

# 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

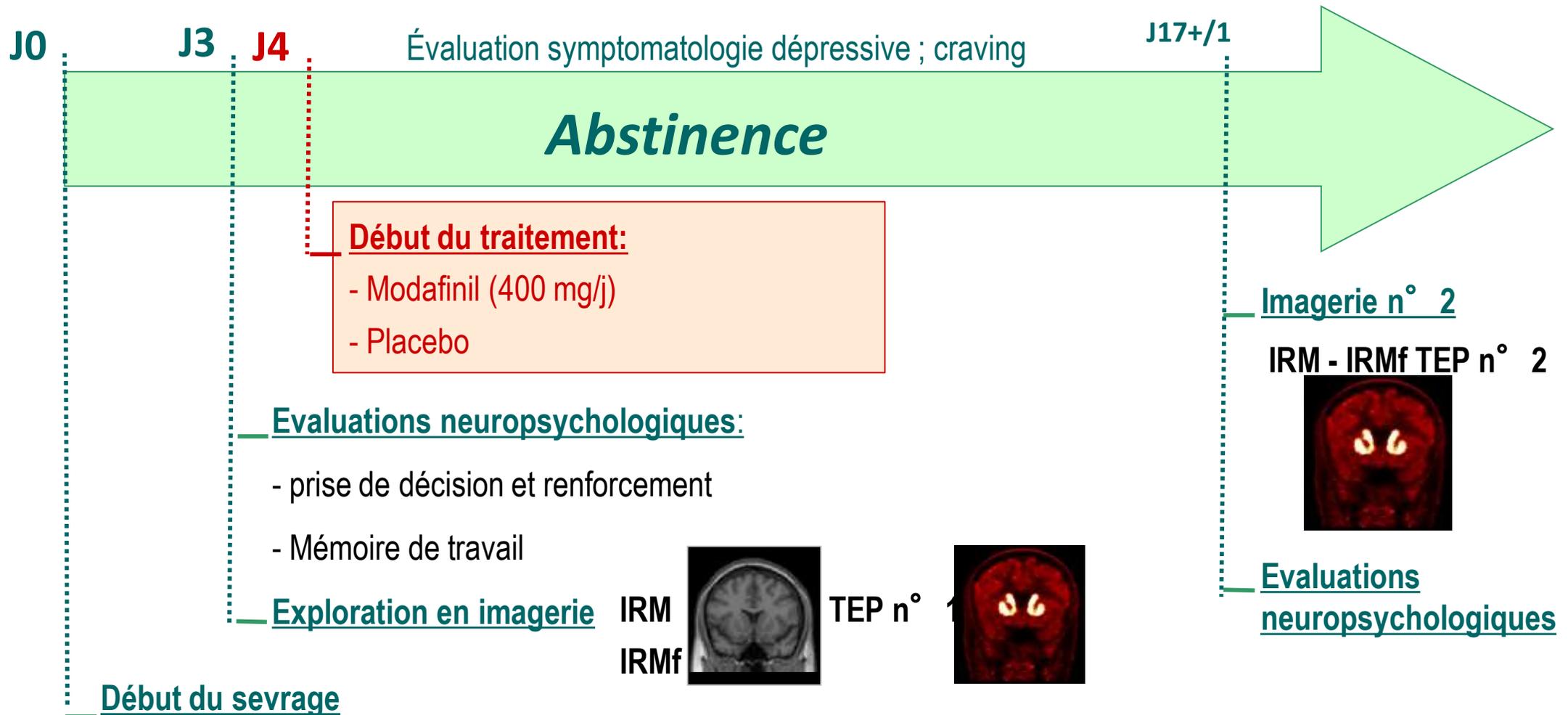
*Dackis, Kampman et al. 2005*

# 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-amphétamine 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*