

Actualités des interventions de santé publique pour les consommateurs de cocaïne

Perrine Roux / INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille; Aix-Marseille université, IRD, UMR-S912 Marseille; 3ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille

Laurent Karila / Département d'addictologie, Hôpital universitaire Paul-Brousse, AP-HP, Groupe Hospitalier Paris-Sud; CEA-INSERM U1000

La cocaïne a connu en France une diffusion croissante au cours des années 1990. En effet, parmi les 18-44 ans, le pourcentage des personnes ayant déclaré l'avoir expérimentée est passé de 1,7 % en 2000 à 3,8 % en 2010 (0,9 % en ont consommée au cours de l'année)¹. Aujourd'hui en France, 44 % des usagers de drogues qui fréquentent les structures de réduction des risques et des dommages tels que les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) déclarent avoir consommé de la cocaïne (chlorhydrate ou base) au cours du dernier mois parmi lesquels près de la moitié en consomment plus d'une fois par semaine².

L'enquête Coquelicot réalisée auprès des usagers de drogues fréquentant les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et les CAARUD montre que les principaux produits psychoactifs illicites consommés au cours du dernier mois sont le crack (33 %) et le chlorhydrate de cocaïne (poudre) (28 %)³. Les données de cette même étude montrent que la séroprévalence globale du VIH est de 10 % et celle du VHC de 44 % chez les usagers de drogues. Il semblerait que parallèlement à l'épidémie de VIH qui a connu une décroissance importante depuis les années 1990 avec l'accès aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) et aux programmes échange de seringues (PES), la prévalence du VHC n'a pas connu de diminution marquée chez les usagers de drogues (UD). Les pratiques à risque qui favoriseraient la circulation du VHC ont un lien avec la consommation de stimulants dont la cocaïne. En effet, par leurs propriétés psychostimulantes et leur durée

d'action courte dans l'organisme, ces substances conduisent à une fréquence de consommation plus élevée qu'avec les opiacés d'où un risque majoré^{4,5}.

Par extrapolation des données nord-américaines, 5 % des usagers de cocaïne entre 15 et 44 ans deviendraient dépendants dans la première année d'usage et environ 20 % à long terme⁶. Les drogues psychostimulantes comme la cocaïne sont caractérisés par un cycle clinique comprenant des symptômes d'allure maniaque (euphorie), syndrome de sevrage, besoin irrépressible de consommer (*craving*), déni du trouble, trouble de la prise de décision et consommation de produit malgré la connaissance des conséquences négatives⁷. Une revue de la littérature montre que les consommateurs de cocaïne ou de crack ont des taux de mortalité quatre à huit fois plus élevés que la population générale⁸. Pourtant, il est reconnu que peu d'interventions dédiées aux consommateurs de cocaïne ont montré des résultats satisfaisants et qu'il n'existe pas de « gold standard » pharmacologique⁹. Et, à la différence des opiacés, il n'existe aucun traitement de substitution¹⁰, même si les dérivés amphétaminiques à longue durée d'action pour-

¹ Beck F, Tovar ML, Spilka S, Guignard R, Richard JB. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010, exploitation des données du Baromètre santé 2010. *Tendances. OFDT, OFDT*. 2011;76:6.

² Cadet-Taïrou A, Saïd S. Projets et pratiques des usagers des CAARUD en 2012. *Tendances. OFDT*. 2015.

³ Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *BEH* 2013; 39-40.

⁴ Fuller CM, Ompad DC, Galea S et al. Hepatitis C incidence--a comparison between injection and noninjection drug users in New York City. *J Urban Health* 2004;81(1):20-4.

⁵ Macias J, Palacios RB, Claro E et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008;28(6):781-6.

⁶ EMCDDA. EMCDDA-Europol 2009 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 2010.

⁷ Karila L, Petit A, Lowenstein W, Reynaud M. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5612-8.

raient avoir des effets positifs sur les sujets dépendants à la cocaïne¹¹. Il apparaît qu'une modification des usages de drogues ainsi qu'un accès limité aux soins pour les hépatites créent un important besoin de nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VHC et autres complications liées à l'usage de drogue.

Interventions pour les consommateurs problématiques de cocaïne/crack

Une récente revue de la littérature sur la prévention secondaire et les interventions thérapeutiques actuelles pour les consommateurs problématiques de cocaïne a montré des résultats mitigés⁹.

Du côté de la prévention, des interventions psychosociales ou comportementales ont montré leur efficacité en termes de réduction des pratiques à risque de VIH dans certaines populations^{12,13}. D'autres dispositifs permettent de réduire les risques liés à l'usage de cocaïne par voie intraveineuse tels que les salles de consommations de drogues à moindres risques et sembleraient pouvoir être appliqués aux consommateurs par voie intranasale ou inhalée (forme base)¹⁴. La distribution de matériel stérile, à usage unique ou plus adapté pour les consommateurs de cocaïne par voie inhalée ou intranasale permet également de diminuer les pratiques à risque de VIH et de VHC¹⁵.

Concernant les interventions thérapeutiques, il en a trois types: la prise en charge psychosociale, les traitements adjuvants et les traitements pharmacologiques de la dépendance à la cocaïne. La prise en charge psychosociale existe sous plusieurs formes avec des niveaux d'efficacité différents. Les auteurs citent la thérapie cognitivo-comportementale (TCC)¹⁶ qui reste aujourd'hui l'un des traitements de référence pour la dépendance à la cocaïne (prévention de rechute, réduction des risques)¹⁷ mais qui n'a pas montré de preuve d'efficacité suffisante¹⁸, les entretiens motivationnels (pendant la phase de sevrage)¹⁹, le management ou la gestion des contingences (thérapie comportementale fondée sur le renforcement positif)²⁰ et les sevrages thérapeutiques résidentiels²¹. Les traitements adjuvants ont montré des résultats mitigés tels que l'acupuncture,

les médicaments anti-*craving*, la stimulation cérébrale. Aujourd'hui les espoirs se tournent vers des traitements pharmacologiques pour la dépendance à la cocaïne. C'est pourquoi de nombreuses molécules sont à l'essai, sur la base théorique de trois différentes approches: l'approche pharmacodynamique ou l'impact de la cocaïne sur le système de récompense et sur les neurotransmetteurs impliqués dans la neurobiologie du trouble²², l'approche substitutive avec l'utilisation d'agonistes pharmacologiques et l'approche pharmacocinétique avec l'immunothérapie dynamique^{9,23}.

Médicaments agissant sur les mécanismes biologiques de la dépendance à la cocaïne

Les agents glutamatergiques tels que le N-acétyl-cystéine ont montré des résultats mitigés, même si un essai récent a montré l'intérêt d'en prescrire à haut dosage après un temps d'arrêt de la cocaïne. Le modafinil, à la fois glutamatergique et GABAergique, n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo dans différentes études, même si les espoirs se tournaient vers des sujets de sexe masculin, dépendants à la cocaïne, ayant une consommation excessive d'alcool^{24,25}, le topiramate présente des résultats mitigés et ceux sur l'acamprosate ou la mémantine ont été largement négatifs. Les méta-analyses sur les agents gabaergiques (vigabatrine, baclofène, tiagabine) ne montrent pas de preuve d'efficacité²⁶. Le baclofène pourrait être testé à hautes doses comme agent de la prévention de la rechute. Parmi les agents dopaminergiques, le disulfiram a montré des résultats positifs mais présentent un certain nombre d'effets indésirables. Le bupropion, la lévodopa ainsi que les antidépresseurs n'ont pas montré d'efficacité. Les antipsychotiques dont la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine ou l'aripiprazole n'ont pas montré de résultats positifs pour la dépendance à la cocaïne²⁷. La piste des combinaisons médicamenteuses est en cours d'évaluation.

Traitements agonistes dits « de substitution »

Il s'agit des traitements indiqués dans les troubles du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Aux États-Unis, la dexamphétamine et la lysdexamphétamine et, en France, le méthylphénidate sont utilisés. Il est important de noter que 30% des sujets dépendants à la cocaïne ont des antécédents de TDAH.

Immunothérapie

Comme la vaccination curative, elle consiste à induire la production d'anticorps anti-cocaïne qui permettrait de réduire l'euphorie, le *craving*, et donc la consommation de cocaïne. Cependant, les résultats seraient positifs

⁸ Degenhardt L, Singleton J, Calabria J et al. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2011;113(2-3):88-95.

⁹ Fischer B, Blanken P, Da Silveira D et al. Effectiveness of secondary prevention and treatment interventions for crack-cocaine abuse: a comprehensive narrative overview of English-language studies. *Int J Drug Policy* 2015;26(4):352-63.

¹⁰ Karila L, Reynaud M, Aubin HJ et al. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1359-68.

¹¹ Mariani JJ, Levin FR. Psychostimulant treatment of cocaine dependence. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35(2):425-39.

¹² Hershberger SL, Wood MM, Fisher DG. A cognitive-behavioral intervention to reduce HIV risk behaviors in crack and injection drug users. *AIDS Behav* 2003;7(3):229-43.

¹³ Wechsberg WM, Lam WK, ZuleWA, Bobashev G. Efficacy of a woman-focused intervention to reduce HIV risk and increase self-sufficiency among African American crack abusers. *Am J Public Health* 2004;94(7):1165-73.

¹⁴ Strathdee SA, Navarro JR. Commentary on Salmon et al. The case for safer inhalation facilities--waiting to inhale. *Addiction* 2010;105(4):684-5.

¹⁵ Malchuk LA, Bunsay V, Johnson JL, Buxton J. Do crack smoking practices change with the introduction of safer crack kits? *Can J Public Health* 2011;102(3):188-92.

¹⁶ Maude-Griiffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL et al. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol* 1998;66(5):832-7.

¹⁷ Karila L, M Reynaud M. Guide pratique de thérapie cognitive et comportementale: troubles liés à l'usage de cocaïne ou de drogues stimulantes. Eds Lavoisier. 2012.

¹⁸ Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL et al. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165(2):179-87.

¹⁹ Ingersoll KS, Farrell-Carnahan L, Cohen-Filipic J et al. A pilot randomized clinical trial of two medication adherence and drug use interventions for HIV+ crack cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 2011;116(1-3):177-87.

²⁰ Greenwald MK, Lundahl LH, Steinmiller CL. Sustained release d-amphetamine reduces cocaine but not 'speedball'-seeking in buprenorphine-maintained volunteers: a test of dual-agonist pharmacotherapy for cocaine/heroin polydrug abusers. *Neuropsychopharmacol* 2010;35(13):2624-37.

²¹ Connors NA, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, Crone CC. A comprehensive substance abuse treatment program for women and their children: an initial evaluation. *J Subst Abuse Treat* 2001;21(2):67-75.

²² Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78(3):610-24.



- 23 Karila L, Zarmidini R, Petit A et al. Cocaine addiction: current data for the clinician. *Presse Med* 2014;43(1):9-17.
- 24 Anderson AL, Reid MS, Li SH et al. Mofetil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;104(1-2):133-9.
- 25 Daackis CA, Kampman KM, Lynch KG et al. A double-blind, placebo-controlled trial of mofetil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat* 2012;43(3):303-12.
- 26 Alvarez J, Farre M, Fonseca F, Torrens M. Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat* 2010;38(1):66-73.
- 27 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006306.
- 28 Haney M, Gunderson EW, Jiang H et al. Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Biol Psychiatry* 2010;67(1):59-65.
- 29 Martinez D, Greene K, Broft A et al. Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D (2)/D (3) receptors following acute dopamine depletion. *Am J Psychiatry* 2009;166(10):1170-7.
- 30 Martinez D, Carpenter KM, Liu F et al. Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment. *Am J Psychiatry* 2011;68(6):634-41.
- 31 Czoty PW, Gould RW, Martelle JL, Nader MA. Prolonged attenuation of the reinforcing strength of cocaine by chronic d-amphetamine in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacol* 2011;36(2):539-47.
- 32 Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM et al. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2009;101(1-2):34-41.
- 33 Greenwald MK, Ledgerwood DM, Lundahl LH, Steinmiller CL. Effect of experimental analogs of contingency management treatment on cocaine seeking behavior. *Drug Alcohol Depend* 2014;139:164-8.
- 34 Rush CR, Stoops WW. Agonist replacement therapy for cocaine dependence: a translational review. *Future Med Chem* 2012;4(2):245-65.
- 35 Kim JH, Lawrence AJ. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(8):1105-22.
- 36 Ferris MJ, Calipari ES, Mateo J et al. Cocaine self-administration produces pharmacodynamic tolerance: differential effects on the potency of dopamine transporter blockers, releasers, and methylphenidate. *Neuropsychopharmacol* 2012;37(7):1708-16.
- 37 Collins SL, Levin FR, Foltin RW et al. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend* 2006;82(2):158-67.
- 38 Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87(1):20-9.
- 39 Levin FR, Mariani JJ, Bisasa A, Nunes EV et al. Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. *Addiction* 2015.

seulement dans des sous-populations avec des effets de courte durée²⁸. Différentes équipes travaillent sur des vaccins, des anticorps monoclonaux pour gérer les surdosages et sur des enzymes métabolisant la cocaïne.

Espoirs tournés vers des traitements agonistes pour la dépendance à la cocaïne

Il semblerait que les personnes dépendantes à la cocaïne qui ne répondent pas à la psychothérapie de référence soient caractérisées par un déficit en certains neurotransmetteurs (tels que la dopamine) impliqués dans les processus neurobiologiques des addictions et qu'il serait pertinent de proposer des traitements dits « de substitution »²⁹. Il a été montré que parmi des individus dépendants à la cocaïne, en plus du déficit dopaminergique, les non-répondants à la TCC avaient une histoire de consommation de cocaïne beaucoup plus longue que les répondants³⁰. Les premières études réalisées chez le singe ont montré que l'administration prolongée de d-amphétamine permettait de réduire la tolérance à la cocaïne³¹. D'autres études sur l'homme ont mis en évidence la capacité des dérivés amphétaminiques à diminuer la prise de cocaïne chez des usagers de drogues^{32,33}. Une revue de la littérature suggère que la recherche sur les traitements agonistes tels que les analogues amphétaminiques pour la dépendance à la cocaïne pourrait permettre d'identifier des agents thérapeutiques efficaces³⁴. Une publication sur les médicaments actuellement en essai clinique de phase II pour la dépendance à la cocaïne donnent les sels d'amphétamines comme le traitement le plus prometteur³⁵. Il est reconnu que la mise en place d'essais cliniques plus larges, randomisés, incluant des populations plus homogènes et comparant à un placebo est nécessaire afin de répondre à cette question majeure de recherche clinique¹⁰. Le méthylphénidate (Ritaline®) a été identifié comme prometteur de par son profil mixte d'inhibiteur de la recapture de la dopamine à faible dose et libérateur de

dopamine à forte dose³⁶. Dans une étude expérimentale d'auto-administration, il est montré que, chez des consommateurs de cocaïne atteint de TDAH, le méthylphénidate (Ritaline®) diminuerait significativement les effets subjectifs positifs de la cocaïne ainsi que la fréquence des prises de cocaïne^{37,38}. Même si certaines études présentent des résultats négatifs pour le MPH dans la dépendance à la cocaïne et que ce traitement serait plus efficace pour les personnes dépendantes à la méthamphétamine, il est important de rappeler que ces traitements pharmacologiques doivent s'adresser à des personnes présentant une plus grande sévérité de la dépendance et doivent être administrés à des doses suffisamment élevées^{11,39}. De plus, la prise en compte de certains troubles tels que le TDAH doit permettre de guider le choix des molécules. L'idée de ces traitements est de permettre à des personnes dépendantes à la cocaïne, présentant des pratiques à risque très problématiques et en demande de soins d'accéder à un suivi médical adapté qui leur permette à la fois de réduire leur consommation de cocaïne et de rester dans les soins.

Pour en savoir plus

Buchanan D, Tootz JA, Shaw S et al. Demographic, HIV risk behavior, and health status characteristics of "crack" cocaine injectors compared to other injection drug users in three New England cities. *Drug Alcohol Depend* 2006;81(3):221.

Castells X, Casas M, Perez-Mana C et al. Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD007380.

Emmanuelli J, Desenclos. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003. *Addiction* 2005;100(11):1690-700.

Kasanetz F, Deroche-Gamonet V, Berson N et al. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science* 2010;328(5986):1709-12.

O'Brien MS, Anthony JC. Risk of becoming cocaine dependent: epidemiological estimates for the United States, 2000-2001. *Neuropsychopharmacol* 2005;30(5):1006-18.

Wilkins L, Bissell P, Meier PS. Risky injecting practices associated with snowballing: a qualitative study. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(3):256-62.