



Journée Interassociative – 2 décembre 2020 – Paris

Principes de la prise en charge de l'addiction à la cocaïne base

Pr Laurent Karila

Hôpital Universitaire Paul Brousse

Université Paris Saclay – UR PSYCOMADD

Mise en place du programme thérapeutique

- Privilégier prise en charge individuelle
- Renforcement par la prise en charge de groupe
- Facteurs ayant un impact sur la prise en charge
 - liés à l'utilisateur
 - liés à l'environnement
 - liés au produit
 - polyconsommation
 - comorbidités psychiatriques, somatiques, addictologiques

Evaluation clinique

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

Age de début des consommations Conduites à risque viral
Fréquence, voie, quantités, dépenses Conduites à risque sexuel
Autres consommations Symptômes psychiatriques
Situations à risque

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

Examens complémentaires

Indicateurs de suivi

- **Symptômes de sevrage** (Caroll in: Donovan et Marlatt, 2005)
- **Réduction de la consommation** (Caroll 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)
- **Evaluation neuropsychologique au début de la prise en charge** (Turner et al, 2009)
- **Observance thérapeutique** (Zule et al, 2003)

Cibles thérapeutiques

- Euphorie
- Manifestations aiguës du sevrage
- Craving (CCQ +++)
- Troubles cognitifs
- Comorbidités psychiatriques
- Comorbidités somatiques
- -> Réduction des risques
- -> Abstinence à S3, M3, M6, M9, M12

Carroll, 2005 ;

Karila et al, 2009; 2011; Kampman, 2011

3 approches pharmacologiques

PAS D'AMM

- Approche pharmacocinétique
- Approche pharmacodynamique
- Approche substitutive

Approche pharmacocinétique

Réduire la quantité et éliminer la substance du système nerveux central

Immunothérapie (vaccin, anticorps monoclonal)

- Réduction significative de la consommation, blocage de l'euphorie
- Vaccin TA-CD : **abstinence mais échappement** (Martell et al, 2005; 2009) (Kosten et al, 2013) (Koob et al, 2011)
 - Résultats partiellement retrouvés (étude phase 3) (Kosten et al, 2014)
 - Problèmes potentiels (Zalewska, 2015)
 - Contrôle du taux d'anticorps variable chez les sujets
 - Titrage stable d'anticorps ne garantit pas une efficacité
 - Risque d'overdose intentionnelle ou non
- Autres options pour booster l'immunogénicité
 - Vaccin anticocaine avec capsid d'adenovirus testée chez le singe (PET) : réduction du taux d'occupation de la cocaïne sur le DAT (Maoz et al, 2013)
 - Autres haptènes testés en plus de la succinyl norcocaïne (SNC) comme la succinyl butyl norcocaïne (SBNC) (Ramakrishnan et al, 2014)

Approche pharmacocinétique

Réduire la quantité et éliminer la substance du système nerveux central

Immunothérapie (vaccin, anticorps monoclonal)

- Autres essais en cours (Hicks et al, 2013)
- Développement de différents types d'**anticorps antimonoclonaux** anti léthaux chez l'animal (Treweek et al, 2012) (Norman et al, 2014)
- Développement d'**enzymes génétiquement modifiées**
 - **Cocaine hydrolase de longue durée d'action** (Chen et al, 2016)
 - Fusion protéique pour une Coch3 modifiée (Chen et al, 2018)
 - forte activité catalytique anti-cocaine,
 - longue demi vie biologique,
 - haut rendement d'expression protéique
 - candidat plus prometteur pour le traitement de la surdose de cocaïne et de l'addiction (Chen et al, 2019)

Approche pharmacodynamique

- Médicaments ciblant des sous types spécifiques de transporteurs ou de récepteurs
- Touchant différents systèmes de neurotransmetteurs (glutamate, GABA, noradrénaline, cholinergique...)
- Modulant différents processus neurobiologiques

N-Acetyl Cysteine

- Pathologie de la neurotransmission glutamatergique impliquée dans la rechute
- **GLT1** : cible thérapeutique (*Roberts-Wolfe et Kalivas, 2015*)
- **N-Acetyl Cysteine +++**
 - réduction du syndrome de sevrage ;
 - réduction du craving (Larowe et al,2007) (Mardikian, LaRowe et al. 2007) (Amen, Piacentine et al. 2010);
 - prévention de la rechute à la posologie de **2400 mg/j** (Larowe et al, 2013) (Ooi et al, 2018)
 - Pas d'effets sur le contrôle cognitif, sur la mémoire de travail (?) (Shulte et al, 2018)

Protocole N-Acetylcysteine

1. Evaluer les signes de sevrage en cocaïne
2. N-Acetylcystéine 200 mg : 4 sachets matin – midi – soir pendant 21-28 jours
3. Evaluation quotidienne par le patient du craving sur une échelle cotée de 0 à 10 (3 à 6/jour) sur son carnet/ smartphone
4. CCQ 1/sem
5. Tests urinaires toutes les semaines (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 à 2800 jusqu'à 3600 mg si absence d'amélioration
7. Entretiens motivationnels : 1/semaine

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 (300 ou 400 mg/j) (*Dackis, Kampman et al. 2012*), non dépendant à l' alcool (*Anderson et al, 2009*) (*Kampman et al, 2015*);
- Amélioration cognitive (*Kalechstein et al, 2012*); *architecture du sommeil* (*Morgan et al, 2016*); action sur les circuits cérébraux motivationnels et cognitifs (*Goudrian et al, 2013*)
- Etude de neuroimagerie et pharmacologie CAIMAN (*Karila et al, 2016*)

Topiramate

- Action sur les effets renforçateurs de la cocaïne, réduction du craving (Reis et al, 2008; Johnson et al 2013), maintien d'abstinence (Kampmann et al, 2004)
- Essai contrôlé randomisé contre placebo chez 142 patients : réduction de la consommation, du craving (300 mg/j + TCC) (Johnson et al, 2013)
- Réduction de la consommation chez les patients comorbides cocaïne et alcool (300 mg/j + TCC) (Kampmann et al, 2013)
- Pas d'efficacité du traitement chez les fumeurs de crack (200 mg/j mais faible observance) (Nuijten et al, 2014)
- Efficacité du topiramate (200 mg/j) les 4 premières semaines de traitement chez des crackers dans une étude contrôlée brésilienne (Baldaçara et al, 2016)
- Pas d'efficacité (300 mg/j) chez les patients sous methadone (Umbricht et al, 2014) – altère les fonctions cognitives chez ces patients (Rass et al, 2015)

Disulfiram

- Réduction de la consommation, du craving, de la dysphorie, maintien abstinence (Karila et al, 2016)
- Posologie de choix à 250 mg/j dans les études MAIS intérêt de posologie en mg/kg : 4 mg/kg diminuait la prise de cocaïne (Halle et al, 2013)
- Moins efficace chez la femme que chez l'homme (DeVito et al, 2014)
- Pas d'effet du disulfiram sur l'allongement du QTc à la différence de la cocaïne et de la méthadone (Atkinson et al, 2013)
- Meilleure réponse au disulfiram chez sujets ayant haut niveau DAT comparativement à faible niveau DAT (Kampangkaew et al, 2019)
- Etudes de pharmacogénétique : génotypes ANKK1, DRD2 (Spellicy et al, 2013); variation du gène α 1A-adrénorecepteur (Shorter et al, 2013); genotype DBH (Kosten et al, 2012)
- Taux de rétention faible, effets secondaires (Chan et al, 2019)

Autres traitements

- **Baclofène** 60 mg/j (Kahn et al, 2009)
 - Pas d'efficacité dans la réduction de l'usage et du craving
 - Surtout chez les sujets sévèrement dépendants
 - Intérêt de plus hauts dosages ?
- **Antagonistes des récepteurs alpha noradrénergiques**
 - Essai contrôlé contre placebo avec **doxazosin** (alpha-bloquant) : atténuation des effets stimulants de la cocaïne et tendance à la réduction du craving (Newton et al, 2012)
 - Etude pilote sur 4 semaines avec doxazosin (8mg/j) : réduction de l'usage de cocaïne (Shorter et al, 2013)
- Essai avec **biperiden** (antagoniste cholinergique)
 - Réduction du craving et de l'usage (Dieckmann et al, 2014)
- **Galantamine** 8 mg/j (Inhibiteur de l'acétylcholinestérase et agoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine)
 - Essai contrôlé contre placebo avec galantamine + TCC informatisée (120 patients dans un programme méthadone) (Dieckmann et al, 2014)
 - Réduction de la consommation de cocaïne mais pas d'effets sur les performances cognitives (Carroll et al, 2018)

Approche substitutive

Inhibiteurs du DAT

- Réduction de la consommation (*Rush and Stoops 2012*) avec
 - methylphenidate LP (*Levin et al, 2007*) (*Dursteller et al, 2015*) si THADA (*Czoty et al, 2016*) (*Manni et al, 2019*)
 - d-amphétamine (*Grabowski et al., 2004a; Shearer et al., 2003; Schmitz et al, 2012 ; Mariani et Levin, 2012*)
 - Sels d'amphétamine à libération prolongée avec TCC si addiction cocaïne et THADA (*Levin et al, 2015*)
- Phendimetrazine : résultats préliminaires, potentiel d'abus limité, piste pour essai clinique (*Bolin et al, 2016*) (*Stoops et al, 2016*)
- Pas d'efficacité de la lisdexamfetamine contre placebo (*Mooney et al, 2015*)

A ne pas prescrire pour l'indication addiction à la cocaïne

- Antipsychotiques: haloperidol, risperidone, olanzapine (Amato et al, 2007) (Kishi et al, 2013) (Indave et al, 2016); Quetiapine (Tapp et al, 2015)
- Anticonvulsivants : 20 essais - 2068 patients (Minozzi et al, 2015)
- Agonistes dopaminergiques : Amantadine, bromocriptine, pergolide (Soares et al, 2010)
- Antidépresseurs (Silva de Lima et al, 2010)
- Traitements de Substitution aux Opiacés
- Naltrexone LP injectable (Petinatti et al, 2014)

Signaux positifs pour l'indication addiction à la cocaïne

- Amphétamines à libération prolongée
- N Acetyl Cystéine
- Modafinil
- Topiramate
- doxazosin
- Combinaison topiramate et sels
d'amphétamines à libération prolongée

Réduction des risques (INSERM, 2010)

- Préférer la voie intranasale
- Ne pas partager son matériel
- Développer et mettre à disposition de nouveaux outils (kits d'injection, filtre à usage unique, kits d'inhalation pour le crack...)
- Eviter les associations avec d'autres produits
- Rechercher antécédents cardiovasculaires/grossesse
- Communication différente auprès des usagers de cocaïne
- SCMR +++

Différentes approches psychothérapeutiques

- Entretiens motivationnels
- Thérapie Cognitive et Comportementale
- Psychothérapie inspiration analytique
- Gestion des contingences
- Renforcement communautaire
- Matrix Model ambulatoire



Carroll, 2005 – HAS, 2010

Knapp, Soares, Farres et Lima, 2007

Pourquoi la TCC dans les troubles liés à l'usage de cocaïne ?

- Approche thérapeutique brève
 - Structurée, orientée, focalisée
 - flexible et individualisée
 - Différentes situations, différents formats
- Comparable / supérieure à d'autres approches
- TCC ne réduit pas la consommation immédiatement (Carroll, Rounsaville, Gordon, et al., 1994)
- A 6 et 12 mois post-traitement : sleeper effect (Carroll, Rounsaville, Nich, et al., 1994) (Carroll et al., 2000)

Gestion des contingences

- Conditionnement opérant
 - les comportements renforcés positivement ont tendance à être répétés
- Renforçateurs : bons cadeaux (Higgins et al, 1991, 1993, 1994, 2000)
- Objectifs : objectiver l'abstinence, participer à des activités non associées à la recherche de cocaïne, augmenter la compliance et le suivi thérapeutique
- Combinaison traitement pharmacologique + GC +++ (Tardelli et al, 2018)
- Efficacité dans les addictions
- Non fait en France

Identifier le profil clinique

- Comorbidités psychiatriques
 - Methylphenidate et THADA
 - Sertraline > Venlafaxine si dépression (Mancin et al, 2014; Raby et al, 2014)
- Sévérité du syndrome de sevrage en cocaïne
 - Propranolol lors de symptômes sévères de sevrage (Kampmann et al, 2001)
- Prévention de rechute : NAC 2400 mg/j
- Sévérité de l'addiction
 - Combinaison topiramate – sels amphétamines libération prolongée
- Comorbidité addictive
 - Alcool : topiramate ou disulfiram/naltrexone
 - Opioides : topiramate ou galantamine

Combiner les approches thérapeutiques

- Traitements médicamenteux et thérapies comportementales
- Distinguer 2 étapes thérapeutiques
 - Initiation de l'abstinence (agent pharmacologique + entretien motivationnel)
 - Maintien de l'abstinence (agent pharmacologique + TCC)
- Nécessité d'un programme structuré (12 mois)

Merci pour votre attention
laurent.karila@aphp.fr
Twitter : @laurentKarila