 - Consommation déclarée de cocaïne / semaine
 - Maintien sous traitement jusqu'à la fin
 - « craving » pour la cocaïne
 - Échelle d'impression clinique globale

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- 18 molécules testées avec publication des résultats (Addiction 2005 ; 100,s1)
 - **3 antidépresseurs** : paroxétine, sertraline et venlafaxine
 - **4 agonistes dopaminergiques** : cabergoline, hydergine, pramipexole, levodopa/carbidopa
 - **1 antipsychotique** : olanzapine
 - **4 antiépileptiques**: tiagabine, lamotrigine, valproate, gabapentine
 - 6 autres molécules testées : pentoxifylline, riluzole, celecoxib, donepezil, Reserpine, coenzyme Q10/L-carnitine
- 3 molécules ont été retenues : **cabergoline, tiagabine et réserpine**

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- Autres molécules testées / CREST (résultats non publiés)
 - *Ginkgo biloba*
 - Hypericum
 - Piracetam
 - Riluzole
 - Sibutramine ...
- Quelques associations étudiées :
 - Disulfiram + Naltrexone
 - Amantadine + Baclofène
 - Amantadine + Propranolol
 - Baclofène + Oxazepam
 - Venlafaxine + Bupropion

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- Nombreuses études indépendantes de CREST :
 - Avec les thymorégulateurs et anticonvulsivants :
 - Lithium
 - Acide valproïque
 - Carbamazépine
 - Lamotrigine
 - Phénytoïne
 - Topiramate (Epitomax°)
 - Gabapentine
 - Tigabine (Gabitril°)
 - Vigabatrin (Sabril°)

**Intérêt de certains agonistes GABAergiques
dans le maintien de l'abstinence au long cours**

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- Autres molécules testées avec résultats favorables
 - Baclofène (agoniste GABA)
 - Méthylphénidate et D-amphétamine
 - Modafinil
 - Disulfiram
 - Sélégiline
 - Acetyl-cystéine

Des Médicaments “anti-cocaïne” ?

- Molécules testées avec résultats à confirmer :
 - Ondansétron (antagoniste 5-HT)
 - Mémantine (antagoniste NMDA)
 - Rimonabant (antagoniste CB1)
 - Naltexone (antagoniste opiacé)
 - Tolcapone (IMAO-B)
- Autres molécules testées sans résultat probant :
 - Rispéridone LP / Aripiprazole
 - Ritansérine (antagoniste 5-HT)
 - Gépironne / Mazindol
 - Nimodipine / Isradipine (anti-calciques)
 - Réserpine

98 études internationales en cours

(ClinicalTrials.gov)

- 11 avec le Modafinil
- 7 avec le Topiramate, dont deux avec co-dépendance alcool
- 4 avec la Naltrexone, dont une avec la forme injectable
- 2 avec le Disulfirame, dont une chez des patients Méthadone
- 4 avec l'Aripiprazole, dont deux avec schizophrénie
- 2 avec la Quétiapine, dont une avec trouble bipolaire
- 3 avec des nootropes (piracetam – citicoline)
- 5 avec des antidépresseurs (Mirtazapine / Citalopram / Sertraline)
- 1 à visée substitutive (amphétamine vs atomoxetine)
- 3 avec le vaccin anti-cocaïne
- Autres molécules : Doxazosine, Prazosine, Cardevilol...

Des Médicaments “anti-cocaïne”, Pour quoi faire ?

- Trois principales cibles thérapeutiques :
 1. Prise en charge du sevrage
 2. Maintien d'une abstinence prolongée et aide à la prévention de la rechute
 3. Prise en charge d'une intoxication aigue
- En complément d'un soutien psychosocial, base de l'accompagnement des patients dépendants à la cocaïne

Le traitement du sevrage à la cocaïne

- Mode de consommation discontinu, avec fréquents sevrages spontanés, et rechutes rapides dans la consommation
- Le plus souvent, pas de nécessité d'un traitement spécifique – symptômes dysphoriques, troubles du sommeil, hyperphagie...
- Rechute liée à des envies très fortes (craving)
- Des symptômes de sevrage intenses, évalués avec la CSSA, sont prédictifs d'une moins bonne capacité à rester dans un programme de soins (Kampman et al. Psychol Addict behav 2001 ; Addict behav 2002)
- Objectifs du traitement du sevrage : faciliter le maintien en soins aigus et l'adhésion aux suivi

Le traitement du sevrage à la cocaïne

- En cas de symptômes sévères de sevrage (CSSA) :
 - Amantadine : 300mg/j (durée ?)
 - Propranolol : jusqu'à 100mg/j (augmentation progressive)
- N-Acetylcystéine : sachets à 200mg
 - 1200 mg/j ; 2400 mg/j ; 3600 mg/j ; 4 semaines ? (Mardikian 2007)
 - 200 à 400mg X 3 par jour pendant 7-8 jours en association à un traitement sédatif (Tercian ou hypnotique)
- Modafinil : comprimés à 400mg
 - Posologie ? ; Durée ?

Le traitement du sevrage à la cocaïne

- Le plus souvent, un cadre calme et rassurant, associé à une prise en charge non spécifique du sevrage (contacts fréquents avec l'équipe soignante, hydratation suffisante, une benzodiazépine à faibles doses, en décroissance rapide) peuvent suffire

Maintien de l'abstinence et prévention de la rechute

- Stratégies « traitement de substitution »
 - Mécanisme d'action pro-dopaminergique
 - Médicaments du TDA/H :
 - Methylphenidate LP
 - d-Amphétamine
 - Atomoxetine
 - Modafinil
 - Agonistes dopaminergiques

Maintien de l'abstinence et prévention de la rechute

- Stratégies « prévention de la rechute »
 - Molécules modulatrices du système dopaminergique
 - Action GABAergique et/ou glutamatergique :
 - Topiramate
 - Baclofène
 - Tiagabine
 - Action dopaminergique et/ou noradrenergique :
 - Disulfirame
 - Reboxetine et Atomoxetine

Prise en charge de l'intoxication aiguë

(Principles of Addiction Medicine 4th edition. Ch45 p609)

- Le traitement de l'intoxication aiguë à la cocaïne consiste essentiellement à obtenir une sédation de l'hyper-excitation physique et psychique (tableau de symptomatologie maniaque), souvent associée à un délire à thématique de persécution, de mécanisme hallucinatoire et interprétatif
- Les médicaments les plus utilisés restent les benzodiazépines (diazépam ou lorazepam), qui aident à contrôler l'hyper-excitation physique et psychique, mais aussi les complications somatiques (par leur effet sédatif). En France, le clonazepam semble également pouvoir trouver sa place dans cette indication, en alternative au diazepam

Prise en charge de l'intoxication aiguë

- Certains neuroleptiques incisifs (halopéridol) et antipsychotiques atypiques (rispéridone ; aripiprazole ?) peuvent être utiles en complément des benzodiazépines, pour traiter les symptômes délirants, en tenant compte du risque d'hyperthermie maligne, et en évitant les molécules à action anticholinergique (phénothiazines). Ces molécules ne doivent pas être utilisées en première intention, car elles peuvent aggraver les manifestations somatiques de l'intoxication aiguë.

L'aide de la pharmacogénétique?

(Haile et al. Am J Drug Alcohol Abuse. 2009)

- La pharmacogénétique recherche des variations génétiques pouvant prédire des différences individuelles de réponse à un traitement médicamenteux
- Un polymorphisme du gène DbH est associé à l'apparition de symptômes paranoïaques lors du traitement de patients dépendants à la cocaïne par le disulfirame
- Un variant de gène du DAT1 est associé à une mauvaise réponse au méthylphénidate, alors qu'un autre variant atténue l'euphorie induite par la prise d'amphétamine.

Quels enjeux pour les médicaments « anti-cocaïne » ?

- Les traitements médicamenteux doivent aider la PEC psychologique et sociale, en la favorisant
- Il est important de pouvoir disposer de plusieurs molécules différentes, avec des mécanismes d'action différents, pour gérer des patients ayant des demandes différentes
 - Certains traitements doivent pouvoir aider le patient à initier une prise en charge, en atténuant les signes de sevrage, facilitant ainsi le maintien en hospitalisation , dans les premières semaines
 - D'autres doivent bloquer les effets renforçateurs et euphoriques de la prise aigue de cocaïne, **et** réduire (éliminer ?) les *craving* persistants qui prédisposent à la rechute