

Approches pharmacodynamiques dans les troubles liés à l'usage de cocaïne

Laurent Karila / Service d'addictologie, hôpital Paul-Brousse, université Paris Sud-11, Inserm U1000, porte-parole de SOS Addictions (www.sos-addictions.org), laurent.karila@aphp.fr, Twitter : @laurentKarila

William Lowenstein / Médecin interniste, addictologue, président de SOS Addictions

Aucun traitement pharmacologique n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le trouble lié à l'usage de cocaïne, quelle que soit son intensité. Différentes approches pharmacologiques sont utilisées en regard des données actuelles de la littérature. Il existe notamment l'approche cinétique via l'immunothérapie (vaccins, anticorps monoclonaux) en cours d'étude chez l'homme que nous ne traiterons pas dans cet article. En pratique clinique, l'approche est pharmacodynamique, à savoir l'utilisation d'agents pharmacologiques ayant une action sur différents types de récepteurs/transporteurs cérébraux.

Agents dopaminergiques

Le disulfiram, découvert comme traitement potentiel de la dépendance à l'alcool à la fin des années 1930, a rendu involontairement abstinents des laborantins exposés à ce médicament après avoir bu de l'alcool¹.

Cette molécule a comme principale action pharmacologique d'inhiber l'aldéhyde déshydrogénase et la dopamine β -hydroxylase (DBH), enzyme intervenant dans la conversion dopamine-noradrénaline, en augmentant les taux cérébraux de dopamine et en diminuant les taux de noradrénaline. Elle aurait donc un effet agoniste-like dopaminergique. Un métabolite du disulfiram pouvait bloquer les récepteurs glutamatergiques².

Le disulfiram, comparé au placebo, est à l'origine d'une réduction significative de la consommation de cocaïne^{3,4}, de la dysphorie, du *craving*, et un rôle dans le maintien de l'abstinence⁵. La posologie de choix dans les études est de 250 mg/j. Cependant, une étude a montré l'intérêt de l'utilisation de cette molécule en mg/kg. Une posologie de 4 mg/kg diminuerait la prise de cocaïne⁶. L'approche pharmacogénétique a montré que des

patients ayant des génotypes ANKK1, DRD2 ou les deux, MTHFR, DBH pourraient être identifiés comme candidats au disulfiram⁷⁻⁹. Une étude en phase II, évaluant l'efficacité et la tolérance du nепicastat, un inhibiteur de la DBH dans la réduction de l'usage de cocaïne chez des sujets dépendants à la cocaïne, est en cours¹⁰. Le choix de l'utilisation du disulfiram chez les sujets dépendants à la cocaïne doit prendre en compte la question de l'usage d'alcool quelle que soit son intensité.

Agents GABAergiques

Le baclofène (cf. *Swaps* n° 73, 4^e trimestre 2013), agoniste non sélectif GABA_B, est principalement utilisé comme antispastique dans les pathologies neurologiques (sclérose en plaques, atteintes médullaires)¹¹.

Une étude préliminaire avait montré que le baclofène possédait des propriétés *anticraving* cocaïne¹², à une posologie entre 20 et 40 mg/j chez des patients dépendants à la cocaïne¹³.

Un essai contrôlé en double aveugle contre placebo durant 16 semaines a montré que le baclofène (60 mg/j) était



plus efficace chez les sujets qui avaient une consommation importante de cocaïne¹⁴. Une récente étude multicentrique contrôlée contre placebo n'a cependant pas confirmé l'efficacité du baclofène (60 mg/j) dans la réduction de l'usage et du *craving* en cocaïne, surtout chez les sujets sévèrement dépendants¹⁵. D'autres études semblent nécessaires avec de plus hautes posologies dans le sevrage thérapeutique mais également dans la prévention de la rechute. Une étude d'imagerie cérébrale, en phase II, testant le baclofène à libération prolongée est en cours¹⁰. Il n'est pas possible d'envisager une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le baclofène dans l'indication « trouble lié à l'usage de cocaïne ».

Agents noradrénergiques

La cocaïne agit aussi sur le système noradrénergique. Un essai contrôlé contre placebo avec la doxazosine retrouve une diminution des effets stimulants de la cocaïne et une tendance à la réduction du *craving*¹⁶. Une étude pilote avec une prise sur quatre semaines de doxazosine (8 mg/j) retrouve une diminution de la consommation de cocaïne¹⁷. Un essai avec le bipéridène (antagoniste cholinergique) a montré une réduction du *craving* et de l'usage de cocaïne¹⁸.

Agents glutamatergiques

Via un système d'échange cystine/glutamate, la N-acétyl cystéine (NAC) peut normaliser les taux de glutamate et diminuer le comportement de recherche de cocaïne¹⁹. Peu d'effets indésirables ont été rapportés à une posologie de 1 200 mg/j (prurit, diarrhée, céphalées, douleurs abdominales) et cette molécule est bien tolérée²⁰. Une tendance à la réduction du syndrome de sevrage était observée. En présence d'images de cailloux de cocaïne, de poudre, de paille, la NAC réduirait l'intérêt de consommer de la cocaïne et le *craving*^{21,22}. Une étude pilote a évalué trois posologies différentes (1 200, 2 400 et 3 600 mg/j). Elle a montré un taux de rétention plus élevé pour les patients ayant eu les deux posologies les plus élevées, avec une diminution ou un arrêt de la consommation de cocaïne²³. La NAC pourrait jouer un rôle dans la prévention de la rechute à la posologie de 2 400 mg/j²⁴.

Agents glutamatergiques mixtes

Le topiramate, médicament anticonvulsivant, permettrait une réduction du *craving*^{25,26} et le maintien d'abstinence²⁷. Différentes études contrôlées avec le topiramate à la posologie de 300 mg/j contre placebo, combiné à de la thérapie cognitive et comportementale, ont montré une réduction de la consommation et du *craving*²⁵. Il a également été montré une réduction de la consommation de cocaïne chez des patients comorbides (cocaïne et alcool)²⁸. Le topiramate, à

la posologie de 200 mg/j, n'a pas montré d'efficacité chez les fumeurs de crack²⁹, ni à la posologie de 300 mg/j chez les patients sous méthadone³⁰.

L'efficacité de la combinaison topiramate-sels d'amphétamines à libération prolongée a été montrée supérieure au placebo, permettant trois semaines d'arrêt continu de la consommation³¹. D'autres études sont en cours.

Le modafinil est un traitement pharmacologique utilisé dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie ou dans l'hypersomnie idiopathique³². La prescription de cette molécule est non autorisée en France en dehors de la narcolepsie.

Les études retrouvent différents types de résultats comme une réduction du *craving*³³⁻³⁵, une réduction de l'euphorie^{34,36} et le maintien de l'abstinence³⁴. Il existe de meilleurs résultats chez l'homme non dépendant à l'alcool, à la posologie de 400 mg/j³³ avec une amélioration cognitive^{37,38} et une action sur les circuits cérébraux motivationnels et cognitifs³⁹. Une étude contrôlée contre placebo n'a pas retrouvé d'efficacité du modafinil dans la réduction de la consommation et le maintien d'abstinence⁴⁰. Cet agent pharmacologique n'améliorait pas non plus cliniquement les fumeurs de crack dans une étude ouverte hollandaise⁴¹. Cependant, une étude contrôlée récente a montré que le modafinil pourrait être un traitement efficace à la posologie de 300 mg/j chez les sujets dépendants à la cocaïne, mais non dépendants à l'alcool⁴². Une étude contrôlée contre placebo, utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle évaluant le modafinil chez des sujets dépendants à la cocaïne, a été réalisée (programme hospitalier de recherche clinique [PHRC] Cocaine Addiction Imaging Medications And Neurotransmitters study [CAIMAN], Karila et al., soumis). En termes de combinaison thérapeutique, la combinaison modafinil-d-amphétamine n'est pas efficace chez l'homme⁴³.

Autres traitements

La progestérone a fait l'objet d'une étude contrôlée contre placebo, sur 12 semaines, chez des femmes en post-partum ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne. Des résultats préliminaires ont montré une réduction de l'usage de cocaïne dans le groupe traité par progestérone⁴⁴.

Conclusion

Les résultats des études contrôlées avec différents agents pharmacologiques sont encore insuffisants. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours. Les approches vaccinale et substitutive sont des pistes activement étudiées également. Les traitements pharmacologiques présentés dans cet article restent des tendances.

En pratique clinique, la prise en charge d'un sujet souffrant d'une addiction à la cocaïne doit s'inscrire dans un programme intégré et multimodal d'une durée d'au moins 12 mois prenant en compte l'initiation et le maintien de l'abstinence. Outre l'évaluation somatique (cardiovasculaire, infectieuse, ORL, etc.), cognitive, psychiatrique, la phase de sevrage comprend l'utilisation d'un traitement pharmacologique combiné à trois ou quatre séances

d'entretiens motivationnels. Le maintien d'abstinence utilise une autre approche pharmacologique combinée à de la thérapie cognitive et comportementale (un guide issu des travaux du National Institute on Drug Abuse [NIDA], traduit en français, existe aux éditions Lavoisier). Les agents pharmacologiques et les psychothérapies pourraient aider à la réduction des dommages induits par la cocaïne.

- ¹ Karila L, Reynaud M. Therapeutic approaches to cocaine addiction. *La Revue du praticien* 2009; 59 : 830-4.
- ² Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:290-302.
- ³ Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsvaile BJ. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction* 2000;95:1335-49.
- ⁴ Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg F. Disulfiram therapy in patients abusing cocaine and alcohol. *Am J Psychiatry* 1993;150:675-6.
- ⁵ Stezhka T. Disulfiram: old addiction drug gains new support. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:101.
- ⁶ Haile CN, De La Garza R 2nd, Mahoney JJ 3rd, Nielsen DA, Kosten TR, Newton TF. The impact of disulfiram treatment on the reinforcing effects of cocaine: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2012;7:e47702.
- ⁷ Spellicy CJ, Kosten TR, Hamon SC, Harding MJ, Nielsen DA. ANKK1 and DRD2 pharmacogenetics of disulfiram treatment for cocaine abuse. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:333-40.
- ⁸ Spellicy CJ, Kosten TR, Hamon SC, Harding MJ, Nielsen DA. The MTHFR C677T variant is associated with responsiveness to disulfiram treatment for cocaine dependency. *Front Psychiatry* 2013;3:109.
- ⁹ Kosten TR, Wu G, Huang W, Harding MJ, Hamon SC, Lappalainen J, et al. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and depamine beta-hydroxylase. *Biol Psychiatry* 2013;73:219-24.
- ¹⁰ Kim JH, Lawrence AJ. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:1105-22.
- ¹¹ Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamin A, Coscas S, et al. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11: 425-38.
- ¹² Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:403-4.
- ¹³ Brebner K, Childress AR, Roberts DC. A potential role for GABA (B) agonists in the treatment of psychostimulant addiction. *Alcohol Alcohol* 2002;37:478-84.
- ¹⁴ Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh JY, Kintaudi PC, Charuvastra VC, et al. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1440-8.
- ¹⁵ Kahn R, Biswas K, Childress AR, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L, et al. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend* 2009;103:59-64.
- ¹⁶ Newton TF, De La Garza R 2nd, Brown G, Kosten TR, Mahoney JJ 3rd, Haile CN. Noradrenergic α receptor antagonist treatment attenuates positive subjective effects of cocaine in humans: a randomized trial. *PLoS One* 2012;7:e30854.
- ¹⁷ Shorter D, Lindsay JA, Kosten TR. The alpha-1 adrenergic antagonist doxazosin for treatment of cocaine dependence: A pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2013;131:66-70.
- ¹⁸ Dieckmann LH, 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* 2014;24:1196-202.
- ¹⁹ Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 2003;6:743-9.
- ²⁰ LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addic* 2006;15:105-10.
- ²¹ Amen SL, Piacentini LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantseh JR, Risinger RC, et al. Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:871-8.
- ²² LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al. Is cocaine desire reduced by N-Acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 2007;164:1115-7.
- ²³ Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:389-94.
- ²⁴ LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict* 2013;22:443-52.
- ²⁵ Johnson BA, Ait-Daoud N, Wang XQ, Penberthy JK, Javoris MA, Seneviratne C, et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1338-46.
- ²⁶ Reis AD, Castro LA, Faria R, Laranjeira R. Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:132-5.
- ²⁷ Kampman KM. What's new in the treatment of cocaine addiction? *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:441-7.
- ²⁸ Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013;133:94-9.
- ²⁹ Nuijten M, Blanken P, van den Brink W, Hendriks V. Treatment of crack-cocaine dependence with topiramate: a randomized controlled feasibility trial in The Netherlands. *Drug Alcohol Depend* 2014;138:177-84.
- ³⁰ Umbrecht A, DeFilio A, Winstanley EL, Tompkins DA, Peirce J, Mintzer MZ, et al. Topiramate for cocaine dependence during methadone maintenance treatment: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2014;140:92-100.
- ³¹ Mariani JJ, Levin FR. Psychostimulant treatment of cocaine dependence. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:425-39.
- ³² Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554-66.
- ³³ Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Sree A, et al. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;104:133-9.
- ³⁴ Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:205-11.
- ³⁵ Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:761-8.
- ³⁶ Malcolm R, Swayngim K, Donovan JL, DeVane CL, Elkashef A, Chiang N, et al. Modafinil and cocaine interactions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006;32:577-87.
- ³⁷ Kalechstein AD, Mahoney JJ 3rd, Yoon JH, Bennett R, De la Garza R 2nd, et al. Modafinil, but not eszatolopram, improves working memory and sustained attention in long-term, high-dose cocaine users. *Neuropharmacology* 2013;64:472-8.
- ³⁸ Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:415-34.
- ³⁹ Goudriaan AE, Veltman DJ, van den Brink W, Dom G, Schmaal L. Neurophysiological effects of modafinil on cue-exposure in cocaine dependence: a randomized placebo-controlled cross-over study using pharmacological fMRI. *Addict Behav* 2013;38:1509-17.
- ⁴⁰ Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat* 2012;43:303-12.
- ⁴¹ Nuijten M, Blanken P, van den Brink W, Hendriks V. Modafinil in the treatment of crack-cocaine dependence in the Netherlands: Results of an open-label randomised controlled feasibility trial. *J Psychopharmacol* 2015;29:678-87.
- ⁴² 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* 2015;155:105-10.
- ⁴³ Schmitz JM, Rathnayaka N, Green CE, Moeller FG, Dougherty AE, Grabowski J. Combination of Modafinil and d-amphetamine for the Treatment of Cocaine Dependence: A Preliminary Investigation. *Front Psychiatry* 2012;3:77.
- ⁴⁴ Jonkers KA, Forray A, Nich C, Carroll KM, Hine C, Merry BC, et al. Progesterone Reduces Cocaine Use in Postpartum Women with a Cocaine Use Disorder: A Randomized, Double-Blind Study. *Lancet Psychiatry* 2014;1:360-7.