

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA DÉPENDANCE À LA COCAÏNE

La théorie

Docteur Laurent KARILA

Centre d'Enseignement, de Recherche
et de Traitement des Addictions

Hôpital Paul-Brousse, APHP, VILLEJUIF
CEA-INSERM U1000



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Stratégies de prise en charge des consommateurs de cocaïne

Stratégies thérapeutiques de réduction de la consommation ou de mise en place d'un sevrage

Mise en place du programme thérapeutique

- Privilégier prise en charge **individuelle**
- Renforcement par la prise en charge de **groupe**
- Alliance thérapeutique
- Facteurs ayant un **impact** sur la prise en charge
 - liés au **consommateur**
 - liés à **l'environnement**
 - liés au **produit**
 - Comorbidités psychiatriques
 - Polyconsommation

HAS 2010

Facteurs liés au consommateur

- Usager de cocaïne : premier et principal acteur capable de modifier sa consommation
- Stratégies développées par certains consommateurs qui leur permettent soit
 - de réguler
 - D'interrompre leur consommation
- Différentes stratégies utilisées

HAS 2010

Différentes stratégies utilisées par le consommateur

- capacité d'abstinence périodique
- capacité de refuser de la cocaïne quand elle est offerte
- consommation à faibles doses et/ou à faible fréquence
- consommation uniquement dans des situations particulières
- activités non centrées sur la recherche de cocaïne
- éviter que la consommation ne prenne le dessus sur d'autres activités
- rationaliser les occasions de consommer de la cocaïne

HAS 2010

Différentes stratégies utilisées par le consommateur

- Inscription dans un processus de régulation (ou d'arrêt) en 3 phases :
 - une phase de motivation
 - une phase d'action
 - une phase de maintien
 - **Stratégies personnelles, mises en place par le consommateur, doivent être identifiées, reconnues et renforcées :**
- ⑩ → → → éléments d'appui pour adapter la prise en charge**

HAS 2010

Facteurs liés à l'environnement

- Amélioration de la réponse au traitement avec soutien social
- Entourage (familles, amis, collègues, éducateurs...) permet :
 - de repérer plus précocement les usages à risque et l'usage nocif
 - d'aider à modifier la consommation
 - en conseillant et en accompagnant la réduction, voire l'arrêt de la consommation
 - en orientant vers des professionnels de santé
 - d'accompagner la phase de modification des consommations

HAS 2010

Facteurs liés au produit

- Amélioration de la réponse au traitement avec soutien social
- Entourage (familles, amis, collègues, éducateurs...) permet :
 - de repérer plus précocement les usages à risque et l'usage nocif
 - d'aider à modifier la consommation
 - en conseillant et en accompagnant la réduction, voire l'arrêt de la consommation
 - en orientant vers des professionnels de santé
 - d'accompagner la phase de modification des consommations

Karila et Al, 2013 In Press

Comorbidités/Polyconsommation

- Comorbidités
 - Différencier un trouble psychiatrique préexistant de symptômes psychiatriques induits
 - Prise en charge intégrée (somatique, psychiatrique)
- Polyconsommation
 - dépendance à l'alcool concomitante d'une dépendance à la cocaïne au début de la prise en charge augmente le risque d'échec

HAS 2010

Éléments épidémiologiques et cliniques nécessitant une attention particulière

en raison du risque potentiel d'évolution péjorative au cours de la prise en charge

- Célibat, instabilité de résidence
- Problèmes judiciaires
- Etre un usager revendeur de cocaïne
- Age précoce de début de la consommation
- Ancienneté de la consommation
- Antécédent de traitement pour dépendance à l'alcool
- Polyconsommation de substances
- Sévérité des problèmes addictifs
- Présence de comorbidités psychiatriques

Recommandations HAS 2010

Différentes situations

- **Repérage**

- Complications somatiques possibles, dommages sociofamiliaux et relationnels induits, potentialité addictive de la cocaïne
- Modalités d'usage à risque
- Usage nocif
- Associer une intervention précoce

Recommandations HAS 2010

Différentes situations

- **Intervention précoce**

- Sujets n'ayant pas forcément besoin d'une intervention thérapeutique intensive et pouvant modifier leur comportement avant qu'il ne s'aggrave et ne devienne chronique
- Utiliser le temps de « repérage » pour
 - sensibiliser le consommateur
 - accroître sa réceptivité
 - favoriser sa réflexion
 - son auto-observation
 - sa motivation au changement

Recommandations HAS 2010

Intervention précoce

- Différentes approches
 - simple conseil ; interventions brèves ; approche motivationnelle
- Objectifs multiples
 - informer les usagers au plus près de leurs pratiques sur divers facteurs de risque : qualité des produits, modalités d'administration, associations de produits
 - inciter à la discontinuité des prises et à la modération
 - favoriser l'accès aux soins et aux prestations sociales

Recommandations HAS 2010

Intervention précoce

- Type d'interventions fondé sur 3 principes de soutien
 - l'auto-évaluation de la consommation personnelle
 - la perception des risques encourus et des dommages déjà advenus
 - l'intérêt au changement
- Outils d'autoévaluation non spécifiques

Recommandations HAS 2010

Evaluation clinique

- Histoire du patient
- Environnement
- Histoire de la consommation
- Consommations associées
- Stratégies déjà mises en place

Age de début des consommations
Fréquence, voie, quantités, dépenses
Autres consommations
Situations à risque

Conduites à risque viral
Conduites à risque sexuel
Symptômes psychiatriques

Examen Physique complet:
cardiovasculaire, respiratoire, ORL,
cutané...

Examens complémentaires

Recommandations HAS, 2010

Indicateurs de suivi

- **Symptômes de sevrage** (Carroll in: Donovan et Marlatt, 2005)
- Réduction de la consommation (Carroll in: Donovan et Marlatt, 2005)
- Craving (Walton Moss et al, 2006)
- Consommation d'alcool ou d'autres substances dans les 30 derniers jours (Ferri et al, 2002) (Carroll et al, 2000)
- **Abstinence à S3, M3, M6, M9, M12**
- Evaluation neuropsychologique au début de la prise en charge (Turner et al, 2009)
- Observance thérapeutique (Zule et al, 2003)

Recommandations HAS, 2010

Cibles thérapeutiques

- Euphorie
 - Manifestations aiguës du sevrage
 - Craving
 - Troubles cognitifs
 - Comorbidités psychiatriques
 - Comorbidités somatiques
- Réduction des risques
- Abstinence

Carroll, 2005 ; Karila et al, 2009; 2011; Kampman, 2011

N-Acetylcysteine

- Tendance à la réduction du syndrome de sevrage dans le groupe traité par N-acétylcystéine
- Réduction du désir et de l'intérêt de consommer de la cocaïne en présence de « cues » liés à la cocaïne (images de crack, de poudre...)

LaRowe, Myrick et al, 2007

N-Acetylcysteine

- Etude pilote N-Acetylcysteine à 3 posologies différentes (1200mg/j ; 2400mg/j ; 3600mg/j) chez 23 sujets dépendants à la cocaïne (Mardikian et al, 2006)
 - Taux de rétention plus élevé pour les posologies les plus élevées
 - Arrêt ou diminution chez 16 sujets
- Administration répétée (durant 4 jours) de N-Acetylcysteine (1200–2400 mg/j) : réduction significative du craving en situation expérimentale (injection intraveineuse) (Amen et al, 2011)

Protocole N-Acetylcysteine

1. Evaluer les signes de sevrage en cocaïne
2. N-Acetylcystéine 200 mg : 2 sachets matin – midi – soir pendant 21 jours
3. Evaluation quotidienne du patient du craving sur une échelle cotée de 0 à 10 (matin – midi – soir)
4. CCQ 1/sem
5. Tests urinaires à J1 – J7- J14 (entrée en hospitalisation ou ambulatoire) : recherche de cocaïne, de cannabis, d'opiacés, d'amphétamines, de benzodiazépines
6. Evaluation clinique du patient à J7 et à J14 : augmenter la posologie de 1200 mg si absence d'amélioration
7. Entretiens motivationnels

Etude ouverte non publiée

Protocole N-Acetylcysteine

- 29 sujets (3/1) dépendants à la cocaïne en demande de traitement
 - Emploi : 72% / Concubinage ou célibat : 40%
- Voie d'administration
 - Intranasale (62%)
 - Inhalée (28%) : freebase>crack
- Autres produits consommés dans 79% des cas
 - Alcool (35%) > cannabis (24%) > BZD (17%)
- Traitement ambulatoire (79%) > Traitement résidentiel (21%)
- Signes de sevrage : ralentissement, fatigue, appétit
- Réduction net du craving dans 97% des cas
- Abstinence à 3 semaines dans 76% des cas

Etude ouverte non publiée

Actions neurobiologiques du Modafinil

- Agoniste alpha-1 adrénergique très sélectif (Ballon et Feifel, 2006)
- Augmente les taux de glutamate, de sérotonine, inhibe GABA (Myrick et al, 2004) (Kumar, 2008)
- Action sur les systèmes histaminergiques et adrénergiques : effets locomoteurs du modafinil (Kumar, 2008)
- Action sur l'orexine : controversée (Kumar, 2008)
- Action sur les systèmes monaminergiques (Kumar, 2008; Ballon et Feifel, 2006) : DAT, NAT (Kumar, 2008)

Modafinil

- Action stimulant-like (Ballon et Feifel, 2006)
- **Bon profil de tolérance** (Ballon et Feifel, 2006)
- Profil différent de celui de la cocaïne, de la d-amphétamine et du methylphenidate (Rush, 2002)
- **Potentiel addictif faible** : ne provoque pas d'euphorie ni de craving (Rush, 2002; O' Brien et Dackis, 2006)
- Etude en TEP avec 11C-Raclopride et 11C-Cocaïne chez 10 volontaires sains sous modafinil (Volkow et al, 2009)
 - Blocage du DAT
 - Augmentation de la libération cérébrale de dopamine notamment dans le Nacc
 - Potentiel d'abus chez les sujets vulnérables

Modafinil

- **Pas de potentiel d'abus du modafinil** (200, 400 et 600 mg) chez les consommateurs de cocaïne (Vorsbug et al, 2010)
- **Pas d'interactions délétères ou létales** lors de la coadministration du modafinil avec des amphétamines ou de la cocaïne (Wong et al. 1998; Kaufman et al. 2000; Dackis et al. 2003; Donovan et al. 2005)
- **Réduction des symptômes de sevrage** (Dackis et al, 2003)
 - S'oppose point par point à ces symptômes en augmentant l'éveil, l'énergie, l'activité psychomotrice (chez l'animal), en améliorant l'humeur, les performances cognitives, la vigilance, en diminuant l'appétit et l'envie d'euphorie cocaïnique

Modafinil

- Première étude randomisée en double aveugle chez 62 patients ambulatoires dépendants à la cocaïne
 - Modafinil 400 mg ou placebo pendant 8 semaines
 - Techniques de thérapie cognitive et comportementale
 - Abstinance, craving, symptômes de sevrage, effets indésirables
- Meilleurs résultats en terme d'abstinance sous modafinil versus placebo
- Aucun effet indésirable spécifique relevé

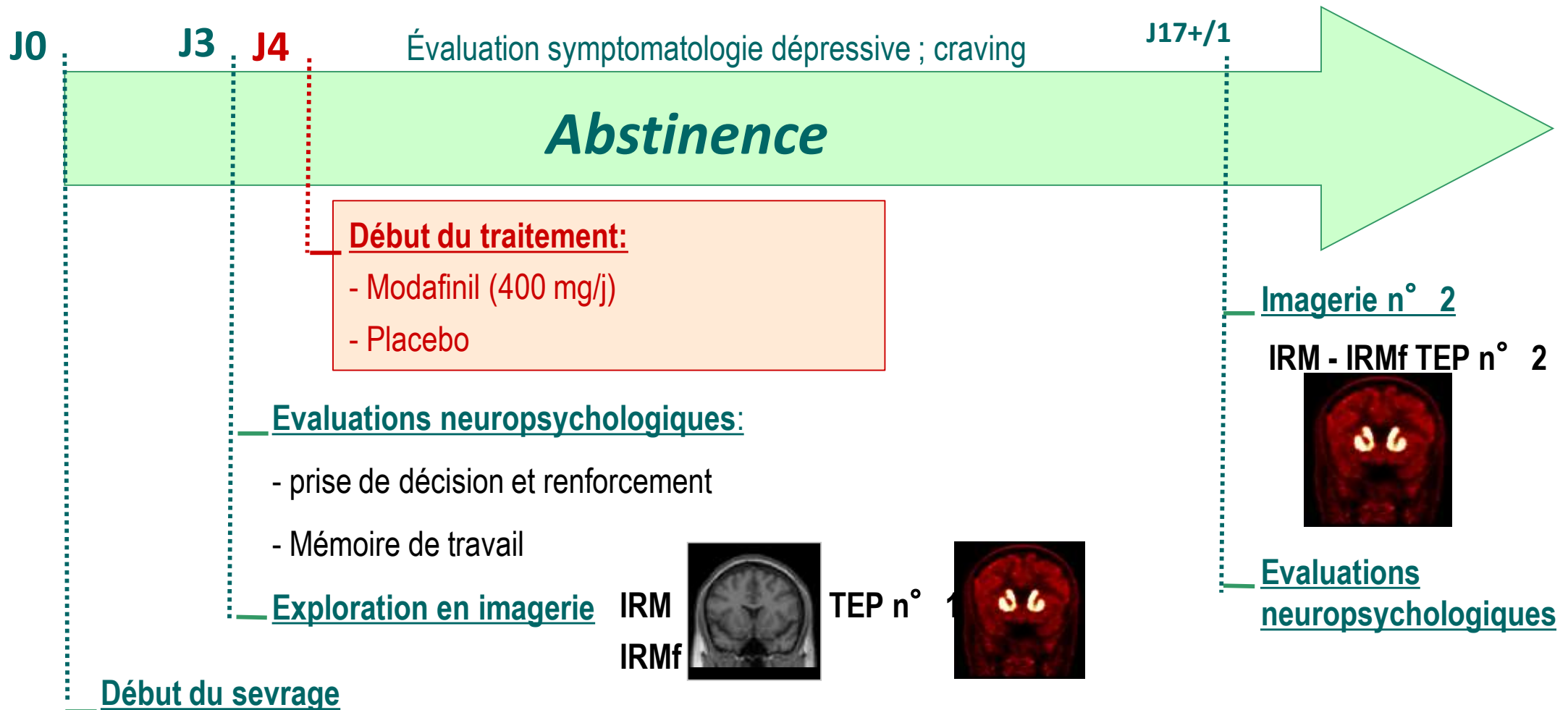
Dackis, Kampman et al. 2005

Modafinil

- Réduction de l'euphorie (*Malcolm et al, 2006*)(*Dackis et al, 2005*)
- Réduction du craving (*Dackis et al, 2005*)(*Hart et al, 2007*)
(*Anderson et al, 2009*)
- Maintien de l'abstinence (*Dackis et al, 2005*)
- Meilleurs résultats chez l'homme (*Dackis, Kampman et al. 2012*), non dépendant à l'alcool (*Anderson et al, 2009*)
- Amélioration cognitive (*Kalechstein et al, 2012*)

Etude CAIMAN : Evaluation de l'impact du modafinil sur la densité du DAT

Etude longitudinale en double aveugle chez des dépendants à la cocaïne abstinentes (N = 30)



Topiramate

- Etude pilote ouverte de 6 semaines :
 - 6 patients dépendants à la cocaïne, consommateurs d'alcool
 - Augmentation progressive des doses de topiramate (jusqu'à 300 mg/j) + thérapie cognitive et comportementale
 - Dosages urinaires négatifs en cocaïne
- Etude pilote ouverte de 12 semaines :
 - Augmentation progressive des doses de topiramate (jusqu'à 300 mg/j) + drug counselling
 - Réduction significative de l'intensité et de la durée du craving dans 25% de l'échantillon

Ait Daoud and Johnson, 2004
Reis et al, 2009

Topiramate

- Etude contrôlée chez 40 sujets dépendants à la cocaïne sur 13 semaines (Kampmann et al, 2004)
 - Posologie du topiramate augmentée progressivement jusqu'à 200 mg/j les 8 premières semaines
 - Séances de thérapie comportementale réalisées 2 fois par semaine
 - Groupe topiramate comparé au groupe placebo avait des scores d'abstinence plus élevés
 - Maintien de l'abstinence continue pendant 3 semaines
- Etude chez 142 patients (Jonhson et al, 2012 soumis)
- Piste prometteuse pour le traitement de la dépendance (phase prévention de rechute) (Kampmann, 2011)
- Cependant limité par des échantillons de petite taille (Shinn et Greenfield, 2010)(Minozzi et al, 2008)

Baclofène ?

- Etude multicentrique contrôlée contre placebo
- N = 160 - Baclofène 60 mg/j
- Pas plus efficace dans la réduction de l'usage et du craving
- Surtout chez les sujets sévèrement dépendants
- Intérêt de plus hauts dosages ?
- Médicament dans la prévention de rechute ?

Kahn et al, 2009

Disulfirame

- Bloqueur glutamatergique, inhibiteur Dopamine Beta-Hydroxylase
- Essais cliniques contrôlés (Carroll et al, 1998;2000;2004 ; George et al, 2000; Petrakis et al, 2000 ; Petinatti et al, 2006; Oliveto et al, 2011)
- Réduction de la consommation de cocaïne, craving, dysphorie
- Aucun effet secondaire cardiovasculaire
- Posologie (250mg/j)
- Efficacité avec ou sans dépendance à l'alcool (Karila et al, 2011)

Disulfirame + Naltrexone

- Etude contrôlée, randomisée en double aveugle contre placebo
 - Une des molécules ou combinaison
 - 208 patients, 11 semaines
- Disulfiram 250mg/j seul ou en combinaison
 - Meilleur taux d'abstinence combinée
- Combinaison Disulfiram + Naltrexone 100mg/j
 - Meilleur taux d'abstinence 3 semaines consécutives

Pettinati et al, 2008

Autres pistes pharmacologiques

- **Approche substitutive** (*Rush and Stoops 2012*) : réduction de la consommation avec methylphenidate LP (*Levin et al, 2007*), avec d-amphétamine (*Grabowski et al., 2004a; Shearer et al., 2003; Schmitz et al, 2012*)
- **Immunothérapie** : réduction significative de la consommation, blocage de l'euphorie, abstinence mais échappement (*Martell et al, 2005; 2009*)
- **Approche pharmacogénétique** : disulfiram et genotype DBH (*Kosten et al, 2012*)
- **Buspirone 60mg/j** en prévention de rechute en conditions écologiques (*Winhusen et al, 2012*)

Agents dopaminergiques

- **Aripiprazole** (Silva de Lima et al, 2010) (Winstanley et al, 2011)
- Candidat potentiel
- Débuter à une dose de 10mg/j
- Essais ouverts : réduction de l'usage et du craving en cocaïne chez les schizophrènes (Beresford et al, 2005), les dépendants au crack (Vorspan et al, 2009) et à la cocaïne (Meini et al, 2011)
- Aripiprazole 15mg/j **augmente l'auto-administration de cocaïne chez l'homme** (Haney et al, 2011)

Agents pharmacologiques éliminés

- **Neuroleptiques de première et seconde génération** : haloperidol, risperidone, olanzapine (Amato et al, 2007)
- **Anticonvulsivants** : nombre limité d'essais... et de patients (Minozzi et al, 2008) (Alvarez et al, 2009)
- **Vigabatrine** : initiation de l'abstinence (Brodie et al, 2009) – Phase IIb non contributive (non publiée)
- **Acamprosate** : essai contrôlé randomisé non contributif (Kampman et al, 2011)
- **Agonistes dopaminergiques** : amantadine, bromocriptine, pergolide (Soares et al, 2010)
- **Antidépresseurs** (Silva de Lima et al, 2010) (Winstanley et al, 2011)
- **Traitements de Substitution aux Opiacés** (HAS, 2010)

Pour Revue, voir Karila et al, 2011

Autres pistes pharmacologiques

- **Combinaisons médicamenteuses**
 - buprenorphine-naltrexone chez le rat (*Wee et al, 2012*)
 - aucune efficacité de la combinaison modafinil-d-amphetamine chez l'homme (*Schmitz et al, 2012*)
- **Levo-tetrahydropalaminine** : diminution des effets de récompense chez le rat (*Wang and Mantsch 2012*)
- **D-cycloserine** (agoniste partiel NMDA) : résultats chez l'animal (*Thanos et al. 2011*) ; tendance à la réduction du craving chez l'homme (*Price et al. 2009*) ; pas d'effet booster de la TCC (*Kennedy et al. 2012*)
- **Ceftriaxone** : activateur GLT1 ; inhibition de la dépendance physique chez l'animal (*Rawls et al. 2008*) ; diminution des effets renforçants (*Ward et al, 2011*) ; de la sensibilisation induite par des « cues » (*Sondheimer et Knackstedt 2011*)
- **Antagonistes des récepteurs dopaminergiques D3** (*LeFoll et al, 2005*; *Peng et al, 2009*)

Combiner les approches thérapeutiques

- Traitements médicamenteux et thérapies comportementales
- **Distinguer 2 étapes thérapeutiques**
 - Sevrage (agent pharmacologique + entretiens motivationnels ou gestion des contingences)
 - Maintien de l'abstinence (agent pharmacologique + TCC)
- **Nécessité d'un programme structuré (min 12 mois)**

Carroll, 2005 ; Karila et al, 2009; Kosten et al, 2006