

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021

THESES 2021 TOU3 2007

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

PAREL Clément

ETAT DES LIEUX DU TRAITEMENT DE LA DÉPENDANCE A LA COCAÏNE

Date de soutenance : 04 mars 2021

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne

JURY

Président : ROUSSIN, Anne

1er assesseur : JOUANJUS, Emilie

2ème assesseur : TOURMENTE, Hadrien



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S.	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier, Madame Anne Roussin d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour sa patience, ses enseignements et pour le temps consacré à ce travail.

Un énorme merci à mes parents, qui ont toujours cru en moi et sans qui je ne pourrais faire le métier que j'aime aujourd'hui. Merci pour tout.

À ma petite sœur pour ta relecture, je m'avoue vaincu tu auras terminé ton mémoire avant ma thèse.

À ma compagne Laurianne qui m'a supporté et soutenu durant tout mon cursus de pharmacie et aujourd'hui encore. Sans elle je serais peut-être encore bloqué à la page 5 de cette thèse...

À mon vieux copain Hadrien, pour tous ces bons moments passés en pharmacie, les potages à la tomate de la machine à café et cette formidable colocation en fin d'études.

À tous mes collègues de la pharmacie Ducret qui ont cru que cette thèse ne se terminerait jamais, je les remercie pour leur soutien.

Aux copains de la Team Couscous Royal, merci d'avoir stoppé le jeu le temps que je termine la thèse. A bientôt dans le bus nous menant vers la victoire royale.

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
1. INTRODUCTION	11
1.1. Historique	11
1.2. Problématique	12
2. LA COCAÏNE: GENERALITES	13
2.1 Définitions	13
2.1.1. Abus [1]	13
2.1.2. Addiction [2]	13
2.1.3. Cocaïnomanie [1] [3]	14
2.1.4. Compulsion et impulsion [3]	14
2.1.5. Craving [1]	14
2.1.6. Dépendance [1]	14
2.1.7. Drogue [1] [3]	15
2.1.8. Intoxication [3]	15
2.1.9. Stupéfiant [2] [3]	16
2.1.10. Tolérance [3] [4]	16
2.2. La cocaïne	17
2.2.1. Les formes existantes	17
2.2.1.1. La poudre de cocaïne ou chlorhydrate de cocaïne [5] [8] :	17
2.2.1.2. Les feuilles de coca [5] [6] [7] [8] :	18
2.2.1.3. La pâte de coca [5] [7] [8] :	18
2.2.1.4. La freebase et le crack (Cocaïne basée) [5] :	19
2.2.2. Les modes d'administration	20
2.2.2.1. La voie orale [10] [11] [12] :	20
2.2.2.2. La voie nasale [10] [11] [12] :	20
2.2.2.3. La voie parentérale [10] [11] [12] [13] :	21
2.2.2.4. La voie pulmonaire [10] [11] [12] :	21
3. LA COCAÏNOMANIE EN FRANCE: EPIDEMIOLOGIE [14] [15] [16] [17] [18] [19]	22
3.1. Organisation du trafic [14] [15]	22
3.2. Etat des lieux en France [16] [17] [18] [19]	24
3.2.1. Prévalence [16] :	25
3.2.2. Complications et mortalité [16] [17] [18]:	25
3.2.3. Saisies [19]:	26
4. PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE	26
4.1. Structure chimique [20] [21]	26
4.2. Pharmacocinétique [22] [23]	27
4.2.1. Absorption [22] [23]	27
4.2.2. Distribution [20] [22] [23]	27
4.2.3. Métabolisme : [20] [21] [22] [23]	28
4.2.4. Elimination [20] [24] [25]	28
4.3. Pharmacodynamie [26] [207]	29
4.3.1. Circuit de la récompense	29
4.3.2. Actions sur la dopamine [27] [28] [29] [30] [31] [208]	30
4.3.3. Actions sur la sérotonine [32] [33]	31
4.3.4. Actions sur la noradrenaline [33]	32
4.3.5. Actions sur le système GABAergique [34] [35]	32
4.3.6. Actions sur le système Glutamnergique [36] [37] [38]	32
4.3.7. Actions sur le système opioïde [39] [40] [41] [42]	33
4.3.8. Actions génomiques [43] [44] [45] [46]	33

5. TOXICOLOGIE [16] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57]	35
5.1. Complications somatiques	35
5.1.1. Complications cardio-vasculaires [49] [50]	35
5.1.2. Complications neurologiques [51] [52] [53]	35
5.1.3. Complications pulmonaires [54] [55] [56] [57]	36
5.2. Complications psychiatriques [58] [59] [60] [61] [62] [63]	36
6. TRAITEMENTS ACTUELS [48]	37
7. TRAITEMENT DE SEVRAGE ET AVANCEES THERAPEUTIQUES [64] ... [206]	38
7.1. Molécules en phase III [64] ... [95]	41
7.1.1. Le modafinil [64] [65]	41
7.1.2. Le topiramate [66] [67] [68]	41
7.1.3. Le levodopa [69] [70] [71]	42
7.1.4. Le bupropion [72] [73] [74] [75] [76]	43
7.1.5. Vigabatrin [77] [78] [79] [80]	44
7.1.6. Naltrexone [81] [82] [83]	46
7.1.7. Methylphénidate [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90]	47
7.1.8. Mifepristone [91] [92] [93]	48
7.1.9. Citicoline [94] [95] [96]	50
7.2. Molécules en phase II : [97] ... [186]	51
7.2.1. N-Acétylcystéine (NAC) [97] [98] [99] [100] [101]	51
7.2.1.1. Pharmacologie de la N-acétylcysteine [98]	51
7.2.1.2. Etudes cliniques [99] [100] [101]	52
7.2.2. Varenicline [102] [103] [104]	53
7.2.3. Doxazosine [105] [106]	54
7.2.4. Citalopram [107] [108] [109] [110]	54
7.2.5. Candesartan [110] [111] [112]	55
7.2.6. Acamprosate [113] [114]	56
7.2.7. TV-1380 (Butyrylcholinesterase) [115] [116] [117]	56
7.2.8. Aripiprazole [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125]	57
7.2.9. Baclofène [126] [127] [128] [129] [130]	59
7.2.10. Propranolol [131] [132] [133] [134] [135] [136]	60
7.2.11. La vaccination [138] [139] [140]	62
7.2.12. La lidocaïne [141] [142] [143]	64
7.2.13. Gabapentine [144] [145] [146]	65
7.2.14. Levetiracetam [147] [148] [149]	66
7.2.15. Risperidone [149] [150] [151] [152]	66
7.2.16. Disulfirame [153] [154] [155] [156]	67
7.2.17. Ocytocine [159] [160] [161]	69
7.2.18. La kétamine [163] [164]	69
7.2.19. Ondansétron [165] [166] [167] [168]	70
7.2.20. Le NS-2359 [169]	71
7.2.21. La tiagabine [170] [171] [172]	71
7.2.22. Le Nopicastat [177] [178] [179]	73
7.2.23. RBP-8000 (=TNX-1300) [180]	74
7.2.24. La selegiline [181] [182] [183]	75
7.2.25. La lorcaserin [184] [185] [186]	76
7.3. Molécule en phase I [187] ... [197]	77
7.3.1. Le piracetam [187] [188] [189] [190]	77
7.3.2. Le cocaéthylène [191]	77
7.3.3. Le RTI-336 [192] [193] [194]	78
7.3.4. Le pioglitazone [195] [196] [197]	78
7.4. Traitements en phase pré-clinique [198] ... [206]	79
7.4.1. L'immunothérapie [198]	79
7.4.2. La thérapie génique [199]	79

7.4.3.	SB-334867 [200] [201] [202]	80
7.4.4.	Acide clavulanique [203] [204] [205] [206]	80
8.	Discussion	81
9.	Conclusion	83
	BIBLIOGRAPHIE	84
	LISTE DES FIGURES	103

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotrophic Hormon
AC : Anticorps
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : a-Amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
AP-1 : Activator Protein 1
ASI : Addiction Severity Index
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BHE : Barrière Hémato-encéphalique
Ca 2+ : Calcium
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CIP : Cocaine Induced Paranoia
CNRS : Centre National de Recherche scientifique
CPK : Créatine-PhosphoKinase
CRA : Community Reinforcement Approach
CRE : cAMP Response Element
CREB : Response Element Binding Protein
CREST : Clinical Research Efficacy Screening Trials
CRH : Corticotropin Releasing HOriDon
CSST : Centre de Soins Spécialisé pour les Toxicomanes
DA : Dopamine
DBH : dopamine β -hydroxylase
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DOM : Départements d'Outre-Mer
DSM-IV : Quatrième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
ECG : Electrocardiogramme
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EROPP : Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les Produits Psychotropes
ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de la Préparation A la Défense
GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique
GR : Glucocorticoid Receptors
IBBA : Institut Bolivien de Biologie d'Altitude

IEGs : Immediate-Early Genes
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IM : Intramusculaire
IRD : Institut de Recherche et de Développement
IV : Intraveineuse
Kg : Kilogramme
K⁺ : Potassium
L : Litre
L-AP4 : 2-amino-4-phosphonobutyrate
18-MC : 18 Méthoxycoronaridine
MC : Management Contingency
MI : Millilitre
MPH : Méthylphénidate
NA : Noradrénaline
Na⁺ : Sodium
NIDA : United States National Institute on Drug Abuse
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OAP : Œdème Aigu du Poumon
OCRTIS : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
PPAR : peroxisomal proliferator activated receptor
PRELUD : Première Ligne Usagers de Drogues
SINTES : Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances
SNC : Système Nerveux Central
TDAH : Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité
UNDCP : United Nations Drug Control Program
VC : Voucher Control
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

1. INTRODUCTION

1.1. Historique

La cocaïne est une substance alcaloïde naturelle extraite des feuilles de deux espèces de la famille des Erythroxylacées. L'*Erythroxylon coca* Lam., Linacées et l'*Erythroxylon novogranatense* Lam.; Linacées. Ces arbustes originaires de la Cordillère des Andes sont également appelés cocaïers ou plus fréquemment coca.

La substance active des feuilles de coca a été isolée par le chimiste Allemand Albert Niemann en 1859. Son usage remonte à plus de 5000 ans avant JC. La coca était considérée comme sacrée par les Incas dont les prêtres utilisaient les feuilles dans les cérémonies religieuses. En effet, les légendes incas attribuent l'origine de la coca au dieu Inti qui l'aurait créé afin d'étancher la faim et la soif. La plante a donc été cultivée afin d'en mâcher les feuilles pour lutter contre la faim et la fatigue. Son utilisation était variée : drogue stimulante, plante médicinale, objet rituel ou encore taxe d'imposition.

Plus tard, elle fut utilisée notamment par les conquistadors espagnols dès le XVI siècle afin de faire travailler les indiens plus efficacement dans les mines des colonies, elle fut même déclarée nécessaire au bien être indien par le roi d'Espagne Philippe II. En Europe, du XVIème au XIXème siècle, l'usage de la coca resta très limité. A partir des années 1880 elle commença à être utilisée en médecine. Très vite, elle a été recommandée en décoction, en onguent, etc... Sigmund Freud fut le premier à promouvoir son utilisation pour soigner la dépression, l'impuissance ou la timidité. Plus largement, elle a servi à traiter les maux de dents, les troubles digestifs, la neurasthénie ou encore les problèmes du larynx et de la gorge. En 1886, un pharmacien Américain de Géorgie, Pemberton, dépose le brevet d'un vin qui deviendra le fameux Coca-Cola réalisé à partir de feuille de coca.

A la fin du XIXème siècle, le monde médical s'empara de la cocaïne. La cocaïne fut alors utilisée pour ses « vertus » anesthésiques ou aphrodisiaques. Par la suite elle sera même incorporée dans des cigarettes, chewing-gum et infusions.

Néanmoins, la communauté scientifique fut rapidement inquiétée des effets secondaires, alors que, la population découvrait dans le même temps ses effets euphorisants et stimulants. Dès le début du XXème siècle, une loi interdit l'usage de cocaïne aux Etats-Unis donnant alors naissance à son trafic.

Malgré cette loi, la consommation de cocaïne devient significative dans les années 1960. L'ONU (Organisation des Nations Unis) rédigea alors plusieurs conventions, notamment celle de 1961 : *la convention unique sur les stupéfiants* afin de combattre son utilisation. Cette convention porte également sur d'autres substances comme le cannabis et l'opium. Progressivement, elle est interdite dans la plupart des pays. La France interdira son usage comme celui de toute substance classée comme stupéfiant en 1970.

1.2. Problématique

La cocaïne est le septième produit stupéfiant le plus utilisé dans le monde sous différentes formes. En France, il s'agit du deuxième produit illicite le plus utilisé, après le cannabis. D'abord cantonné à une population aisée, la cocaïne touche maintenant des catégories socioculturelles beaucoup plus larges. Depuis dix ans, on observe une hausse particulière de sa consommation. Les autorités de santé font également état d'un usage de plus en plus fréquent, dans des quantités de plus en plus importantes et par une population de plus en plus jeune. A l'heure actuelle, aucun médicament n'a d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et les traitements existants ne consistent qu'à accompagner le patient dépendant et à traiter les symptômes du sevrage ; à la différence des opiacés pour lesquels il existe des traitements substitutifs. Cependant, un certain nombre d'études cliniques sont en cours de réalisation afin de pouvoir enfin traiter cette addiction.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances sur la cocaïne, autant d'un point de vue épidémiologique que médical. La première partie intitulée « Cocaïnomanie : Généralités » présentera rapidement les connaissances scientifiques sur la cocaïne, ses différentes formes et voies d'administration.

La deuxième partie, nommée « Epidémiologie : La cocaïnomanie en France » s'attardera sur les chiffres de la cocaïne en France : nombre de personnes dépendantes et fréquence d'utilisation. Cette partie nous permettra de mieux comprendre les problématiques afférentes à la cocaïne de nos jours.

La troisième partie détaillera la pharmacologie de la cocaïne, ses mécanismes d'actions à court et à long termes.

Enfin, la quatrième et dernière partie intitulée « Traitements de sevrage et avancées thérapeutique » présentera les traitements actuellement utilisés pour accompagner les patients cocaïnomanes mais aussi les principales molécules à l'étude dans le traitement de cette dépendance à l'avenir.

2. LA COCAÏNE: GENERALITES

Cette première partie s'attachera à définir les différents termes dont la compréhension est indispensable pour cette thèse.

2.1 Définitions

2.1.1. Abus [1]

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un abus est une utilisation inadéquate ici de substances psychoactives. Le comité d'expert OMS de la pharmacodépendance a défini l'abus de drogue comme « l'usage excessif persistant ou sporadique d'une substance non conforme ou ne correspondant pas ou une pratique médicale acceptable. » C'est pourquoi l'utilisation médicale d'un médicament, qu'il entraîne ou non une pharmacodépendance, ne constitue pas un abus de drogue. Ici, la pharmacodépendance sera notifiée en tant qu'effet indésirable.

2.1.2. Addiction [2]

Selon le National Institute of Drug Abuse (NIDA), une addiction est une « pathologie cérébrale chronique, récidivante caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue malgré la connaissance de ses conséquences nocives ». Le diagnostic de

l'addiction est effectuée selon onze critères bien définis répertoriés dans le manuel « Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM).

2.1.3. Cocaïnomanie [1] [3]

La cocaïnomanie est une toxicomanie caractérisée par une forte dépendance psychologique et sans dépendance physique. La consommation répétée de cocaïne va alors amener à des envies, impulsions, d'autant plus impérieuses que l'intoxication est fréquente et en quantité.

2.1.4. Compulsion et impulsion [3]

La compulsion est un terme souvent utilisé en psychologie, il s'agit d'une « contrainte interne qui pousse le sujet à certaines actions ou à avoir des pensées auxquelles il résiste. La lutte contre ces envies est souvent génératrice d'angoisse ».

Une impulsion en psychologie est « un besoin soudain et irrésistible d'accomplir un acte irraisonné souvent dangereux ou préjudiciable.

Pour un patient dépendant la compulsion ou l'impulsion est l'envie de consommer, la consommation entraînera la disparition de l'angoisse naissant du manque. Ces termes sont très proches en psychologie la différence est celle de la résistance à l'envie. Une compulsion sera irrésistible contrairement à une impulsion qui pourra être refreinée plus longtemps avec une angoisse plus modérée.

2.1.5. Craving [1]

Toujours selon l'OMS, le craving est le symptôme d'une addiction il fait partie des onze critères permettant de diagnostiquer une addiction. Il s'agit d'un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance afin de retrouver les effets « positifs » de la drogue et de diminuer les symptômes négatifs. Le craving naît des renforcements négatifs et positifs amenés par la drogue.

2.1.6. Dépendance [1]

Selon l'OMS, la pharmacodépendance est « un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue

ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation ». Cette dépendance pourra être physique, psychique ou les deux.

La dépendance psychique est selon le DSM « un état mental caractérisé par une impulsion qui nécessite la consommation chronique d'une drogue afin de retrouver une sensation de plaisir ou de bien être ou encore d'annuler une tension »

La dépendance physique est liée aux effets neurobiologiques des drogues, leur consommation va perturber un équilibre notamment au niveau synaptique de l'organisme nécessitant, pour conserver son équilibre, l'apport régulier d'une substance chimique exogène. C'est la dépendance physique qui va déclencher la plupart des symptômes physiques lors du sevrage. C'est elle également qui amènera un phénomène de tolérance nécessitant par la suite un apport plus fréquent et en plus grande quantité de la substance psychoactive. On sait aujourd'hui que la cocaïne est une drogue donnant lieu à une dépendance psychique majeure et à une dépendance physique faible.

2.1.7. Drogue [1] [3]

Une drogue est une substance psychoactive qui pourra être naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes peuvent amener à une dépendance. Selon l'Académie Nationale de Médecine une drogue est « une substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. A un certain degré de ce besoin correspond un asservissement (une addiction) à la substance; le drogué ou toxicomane concentre alors sur elle ses préoccupations, en négligeant les conséquences sanitaires et sociales de sa consommation compulsive. »

2.1.8. Intoxication [3]

Une intoxication est l'action exercée sur l'organisme par une substance toxique, un poison. L'intoxication désigne également l'ensemble des effets du toxique sur l'organisme.

2.1.9. Stupéfiant [2] [3]

Juridiquement, un produit stupéfiant est une substance psychotrope interdite ou sujet à une réglementation. En France, l'ANSM a répertorié l'ensemble des substances classées comme stupéfiant.

Cette liste contient aussi bien des médicaments comme la morphine que des substances non médicinales comme le TetraHydroCannabinol (THC) ou la cocaïne. Selon l'Académie Nationale de Médecine, un stupéfiant est : « une substance, médicamenteuse ou non, douée d'un effet narcotique et euphorisant susceptible d'induire une toxicomanie. ».

2.1.10. Tolérance [3] [4]

La tolérance est un processus d'adaptation retrouvé lors de l'administration chronique de certains médicaments tels que les opioïdes, par exemple. Il amène à une diminution progressive des effets pharmacologiques de la substance nécessitant une augmentation des doses afin d'obtenir les mêmes effets. Elle peut être liée à :

- Une modification pharmacocinétique : augmentation du métabolisme du médicament (ex : barbituriques). Il ne s'agit pas alors à proprement parler de tolérance.
- Une modification pharmacodynamique : désensibilisation des récepteurs (ex : récepteurs β_2 adrénergiques).

La tolérance produite par l'administration d'un médicament peut également entraîner une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique : c'est la tolérance croisée. Si l'administration du produit est interrompue durant un certain temps, il y a retour à la sensibilité initiale. Selon le DSM IV (quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association), la tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :

- Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
- Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

2.2. La cocaïne

La cocaïne est une substance alcaloïde extraite des feuilles d'une plante, la Coca. Seules deux espèces de cette plante possèdent une concentration suffisante en cocaïne. Une fois extraite la cocaïne est consommée de multiples façons et est retrouvée sous quatre formes différentes.

2.2.1. Les formes existantes

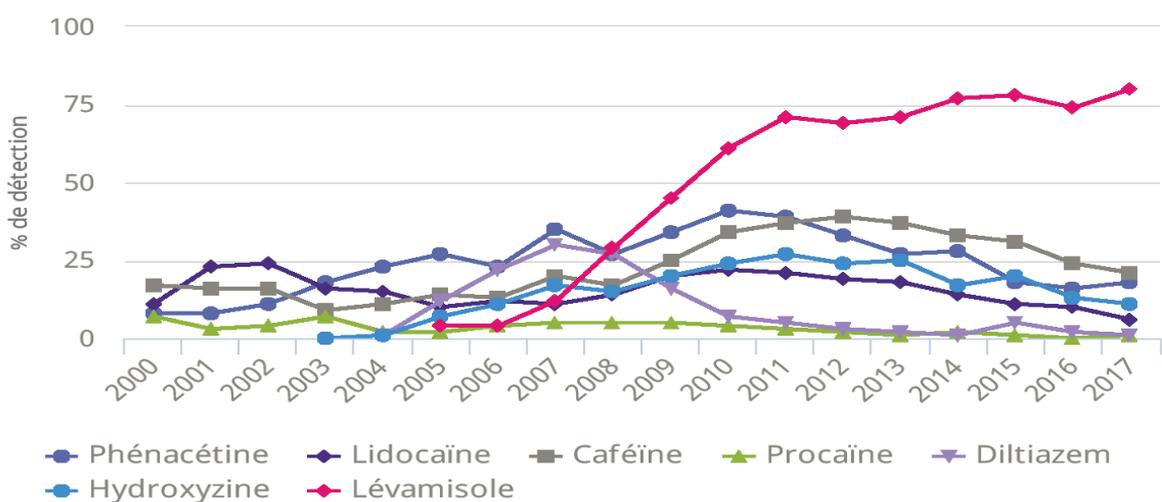
2.2.1.1. La poudre de cocaïne ou chlorhydrate de cocaïne [5] [8] :

C'est en France la forme la plus répandue et la plus consommée. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche floconneuse. Elle est obtenue à partir de pâte de Coca réalisée à partir des feuilles. Cette pâte de coca est dissoute dans de l'acide chlorhydrique et de l'eau, un sel de potassium est alors ajouté pour éliminer les impuretés. On fait ensuite précipiter le mélange dans de l'ammoniaque, le précipité est alors séché pour donner le chlorhydrate de cocaïne.

Cette poudre est la plupart du temps coupée avec divers produits : caféine, lactose, glucose, anesthésiant (lidocaïne), paracétamol, levamisole... Ces produits de coupe peuvent parfois être à l'origine d'effets indésirables non lié à la cocaïne.

L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie a publié des données sur les divers produits de coupe détectés dans les saisies.

Présence de certains produits de coupage (substances échantillons saisis



statpedia.com

Figure 1 : Pourcentage de produit de coupage dans les saisies de poudre de Cocaïne. [5]

Le taux moyen de cocaïne dans les échantillons saisis de moins de 10g (Ceux destinés à être consommés) était de 46% en 2015 et a augmenté à 59% en 2017. [5]

2.2.1.2. Les feuilles de coca [5] [6] [7] [8] :

Les feuilles de coca sont les seules parties de la plante contenant de la cocaïne, elles sont de nos jours rarement consommées telles qu'elles sont pour un usage récréatif. Elles ne sont mâchées presque qu'exclusivement en Amérique du Sud pour ses vertus « stimulantes ». Les feuilles sont séchées puis mélangées avec des cendres de feuilles de raisin et de la chaux pour former ensuite une pâte qui sera chiquée. Elle est également consommée sous forme de tisane. Ce mode de consommation est beaucoup moins nocif que sous forme de poudre ou de crack du fait d'une concentration beaucoup moins élevée en cocaïne et donc d'effets pharmacologiques moindres. En effet les feuilles de coca contiennent entre 0.1 et 0.8 % de cocaïne.



Figure 2 : Feuille d'Erythroxylum Coca après récolte

2.2.1.3. La pâte de coca [5] [7] [8] :

La pâte de Coca est un produit intermédiaire c'est le stade de préparation avant la poudre, elle est obtenue en mélangeant des feuilles de coca avec un produit alcalin (le plus souvent du bicarbonate de sodium), un produit organique (le plus souvent du kérosène) et de l'eau. La cocaïne est alors après agitation extraite des feuilles et passe dans le solvant organique. Un acide est ensuite utilisé pour séparer la cocaïne

du solvant. La dernière étape consiste à ajouter une nouvelle fois du bicarbonate afin de rendre la substance pâteuse. Cette pâte est similaire au crack excepté qu'elle contient encore des résidus toxiques utilisés lors de l'extraction. Cette forme n'est presque pas consommée et importée en Europe. Cette pâte ressemble à un mastique de couleur brun, étant hydrophobe elle ne peut être ni avalée ni inhalée. C'est pourquoi l'immense majorité de cette pâte est destinée à être transformée en poudre.

2.2.1.4. La freebase et le crack (Cocaïne basée) [5] :

La cocaïne basée est obtenue à partir de chlorhydrate de cocaïne (forme acide) afin d'augmenter sa pureté. Il s'agira de freebase ou de crack en fonction de l'agent de basage utilisé. S'il s'agit d'ammoniaque on obtient du freebase alors que le crack est obtenu à partir de bicarbonate de sodium. La poudre de cocaïne est mélangée avec l'ammoniaque ou le bicarbonate puis est ensuite chauffé pour obtenir un « caillou ». Celui-ci est ensuite rincé, séché puis écrasé afin d'être fumé. Cette forme apparaît au début des années 80 aux Etats-Unis puis en Europe, elle connaît une forte augmentation à partir des années 2000. Ces formes restent nettement moins courantes que la poudre mais restent plus toxiques et plus addictives ayant une concentration souvent supérieure. D'autre part la plupart des usagers ont déjà expérimenté à de multiples reprises la poudre avant de passer à quelque chose de plus « fort ».



Figure 3 : Cristaux de crack

2.2.2. Les modes d'administration

2.2.2.1. La voie orale [10] [11] [12] :

Cette voie d'administration est la moins fréquente et surtout présente en Amérique du sud, là où a lieu la production de cocaïne. Les feuilles de coca sont mâchées. Au niveau pharmacodynamique, il s'agit de la voie d'administration la moins « efficace » pour plusieurs raisons. Tout d'abord si la cocaïne n'est pas sous forme basique elle est en partie neutralisée par l'acidité de l'estomac, la partie absorbée subira en plus un effet de premier passage hépatique réduisant la biodisponibilité du produit. Enfin il s'agit la plupart du temps de feuilles de coca mâchées qui ont une faible teneur en cocaïne, la dose absorbée étant plus faible la quantité absorbée est donc moindre. Il existe cependant des intoxications graves par voie orale notamment pour les « mules » qui ingèrent des pochons de cocaïne sous forme de poudre. Les pochons dont la résistance est variable peuvent se rompre et libérer une quantité extrêmement importante de cocaïne.

D'autre part, la cocaïne a pour effet quelle que soit sa voie d'administration d'entraîner une vasoconstriction des capillaires ce qui diminue in fine la quantité absorbée. Par voie orale, la cocaïne apparaît au niveau sanguin au bout de 30 minutes et le pic est obtenu en 50 à 90 minutes. Les premiers effets se font sentir au bout d'une heure environ.

2.2.2.2. La voie nasale [10] [11] [12] :

Il s'agit de la voie la plus utilisée, la cocaïne sous forme de poudre est « sniffée », la poudre est étalée et séparée en « rail ». Le produit est alors aspiré par les narines en passant de l'une à l'autre à l'aide d'une paille. Les consommateurs changent de narine entre chaque ligne afin d'éviter la vasoconstriction entraînée par la cocaïne. L'absorption est de l'ordre de 60 à 80% sachant que ce pourcentage augmente avec la dose. Une ligne plus grande aura un pourcentage d'absorption supérieur. L'absorption est rapide et la cocaïne peut être retrouvée quelques minutes dans le sang après la prise. Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes environ et l'effet dure moins d'une heure.

2.2.2.3. La voie parentérale [10] [11] [12] [13] :

La poudre de cocaïne est dissoute dans de l'eau afin d'être injectée le plus souvent dans le bras. Le crack peut lui aussi être injecté en revanche il nécessite d'être dissout avec un acidifiant. Le mélange est injecté à travers un filtre dans une veine du bras. Outre les problèmes de stérilités et de contamination (Virus de l'Immunodéficience Humaine, Hépatite C), la cocaïne injectée par ses propriétés anesthésiantes diminue la douleur et de ce fait favorise le risque de blessure de plus ses propriétés vasoconstrictrices rendent les plaies difficilement cicatrisables. Les premiers effets sont présents en seulement quelques minutes avec un pic au bout de 10 à 15 minutes pour une durée moyenne de 30 minutes, le passage sanguin est évidemment immédiat.

2.2.2.4. La voie pulmonaire [10] [11] [12] :

La cocaïne sous forme de poudre ne peut être fumée, en effet la chaleur de la combustion fait disparaître le produit. La cocaïne doit être sous forme base. C'est pourquoi seul le crack ou freebase est fumé. Le crack est souvent mélangé à du tabac et/ou du cannabis dans une pipe. Le mélange est chauffé et les fumées sont inhalées. La vitesse d'absorption est presque aussi rapide que la voie intraveineuse et nécessite moins de préparation et de matériel. Les effets apparaissent également en quelques minutes pour une durée d'environ 30 minutes. Par cette voie, la cocaïne ne « subit » pas d'effet de premier passage hépatique sa biodisponibilité est alors augmentée, elle profite également de la grande surface des alvéoles pulmonaires et de leur grande vascularisation pour avoir une absorption importante.

3. LA COCAÏNOMANIE EN FRANCE: EPIDEMIOLOGIE [14] [15] [16] [17] [18] [19]

La consommation de cocaïne est en croissance en France depuis les années 2000 au point même de devenir le deuxième produit illicite derrière le cannabis. Cette croissance est globale en 2012 une enquête de l'UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) révèle que plus de 35,3 millions d'américains de plus de 12 ans ont déjà consommé de la cocaïne. Cette hausse de la consommation mondiale est dû au fait que les trafiquants usent de technique « marketing » afin de majorer leurs ventes. En effet le trafic de cocaïne passe le plus souvent par les mêmes intermédiaires que pour le trafic du cannabis. Au début des années 2000 les trafiquants de cannabis se sont mis à vendre d'autres substances comme la cocaïne.

Cette partie traitera brièvement des données épidémiologiques de la cocaïne afin de mieux comprendre l'importance d'un traitement de sevrage à l'heure actuelle.

3.1. Organisation du trafic [14] [15]

Les principaux pays producteurs de Coca sont la triade Bolivie, Pérou et surtout la Colombie. En 2016, selon l'ONU, la superficie totale des plantations de coca était de 145 000 hectares pour une production de 866 tonnes par an. Ces pays produisent la coca et transforment le produit très majoritairement en chlorhydrate de cocaïne avant de les acheminer vers les pays distributeurs. Le Mexique, principalement pour le « marché » nord-américain et l'Espagne, ou l'Italie, pour le marché européen.

La corruption dans les pays producteurs rend la lutte contre le narcotrafic très difficile. En effet, l'impact économique dans ces pays en développement est majeur. En Amazonie brésilienne, dans certains contextes peu contrôlés par les institutions publiques, des villes entières de taille moyenne peuvent se développer avec la présence du trafic. La redistribution soutient parfois des secteurs importants d'une économie régionale ou des entreprises de l'économie officielle. Avec les profits du narcotrafic, ils gonflent la circulation financière et bancaire de ces régions de manière totalement disproportionnée par rapport aux richesses officielles. En effet, il est difficile de décrire une organisation aussi complexe que celle du trafic de la cocaïne tellement de facteurs rentrent en compte, aussi bien sur un plan géopolitique qu'économique. Pour résumer, les plantations de coca sont retrouvées presque exclusivement dans 3

pays la Bolivie, le Pérou et la Colombie ce dernier étant le plus gros producteur, le produit est transformé dans ces pays avant d'être acheminé par bateau ou avion dans des pays distributeurs, le Mexique majoritairement pour l'Amérique du Nord et d'autres pour le marché européen. Après les années 1990 de grosses opérations ont été menées conjointement par les Etats-Unis et le Mexique pour faire disparaître ces réseaux trafiquants qui ont dû changer leurs habitudes et se tourner vers le marché européen. Historiquement la cocaïne destinée aux pays Européen transitait par les Caraïbes puis l'Italie mais depuis les années 2000, de nouvelles « routes » ont été ouvertes. Ces routes passent maintenant de plus en plus par des pays d'Afrique qui comme certains pays d'Amérique du sud sont en voie de développement et où la corruption est plus facile. Selon l'UNODC, déjà en 2007 26% de la cocaïne saisie a transité par un pays Africain.

Une fois arrivée à destination la cocaïne est alors le plus souvent coupée avant d'être finalement vendue.

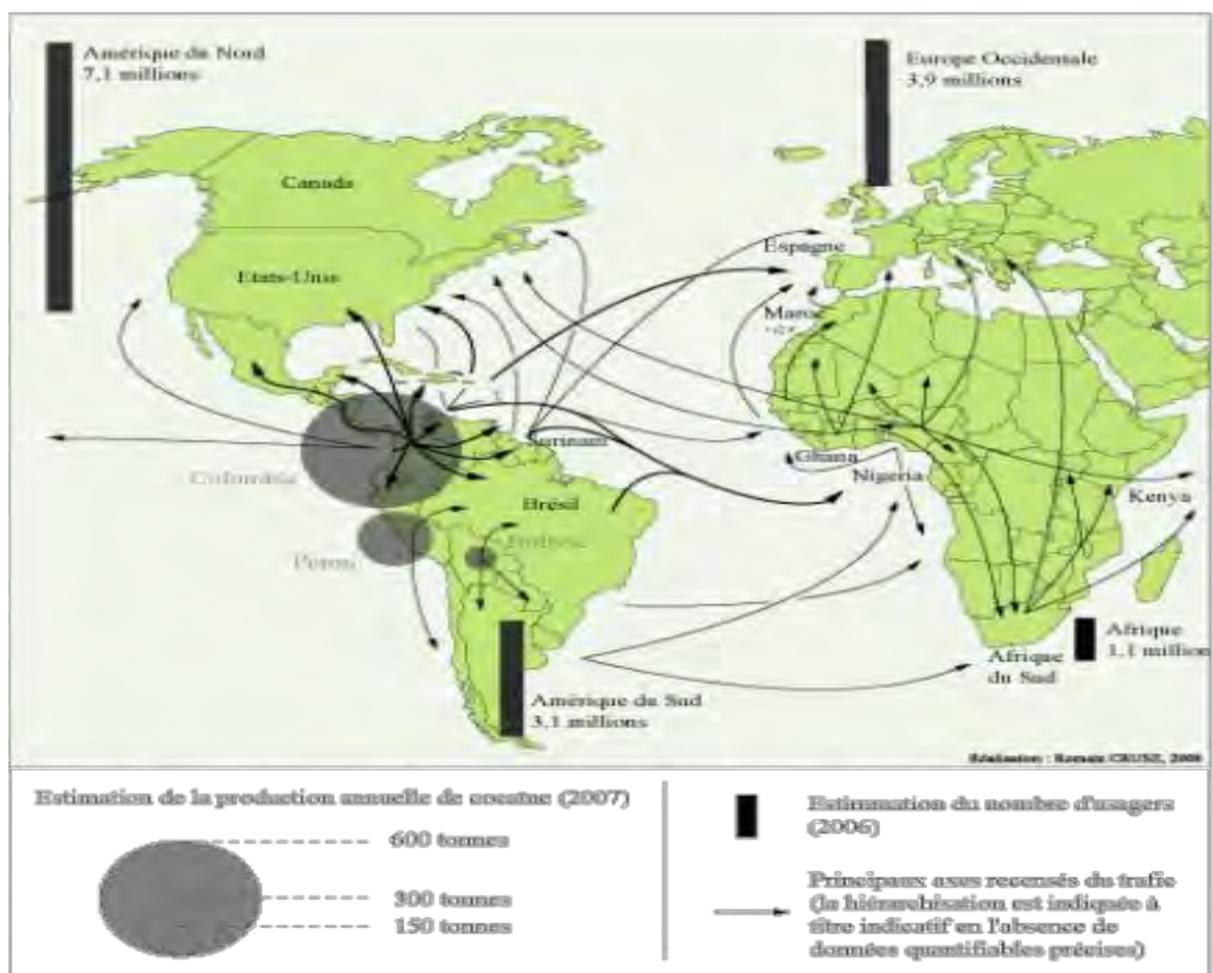


Figure 4 : Les routes du commerce de cocaïne. [15]

3.2. Etat des lieux en France [16] [17] [18] [19]

Face à une constante augmentation de la consommation de cocaïne depuis les années 2000, il est important de résumer la situation épidémiologique en France vis-à-vis de la cocaïne afin de mieux comprendre l'ampleur du problème. Cette troisième partie se basera sur les données les plus récentes de différents organismes et enquêtes :

- Les données de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie). Il s'agit d'un organisme créé en 1993 afin d'alerter les pouvoirs publics et professionnels de santé sur les phénomènes de drogues et d'addiction.
- Les données des différents centres d'addictovigilance. (Bulletins de l'Association des Centres d'Addictovigilance)
- Les données du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Il s'agit d'un dispositif national de collecte d'informations, créé en 1999, visant à, détecter les phénomènes émergents, décrire et comprendre les évolutions des pratiques, assurer une veille sur les substances dangereuses et sur les nouvelles drogues.
- Les données de l'OCRTIS (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants).

Avant de présenter les chiffres il est important de définir quelques termes.

On parlera de :

- Expérimentation lorsque la substance est consommée pour la première fois et une seule fois dans sa vie.
- Consommation occasionnelle lorsque la drogue est consommée une fois dans l'année.
- Usage régulier lorsque la drogue est consommée 10 fois dans l'année.
- Usage quotidien lorsque la drogue est prise chaque jour
- Usage récent lorsque la dernière prise remonte à moins de 30 jours
- Usage répété lorsque la drogue est consommée au moins 10 fois dans l'année mais moins de 10 fois par mois.

3.2.1. Prévalence [16] :

En 2005, le nombre de personnes ayant expérimenté la cocaïne était estimé à environ 1 million, et 250 000 pour un usage occasionnel selon l'OFDT. Toujours selon l'OFDT en 2011, le nombre d'expérimentation a augmenté de 50% pour environ 1.5 millions de personnes et a presque doublé pour les usagers occasionnels pour plus de 400 000 personnes. Les derniers chiffres de l'OFDT pour 2019 rapportent 2.1 millions d'expérimentations pour 600 000 usagers occasionnels.

Ces chiffres confirment la tendance actuelle qui font de la cocaïne, après le cannabis, le produit illicite le plus consommé par les français. En 2019 plus d'1,5% des français déclarent avoir consommé de la cocaïne au moins une fois dans l'année. Ces chiffres concernent la population générale, il est à noter également que les tendances sont les mêmes quel que soit la population étudiée.

Une enquête Oppidum [18] de 2017 réalisée sur les personnes présentant un abus une dépendance montre également une tendance à la hausse. En effet au sein de cette population, 20% des sujets ont consommé de la cocaïne (vs 16% en 2016, vs 11% en 2015).

3.2.2. Complications et mortalité [16] [17] [18]:

Le nombre de cas rapporté auprès des centres d'addictovigilance est lui aussi en nette augmentation et suit la tendance générale, en 2010 seulement 47 cas était rapporté contre 460 en 2017. Au total c'est 1486 cas rapportés depuis 2010 avec 87% d'entre eux rapportés comme grave. La majorité de ces cas étaient d'ordre psychiatriques (35% : troubles anxieux, délirant, agitation), cardiaque (30% : trouble du rythme, AVC...) ou neurologique (environ 27% : convulsion, céphalées, perturbation de la conscience). Le reste étant d'ordre infectieux, respiratoires, ou ORL.

La toxicologie de la cocaïne sera présentée dans la partie 5 où nous retrouverons ces types de complications.

Concernant la mortalité, le dispositif DRAMES recense tous les décès survenus lors d'usage de substances psychoactives dans le cadre d'abus ou de dépendance. Ce dernier rapporte également une tendance à la hausse ces dernières années. En 2010, sur 247 décès, 25 d'entre eux étaient directement lié à la cocaïne alors qu'en 2017, sur 432 décès, 85 d'entre eux étaient liés directement à la cocaïne. Le pourcentage est donc passé de 10 à 19.5% en 7 ans.

Il est important de noter que ces chiffres sont très vraisemblablement inférieurs à la réalité étant donné que le dispositif DRAMES ne prend que les cas de surdosage, hors la cocaïne peut être à l'origine de décès dus à des lésions vasculaires, cérébrales, du sida ou de l'hépatite C lorsqu'elle est injectée ou peut également être la cause de suicide lorsqu'elle dégrade l'état psychiatrique d'une personne dépendante.

3.2.3. Saisies [19]:

Un autre indicateur de la consommation de cocaïne en France est la quantité de drogue saisie sur le territoire. Ces chiffres sont eux aussi malheureusement en nette augmentation.

Selon l'OCRTIS en 2017 c'est 17,5 tonnes de cocaïne qui ont été saisies contre seulement 8,5 en 2016 et 1,7 en 1996.

Ces données s'expliquent par une demande grandissante ainsi que de nouveaux vecteurs d'arrivés en France (nouvelles routes de transport via l'Afrique ou les DOM-TOM) mais aussi d'autres méthodes de livraison (colis postaux, livraison directement à domicile).

4. PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE

4.1. **Structure chimique [20] [21]**

La cocaïne est un alcaloïde tropanique comme peuvent l'être l'atropine ou la scopolamine.

Sa formule brute est : $C_{17}H_{21}NO_4$, sa formule développée est le : (1R,2R,3S,5S)-3-(benzoyloxy)-8-méthyl-8 azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate de méthyle

Sous forme naturelle sa conformation sera toujours la 1R,2R,3S,5S cette conformation n'a pas d'influence sur ses effets pharmacologiques.

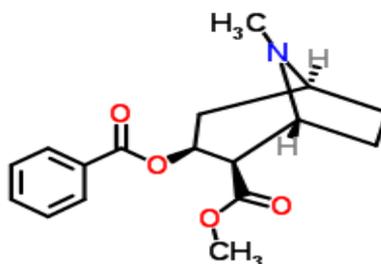


Figure 5: Structure chimique développée de la cocaïne

4.2. Pharmacocinétique [22] [23]

4.2.1. Absorption [22] [23]

L'absorption va évidemment dépendre de la voie d'administration. Pour la cocaïne elle sera de l'ordre de 50 à 60% par voie orale, en revanche pour les autres voies d'administration nasale et parentérale, l'absorption sera complète ou presque. En effet 100% de la drogue administrée sera absorbée lorsqu'elle est injectée, la biodisponibilité sera légèrement réduite par voie nasale mais plus de 80% de la drogue administrée par voie nasale sera absorbée. Enfin par voie pulmonaire le taux d'absorption est très variable et oscille entre 20 et 70% du fait d'une vasoconstriction secondaire, l'absorption dépendra aussi du matériel utilisé afin de fumer la cocaïne mais également de l'individu qui comme pour la cigarette, peut fumer de façon différente et influencer grandement sur l'absorption.

La cinétique d'absorption sera également différente en fonction de la voie d'administration ce qui influera sur la concentration maximale (C_{max}) sanguine et in fine sur l'effet pharmacologique.

Par voie nasale, le pic plasmatique est atteint en environ 15 minutes contre quelques minutes par voie parentérale ou pulmonaire, par voie orale le pic sera atteint en plus d'une heure.

Un effet flash très fort sera obtenu après une injection ou inhalation du fait d'une quantité de cocaïne arrivant très rapidement au cerveau, cet effet sera moins important par voie nasale du fait d'une absorption un peu plus lente et encore moindre par une absorption orale.

4.2.2. Distribution [20] [22] [23]

Le volume de distribution de la cocaïne est estimé selon les études entre 1 et 3 l/kg. Elle diffuse dans tous les tissus de l'organisme et passe les barrières hématoencéphalique et placentaire. Du fait de sa liposolubilité elle s'accumule très probablement dans le tissu adipeux et dans le système nerveux central, surtout lorsqu'elle est consommée de façon répétée et en grande quantité.

4.2.3. Métabolisme : [20] [21] [22] [23]

Le métabolisme de la cocaïne est principalement hépatique et dépend de la concentration plasmatique.

La cocaïne est normalement métabolisée par le foie en 3 métabolites inactifs, la benzoylecgonine, l'ecgonine et l'ecgonine méthyl-ester. Lorsqu'elle est consommée en grande quantité un quatrième métabolite peut être retrouvé c'est la norcocaïne qui est lui actif. Un autre métabolite actif peut être retrouvé c'est le cocaéthylène lorsque la cocaïne est consommée de façon concomitante avec de l'alcool. Ce métabolite est au moins aussi actif que la cocaïne mais plus toxique. Ceci conduira souvent le sujet à consommer de l'alcool avec la cocaïne.

Ce métabolisme hépatique est réduit chez les sujets atteints de troubles hépatiques, femmes enceintes, personnes âgées et en cas de déficit en cholinestérase.

La majeure partie de la cocaïne est métabolisée dans le foie, dans les 2 heures après la prise.

4.2.4. Élimination [20] [24] [25]

La demi vie plasmatique d'élimination est de selon les études entre 60 et 90 minutes. La majorité de l'élimination se fait par voie urinaire. Une faible partie se fait sous forme inchangée dans les urines (entre 1 et 9%). Les métabolites sont également éliminés par voie urinaire mais de façon plus lente, c'est pourquoi lors d'une recherche toxicologique, une consommation de cocaïne peut être décelée plusieurs jours dans les urines après la prise. Pour la benzoylecgonine la demi-vie d'élimination est en moyenne de 6,4 h, et l'ecgonine méthyl-ester de 3,7h. D'autre part, lors d'une consommation chronique, la détection pourra se faire encore plus tardivement du fait d'une accumulation de la cocaïne et de ses métabolites dans les tissus adipeux.

L'urine demeure positive pour la cocaïne et ses métabolites pendant une période de 48 à 72 heures.

Au bout de 4 heures la majeure partie de la drogue est éliminée du plasma, mais les métabolites peuvent être identifiés jusqu'à 144 heures après la prise tandis que l'analyse toxicologique des cheveux est positive pendant plusieurs semaines. L'élimination se fait également dans les selles et la salive sous forme inchangée.

4.3. Pharmacodynamie [26] [207]

4.3.1. Circuit de la récompense

La cocaïne est un neurostimulant qui, pour provoquer ses effets euphorisants, va agir sur différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Comme toute drogue elle aura un effet sur le système de la récompense, c'est ce qui va pousser l'utilisateur à renouveler sa consommation pour stimuler à nouveau ce système. Les substances addictives ont en commun l'action au niveau du système mésolimbique et en particulier l'aire tegmentale ventrale. C'est cette zone qui va recevoir les informations d'autres régions du cerveau pour nous donner un « niveau de satisfaction » des besoins fondamentaux (se nourrir, le sommeil, la respiration, l'intégrité corporelle) mais aussi d'autres besoins plus subjectifs (le contact social, le jeu, la sexualité...). C'est grâce à ce circuit que les actions ayant amenées du plaisir sont repérées, renforcées dans le but de les reproduire. Le but de cette partie n'est pas de décrire en détail l'action de la cocaïne mais simplement de présenter brièvement son mode d'action ceci afin de comprendre les différentes études concernant de potentiels nouveaux traitements.

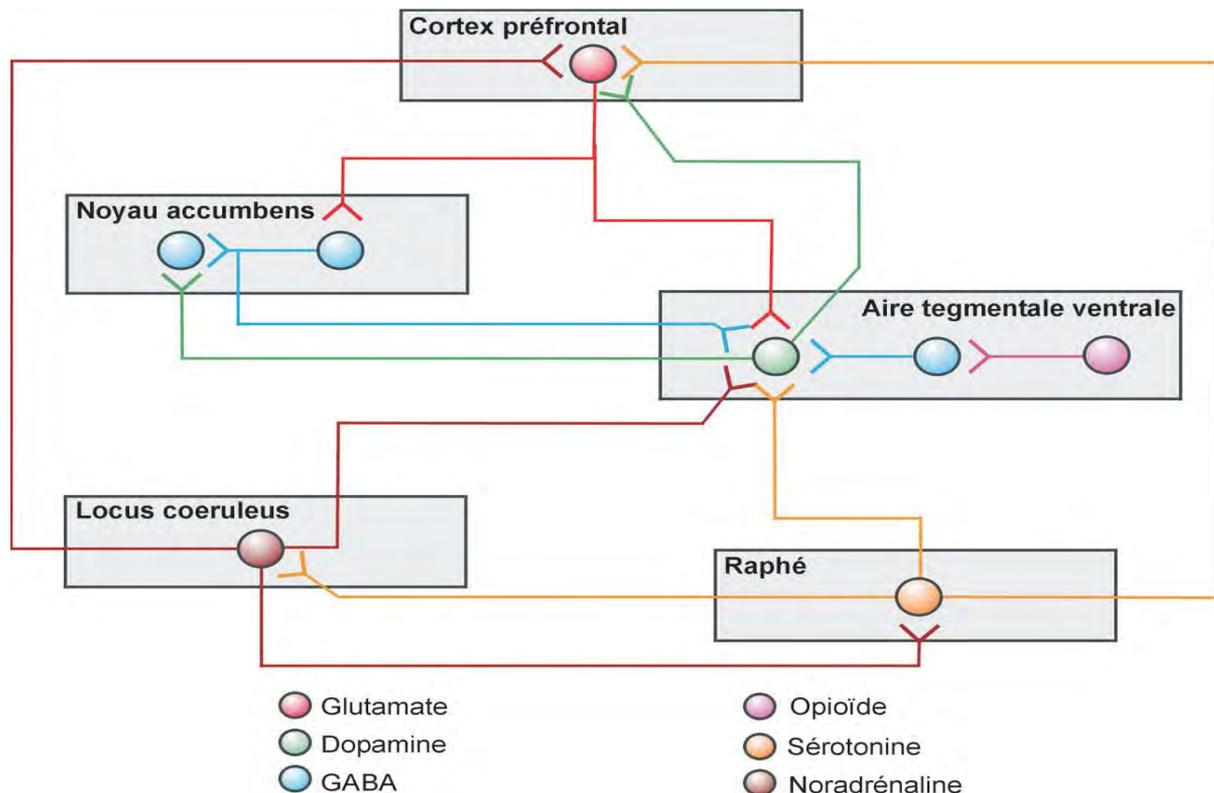


Figure 6 : Schéma simplifié des connexions multidirectionnelles entre les principales structures cérébrales du circuit hédonique [207]

4.3.2. Actions sur la dopamine [27] [28] [29] [30] [31] [208]

La dopamine est un neurotransmetteur jouant un rôle capital dans la régulation de la motivation, de la conscience, du sentiment de bien-être, du plaisir, du jugement. Elle contribue aussi à l'équilibre des mouvements corporels.

Elle est retrouvée au niveau du SNC (Système Nerveux Central) et en périphérie. On la retrouve principalement dans deux noyaux mésencéphaliques :

- L'un de ces noyaux est le câblage neuronal nommé circuit de la récompense comme nous l'avons décrit ci-dessus.
- L'autre noyau dopaminergique est la substance noire (locus niger) émettant des axones vers le striatum qui est la principale structure contrôlant la programmation et l'exécution des comportements moteurs.

Lors d'un processus normal, la DA est libérée par un neurone présynaptique dans la synapse, où elle se lie à des protéines spéciales: les récepteurs à la DA, sur le neurone post-synaptique, ce qui envoie un signal à ce neurone. La DA est ensuite recapturée par un transporteur présynaptique pour être dégradée dans le neurone présynaptique. La cocaïne est capable d'interférer avec ce processus normal de communication. Elle n'agit pas directement sur la dopamine mais sur le processus de recapture, en effet elle va bloquer le transporteur responsable de son retour dans le neurone présynaptique. Elle se fixe sur un site distinct de la dopamine neutralisant ainsi le transporteur et empêchant la dopamine d'être recapturée. Il y a alors une forte augmentation de la dopamine dans la synapse envoyant un signal beaucoup plus intense et plus long. C'est ce signal qui amène les effets d'euphorie de la cocaïne.

Des études [31] effectuées sur la souris montrent que l'administration chronique de cocaïne induit une diminution de la dopamine dans la synapse mais aussi une augmentation du nombre de récepteur dopaminergique post-synaptique pouvant entraîner des effets dysphoriques avec des symptômes ressemblant à ceux de la dépression.

En revanche, l'activité sur les transporteurs dopaminergiques de la cocaïne ne suffit pas à expliquer les effets de la cocaïne. D'autres études [30] ont été effectuées sur des souris Knock Out en système de recapture de la dopamine. En théorie lors d'une administration de cocaïne chez ces souris, cette dernière ne pouvant plus se fixer sur ces transporteurs ne devrait pas induire d'effets. Cependant lors de ces expériences,

les souris KO ont tout de même développer une addiction suscitant l'implication d'autres neurotransmetteurs dans les effets de la cocaïne.

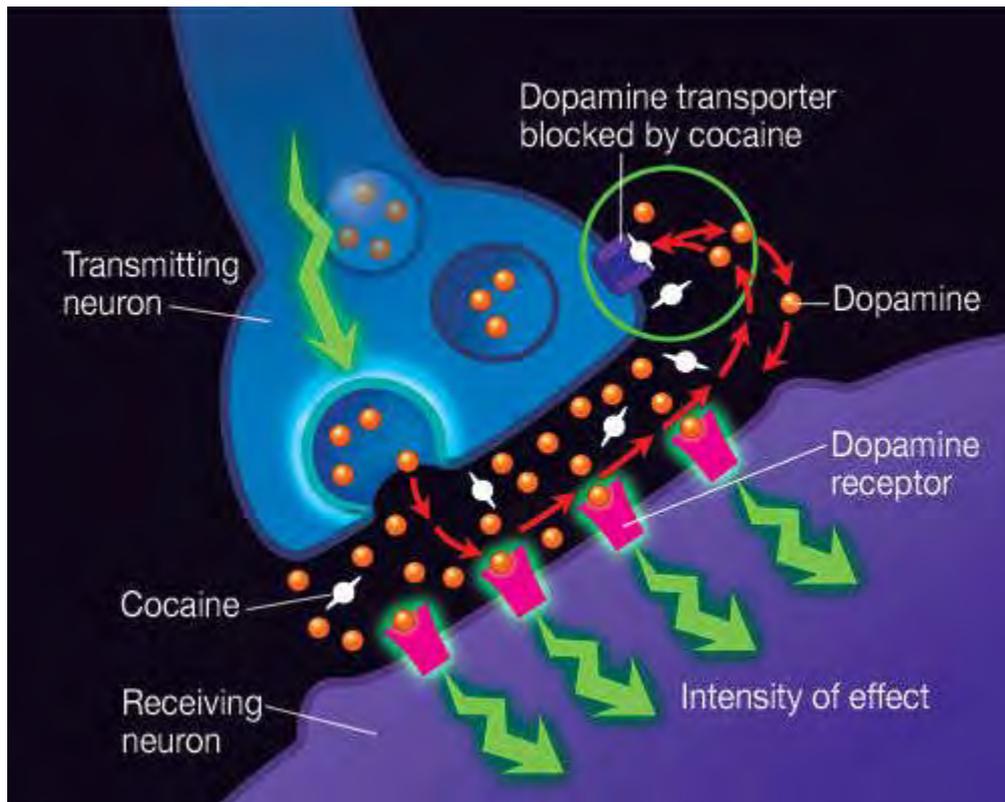


Figure 7 : Mécanisme dopaminergique de la Cocaïne [208]

4.3.3. Actions sur la sérotonine [32] [33]

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions de notre organisme, notamment le péristaltisme intestinal, le cycle circadien, le maintien de la température, l'humeur... On ne s'intéressera ici qu'à sa fonction centrale. En effet la sérotonine (5-HT) est impliquée entre autre dans le comportement de self-contrôle. Il a été démontré qu'une consommation de cocaïne entraîne une augmentation de la concentration de sérotonine dans la fente synaptique des neurones sérotoninergiques. La cocaïne va comme pour la dopamine agir sur le système de recapture de la sérotonine. Elle va bloquer son transporteur (SERT) et donc augmenter la quantité de 5-HT dans la synapse et entraîner un sentiment de bien être associé à la prise de cocaïne. D'autre part il a également été démontré que la prise chronique de cocaïne va entraîner un phénomène de tolérance et diminuer in fine le taux de 5-HT dans les synapses ceci ayant deux effets principaux, le premier

étant l'installation d'une déprime mais également un renfort du craving le sujet étant contraint de reconsommer afin de retrouver un taux de 5-HT élevé.

4.3.4. Actions sur la noradrénaline [33]

La noradrénaline est le neurotransmetteur agissant notamment sur l'attention, la vigilance, la concentration.

La cocaïne va, comme pour la dopamine et la 5-HT, agir sur la recapture de la noradrénaline dans la synapse et augmenter sa concentration dans la fente synaptique et donc augmenter ses effets. C'est pourquoi la prise de cocaïne va provoquer un sentiment de toute puissance et de regain d'énergie. Son action sur le transporteur de la noradrénaline (NAT) explique notamment les effets cardiovasculaires de la cocaïne (tachycardie, hypertension).

L'action de la cocaïne sur ces transporteurs des monoamines est bien connue mais n'explique pas à elle seule les effets de la cocaïne. En effet, elle va avoir d'autres actions indirectes sur d'autres systèmes notamment le système opioïde, GABAergique et Glutamatergique. En temps normal ces systèmes exercent les uns sur les autres des contrôles. Par exemple le système GABAergique aura une action inhibitrice sur certains neurones dopaminergiques alors que le système Glutamatergique aura une action stimulatrice. Plus en amont le système opioïde aura lui une action sur les systèmes GABAergiques.

4.3.5. Actions sur le système GABAergique [34] [35]

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est un neuromédiateur inhibiteur agissant sur deux récepteurs, les récepteurs GABA_A et GABA_B. En temps normal les neurones Gabaergiques ont une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques [34]. Lors d'une prise de cocaïne l'action inhibitrice des récepteurs GABA_B est diminuée. La cocaïne va en effet agir sur ces récepteurs GABA_B et in fine augmenter le signal dopaminergique. [35]

4.3.6. Actions sur le système Glutamatergique [36] [37] [38]

Le glutamate est un neurotransmetteur qui contribue entre autre, à réguler la libération de dopamine dans le noyau accumbens [36]. Le glutamate peut agir sur 2 types de récepteurs, les récepteurs métabotropes couplés aux protéines G et les récepteurs

ionotropes. Parmi ces derniers, on distingue 4 types : les récepteurs AMPA (Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazole Propionique Acide), NMDA (N-méthyl-D-aspartate), kainate et delta (Il existe aussi une famille de récepteurs aux opioïdes nommé delta). Les récepteurs AMPA sont eux-mêmes composé de 4 sous-unités : GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4. Lors d'administrations répétées de cocaïne chez le rat il a été démontré [37] que la sous-unité GluR1 est présente en quantité bien plus importante sur les récepteurs AMPA des rats traités que sur les récepteurs des rats n'ayant pas reçu de cocaïne. Cette sous-unité est plus perméable aux ions Ca^{2+} et entraîne un signal plus important des neurones glutamaergiques et donc une excitabilité accrue des neurones dopaminergiques.

4.3.7. Actions sur le système opioïde [39] [40] [41] [42]

Les récepteurs et peptides opioïdes sont très largement présents dans les structures cérébrales contrôlant les phénomènes de récompense. Quatre différents types de récepteurs opioïdes sont pour le moment identifiés, les récepteurs mu, delta, kappa et le récepteurs récepteur nociceptine/orphanin (ORL1). L'activation des récepteurs mu entraîne l'inhibition de neurones gabaergiques dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui normalement inhibent le système dopaminergique mésolimbique.

D'autre part l'activation des récepteurs kappa dans le noyau accumbens inhibe également le relargage de dopamine.

Plusieurs études effectuées chez le rat ont montré que l'administration d'antagonistes aux récepteurs opioïdes diminuait la réponse addictive des animaux.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs mu [40] diminuait la préférence de place induite par la cocaïne, de même pour l'administration d'antagonistes des récepteurs delta [41] et kappa [42].

4.3.8. Actions génomiques [43] [44] [45] [46]

Il est désormais admis que notre mode de vie a une influence sur l'expression du génome. L'hypothèse privilégiée dans ce domaine veut que la transition vers un état de dépendance résulte de processus adaptatifs qui se mettent en place dans certaines structures cérébrales en réponse à des prises répétées de la substance. C'est ce qui expliquerait par exemple l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergique sur le neurone post-synaptique lors de prises chronique de cocaïne. Ces mécanismes

d'adaptation seraient des réponses compensatrices servant à faire revenir le système à son état basal. Il est maintenant prouvé qu'une consommation répétée de cocaïne va modifier l'expression de certains gènes, c'est ce qu'on appelle la neuroépigénétique. Il existerait donc une forme de plasticité neuronale qui va adapter le système de la récompense à une consommation chronique de drogue, notamment de cocaïne. Il existe en revanche actuellement un débat pour savoir si la consommation chronique favorise cette plasticité ou si au contraire ces prises répétées font perdre cette plasticité qui favoriserait la dépendance.

Différents processus épigénétiques peuvent influencer sur la transcription de certains gènes, ces processus vont modifier le degré de compaction de la chromatine et ainsi entraîner une transcription plus ou moins active du gène concerné.

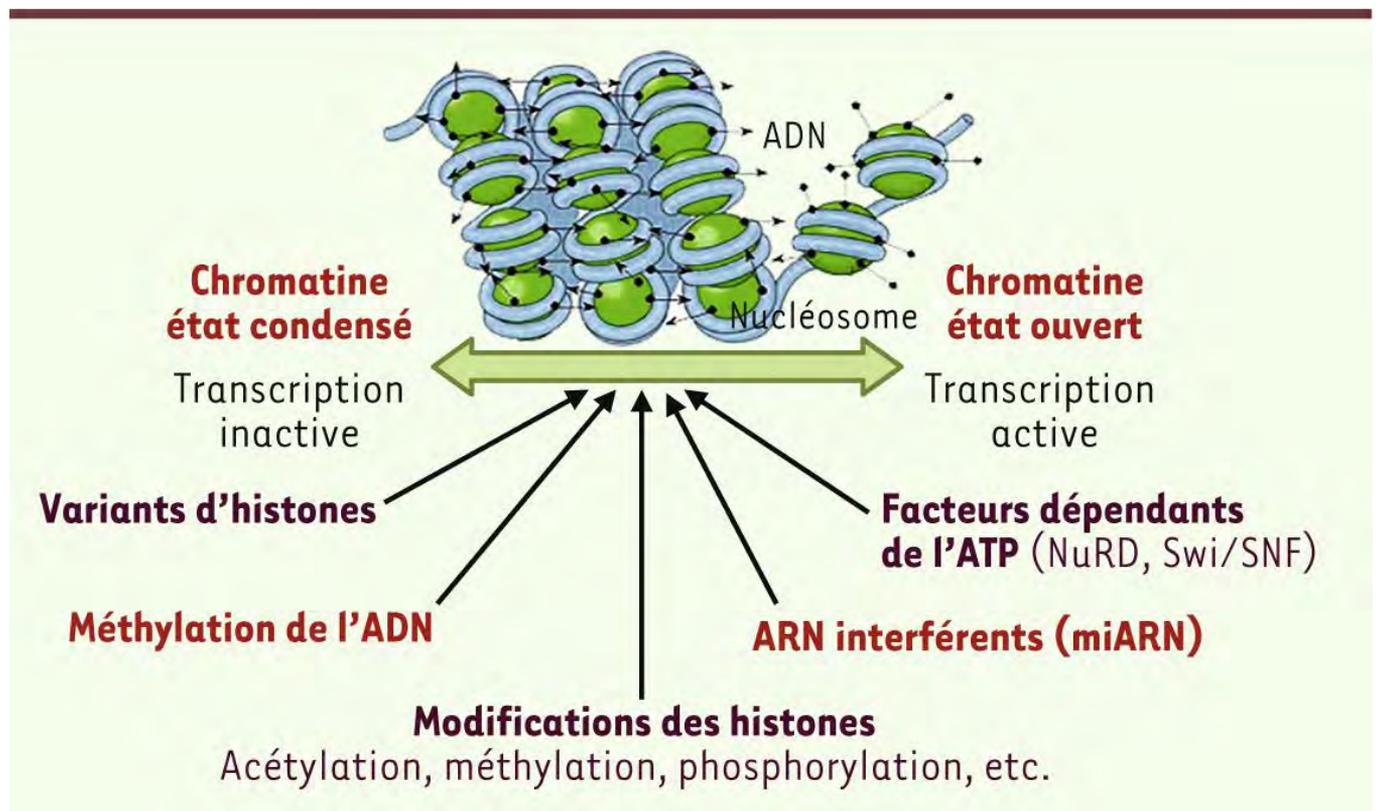


Figure 8 : Processus régulant le remodelage de la chromatine [44]

Une étude [44] a démontré que chez le rat l'administration répétée de cocaïne augmentait fortement l'expression de protéines liant l'ADN méthylé dans les aires de projection dopaminergique, notamment la protéine MeCP2 (methyl-CpGbinding protein 2). D'autre part, la cocaïne pourrait également agir au niveaux des histones

notamment par acétylation. Plusieurs études [46,47] effectuée sur la souris montrent un niveau global de l'acétylation des histones dans le noyau accumbens augmenté suite à une exposition à la cocaïne.

Les mécanismes aboutissant à l'augmentation de l'ADN méthylé ou de l'augmentation de l'acétylation des histones sont encore mal connus, de plus les gènes concernés par ces modifications épigénétiques font encore l'objet de discussion mais ouvrent la porte vers de nouvelles pistes de traitement.

5. TOXICOLOGIE [16] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57]

La consommation de cocaïne peut induire deux types de complications : des complications somatiques (cardiovasculaire, pulmonaires, neurologiques...) et des complications psychiques (dépression, troubles compulsifs, etc...).

5.1. Complications somatiques

5.1.1. Complications cardio-vasculaires [49] [50]

De par son action sur la noradrénaline y compris au niveau périphérique, la cocaïne va induire une augmentation du rythme cardiaque et une hypertension artérielle par vasoconstriction. Ces effets augmentent le risque d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme et de la conduction cardiaque. De plus, bien que rare, l'administration intraveineuse de cocaïne peut provoquer dans certains cas une endocardite [49]. Quelques cas de thromboses artérielles périphériques (ischémie aiguë d'un membre mais aussi ischémie mésentérique) [50] plusieurs heures après une prise de cocaïne sniffée ou inhalée (crack) ont aussi été observées. Egalement, des cas de thromboses veineuses (caillots sanguins au niveau des membres supérieurs après une injection intraveineuse) ont été relevés.

5.1.2. Complications neurologiques [51] [52] [53]

Du fait de sa diffusion rapide dans le cerveau et de ses propriétés vasoconstrictrices, la cocaïne peut entraîner diverses complications neurologiques. Il peut s'agir d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) [51], ils pourront être hémorragiques ou ischémiques. Elle pourra également provoquer des crises

convulsives [52] aussi bien chez un usager chronique que lors d'un usage occasionnel. Plus fréquemment la consommation de cocaïne entraîne la survenue de céphalées d'intensité variable. La prévalence des céphalées est estimée entre 13 et 60% pouvant survenir aussi bien lors d'un usage occasionnel ou régulier [52]. Des atrophies cérébrales pourraient également apparaître chez certains usagers de cocaïne. Des scanners d'usagers chroniques ont été comparés à ceux de simples expérimentateurs de cocaïne, et à ceux de cas contrôles non usagers (53). Parmi les consommateurs réguliers, les atrophies étaient d'autant plus importantes que les sujets consommaient depuis longtemps.

5.1.3. Complications pulmonaires [54] [55] [56] [57]

Les complications pulmonaires ne surviennent presque exclusivement chez les usagers de crack ou freebase. En effet, la consommation de cocaïne par voie nasale n'entraîne pas ce type de complication.

La cocaïne par voie pulmonaire va pouvoir provoquer différents symptômes [54] comme une toux d'intensité variable pouvant aller jusqu'à l'apparition de crachats sanglants (hémoptysie). Ces symptômes disparaissent généralement après quelques jours sans consommation. Cependant, dans certains cas, ils peuvent persister malgré l'arrêt chez des usagers réguliers.

Elle peut également entraîner, du fait d'une vasoconstriction au niveau pulmonaire, une dyspnée, des douleurs thoraciques mais elle va aussi pouvoir exacerber un asthme sous-jacent ou même de novo [55] du fait de l'irritation provoquée par le crack. Cette vasoconstriction peut même aboutir à un phénomène appelé le « crack lung », il s'agit d'un syndrome respiratoire associant fièvre, toux, difficultés respiratoires et fortes douleurs thoraciques [56]. Des cas de pneumonie, bronchiolite oblitérante et d'hémorragies pulmonaires ont également été décrits suite à la consommation de crack. [57]

5.2. Complications psychiatriques [58] [59] [60] [61] [62] [63]

Les complications psychiatriques induites par la cocaïne surviennent le plus souvent lors d'une consommation chronique mais rarement lors d'une expérimentation.

La consommation chronique de cocaïne peut induire une dépendance mais également une dépression, des attaques de paniques, des crises paranoïdes ou encore des crises compulsives.

Les crises paranoïdes ou Cocaine Induced Paranoia (CIP) [58] surviennent le plus souvent quelques heures après la consommation et durent environ 24h. Les signes les plus fréquents sont des éléments paranoïaques hallucinatoires comme l'impression d'être suivi, observé ou sur le point d'être arrêté par la police. Ces crises paranoïdes dans le cas de prises prolongées de cocaïne peuvent même être plus durables et se transformer en délire paranoïaques [59]. Chez environ 50% des sujets présentant une CIP, on retrouve un comportement compulsif de recherche ou Cocaine-Induced Compulsive Foraging (CICF) [60]. Ce symptôme apparaît quelques minutes après une prise, le plus souvent de crack. Elle se traduit par une recherche compulsive de morceau de crack qui aurait pu être égaré sur le lieu de consommation. Le sujet est conscient que cette recherche est vaine mais il ne peut y résister.

D'autre part, une meta analyse de 60 études montre qu'il existe une association entre dépression et consommation de cocaïne. Dans cette étude, 57% des sujets ayant une dépression sévère étaient des consommateurs réguliers de cocaïne et 43% ayant une dépression modérée étaient de faibles consommateurs. De plus, un lien entre la voie d'administration et la dépression a également été montrée. La prévalence chez les sujets s'injectant de la cocaïne est significativement plus élevée que chez les utilisateurs consommant par voie nasale.

Des attaques de paniques [63] ont également été rapportées chez des utilisateurs de cocaïne. Ces attaques arrivant la plupart du temps rapidement après la prise de cocaïne mais pouvant survenir jusque 3 à 4 mois après la prise.

Il a également été montré que la proportion de patients souffrant de Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) était plus importante que dans la population générale.

6. TRAITEMENTS ACTUELS [48]

Il n'existe malheureusement aucun traitement disposant d'une AMM dans le traitement de la cocaïnodépendance. Egalement, il n'existe, à ce jour, aucun antidote

pour traiter une intoxication aiguë en cas de surdosage. Dans ce cas, les protocoles visent simplement à maintenir les signes vitaux, la ventilation et l'équilibre circulatoire. Peuvent alors s'imposer : un lavage gastrique, des dérivés nitrés en cas de syndrome coronarien aigu, des anticonvulsivants benzodiazépiniques, une initialisation d'antipsychotiques, une lutte contre l'HTA par bêtabloquants et contre l'hyperthermie par des couvertures refroidissantes.

Pour ce qui est du traitement de sevrage, il repose actuellement à la fois sur un traitement psychothérapeutique par le biais des thérapies cognitivo-comportementales (TCC), d'entretiens motivationnelles et sur un traitement symptomatique des conséquences du sevrage. C'est pourquoi, il est souvent prescrit un traitement anxiolytique à base de neuroleptiques sédatifs (Tercian®) ou de benzodiazépines (Valium®, Lysanxia®).

Devant cette absence de traitement de nombreuses molécules sont testées afin de pallier à ce manque de solution dans la prise en charge du patient cocaïnodépendant.

7. TRAITEMENT DE SEVRAGE ET AVANCEES THERAPEUTIQUES [64] ... [206]

Dans cette partie, nous aborderons les différentes molécules à l'étude dans le traitement de la cocaïnodépendance. Nous étudierons l'ensemble des substances étudiées dans le traitement de la cocaïnodépendance suivant une recherche effectuée sur www.clinicaltrials.gov. Cette recherche identifie toute les substances ayant fait ou faisant l'objet d'un essai clinique dans le traitement de la cocaïnodépendance. Le résultat de cette recherche est présenté dans le tableau ci-dessous. Nous étudierons d'abord les molécules les plus avancées dans le stade de recherche, c'est-à-dire, les molécules faisant ou ayant fait l'objet d'un essai de phase III puis en phase II etc... A noter également, que certaines molécules sont déjà prescrites dans le traitement de sevrage mais dans le cadre de prescriptions hors AMM comme l'aripiprazole.

PHASE	SUBSTANCE	STATUT	CLASSE PHARMACOLOGIQUE
III	Modafinil	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Agent stimulant
	Topiramate	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Anticonvulsivant
	Levodopa	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Agent dopaminergique
	Bupropion	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Inhibiteur recapture DA et NA
	Vigabatrin	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antiépileptique : Inhibiteur GABA-transaminase
	Naltrexone	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antagoniste opiacé
	Methylphenidate	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Inhibiteur recapture dopamine
	Mifepristone	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Steroiide à action antiprogestative
	Citicoline	Retiré du marché en 2009	Agents dopaminergique
II	N-acetyl cysteine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Agent glutamatergique
	Varenicline	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Agoniste nicotinique
	Doxazosine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Anti adrénergique
	Citalopram	Déjà commercialisé pour d'autres indications	ISRS
	Candesartan	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antagoniste angiotensine II
	Acamprosate	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Analogue GABA
	TV-1380 (Butyrylcholinesterase)	Nouveau	Estérase
	Aripiprazole	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Agoniste partiel dopaminergique, antagoniste 5-HT1A et 5-HT2A
	Baclofen	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Analogue GABA
	Propranolol	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Beta-bloquant
	Vaccination	Nouveau	
	Lidocaïne	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Anesthésique à liaison amide
	Gabapentine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antiépileptique : Analogue GABA
	Levetiracetam	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antiépileptique : Action gabaergique
	Risperidone	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Neuroleptique : Antagoniste 5-HT2A et antagoniste dopaminergique
	Disulfirame	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogenase
Oxytocine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Hormone post -hypophysaire	

PHASE	SUBSTANCE	STATUT	CLASSE PHARMACOLOGIQUE
II	Ketamine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Inhibiteur récepteur NMDA
	Ondansetron	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antagoniste sérotonine
	NS-2359	Nouveau	(Inhibiteur recapture dopamine/sérotonine/noradréline)
	Tiagabine	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Inhibiteur transporteur GABA (GAT-1)
	Syn-117 (Nepicastat)	Nouveau	Inhibiteur enzymatique (dopamine beta-hydroxylase)
	RBP-8000 (=TNX-1300) Cocaïne estérase	Nouveau	Cocaïne estérase
	Selegiline	Déjà commercialisé pour d'autres indications	IMAO-B
	Lorcaserine	Commercialisé pour l'obésité mais retiré du marché depuis.	Coupe Faim : Activateur 5-HT2C
I	Piracetam	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Psychostimulant : MA non connu : amélioration des neurotransmissions gabaergiques, cholinergiques et glutamatergiques,
	Cocaéthylène (Ester de cocaïne)	Nouveau	Analogue cocaïne
	RTI-336 (Phényltropane)	Nouveau	Inhibiteur recapture dopamine
	Pioglitazone	Commercialisé pour le diabète mais retiré du marché en 2012.	agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR-gamma
Préclinique	Immunothérapie	Nouveau	NA
	Thérapie génique	Nouveau	NA
	SB-334867)	Nouveau	Antagoniste récepteurs orexines
	Acide clavulanique	Déjà commercialisé pour d'autres indications	Antibiotique : beta lactamase

Figure 9 : Tableau récapitulatif des molécules faisant ou ayant fait l'objet d'essais clinique ou préclinique dans le traitement de la cocaïnodépendance.

Concernant les molécules à l'étude il existe deux façons d'appréhender un traitement. La première est un traitement « palliatif » comme peut l'être la méthadone. Il vise à administrer une molécule ayant des effets allant dans le même sens que celui de la cocaïne mais de manière moins intense et plus sûre, de façon à diminuer l'envie de consommer. La seconde approche est un traitement ayant des effets « opposés » à

celui de la cocaïne de façon à diminuer les effets de cette dernière et donc, *in fine*, à diminuer l'envie de consommer.

7.1. Molécules en phase III [64] ... [95]

Les différentes études cliniques sélectionnées dans cette partie sont toutes des études randomisées effectuées en double aveugle.

7.1.1. Le modafinil [64] [65]

Le modafinil est un psychostimulant disposant d'une AMM pour traiter la narcolepsie. Son mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement connu mais il s'agirait, entre autres, d'un agoniste indirect dopaminergique inhibant comme la cocaïne la recapture de la dopamine. Il est donc logique de retrouver cette molécule pour un traitement de sevrage à la cocaïne. Le but étant de diminuer le craving en stimulant le système dopaminergique de façon moins intense que la cocaïne elle-même.

Plusieurs études cliniques ont été menées afin d'étudier le modafinil dans le traitement de la cocainodépendance. Les résultats de ces études donnant des résultats peu probants. Une étude de 2012 de Charles.A & Al [65] a été menée sur 210 patients cocainomanes durant 8 semaines recevant soit 400mg/j de modafinil soit 200mg/j soit un placebo. Les proportions d'urines positives à la cocaïne ont été comparées entre les groupes.

Une différence significative n'a pu être montrée que chez les patients recevant une dose élevée de modafinil (400 mg/j) alors que dans le groupe recevant une dose de 200mg/j aucune différence n'a pu être démontrée comparée au groupe placebo.

A ce jour, il n'existe pas d'autres études en cours concernant le modafinil et il semblerait que celui-ci ne soit plus étudié dans le traitement de la cocainodépendance.

7.1.2. Le topiramate [66] [67] [68]

Le topiramate est un anticonvulsivant disposant d'une AMM pour le traitement de l'épilepsie ou des migraines. Il agit via une potentialisation de la voie gabergique et une inhibition de la voie glutamaergique. C'est pourquoi, agissant de façon opposée à la cocaïne, cette molécule est à l'étude dans le traitement de sevrage de celle-ci. Le

but étant ici de diminuer la réponse dopaminergique lors de la consommation de cocaïne et donc de diminuer les effets renforçant de cette dernière. Plusieurs études ont obtenu des résultats probants concernant le topiramate. Une étude [67] en double aveugle de *Bankole A. Johnson, & al* effectuée sur 142 patients a montré une différence significative entre le groupe topiramate vs placebo. Les patients recevant des doses croissantes de topiramate durant 12 semaines de 50 mg jusqu'à 300 mg avec une augmentation de 50 mg par semaine. La consommation de cocaïne durant l'étude a été vérifiée par le dosage urinaire de benzoylecgonine. Les patients dans le groupe topiramate ont consommé deux fois moins de cocaïne que le groupe placebo durant l'étude.

Une étude [68] de *Kyle & al* effectuée sur 40 patients recevant des doses croissantes de topiramate sur 13 semaines en commençant à 25 mg/j jusqu'à 200 mg/j. Là encore les résultats étaient significatifs. 50% des patients du groupe placebo ont consommé de la cocaïne contre seulement 10% dans le groupe topiramate.

Le topiramate est encore à l'étude mais il s'agit d'une piste sérieuse dans le traitement de la cocaïnomanie. Etant donné son profil pharmacologique, c'est une molécule bien tolérée avec peu d'effets indésirables (comparé à d'autres molécules étudiées) et un profil addictogène faible.

7.1.3. Le levodopa [69] [70] [71]

Le levodopa est un précurseur de la dopamine. Il est présent dans certains antiparkinsoniens pour pallier le déficit en dopamine. Il n'est jamais administré seul et est toujours accompagné d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique afin d'éviter qu'il soit transformé en dopamine avant de passer la BHE. Etant transformé en dopamine il est logique de retrouver le levodopa dans des études concernant la cocainodépendance afin de diminuer l'envie de consommer.

Une étude de *Joy M Smith & Al* [70] a utilisé la levodopa associée à une thérapie comportementale. Sur les 161 patients un groupe ne suivait que la thérapie comportementale associée à un placebo vs thérapie comportementale associée à 400mg de levodopa / 100mg de carbidopa sur 12 semaines.

Dans le groupe levodopa seulement 12 % des urines étaient positives à la cocaïne contre plus de 50% pour le groupe placebo.

En revanche une autre étude [71] de phase II cette fois n'a pas montré de différence significative entre le groupe levodopa et le groupe placebo. Dans cette étude les patients ne suivaient pas de thérapie comportementale

Il semblerait donc que la levodopa puisse être utile mais uniquement si elle est associée à une thérapie comportementale.

Ces études datent respectivement de 2005 et 2008, il n'y a pas d'études plus récentes concernant le levodopa et il semblerait que celui-ci ne soit plus utilisé pour le traitement de la cocaïnodépendance.

7.1.4. Le bupropion [72] [73] [74] [75] [76]

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine) indiqué dans le sevrage tabagique.

De par son mécanisme d'action le bupropion est un candidat intéressant à étudier dans le cadre de la cocaïnodépendance.

En effet, l'action du bupropion étant en partie analogue à la cocaïne, il pourrait diminuer l'envie d'en consommer en stimulant le circuit de la récompense à la place de la cocaïne. En revanche, son effet sur la recapture de la noradrénaline, additionné à celui de la cocaïne pourrait majorer les effets cardiovasculaires de la cocaïne, une étude [73] sur un nombre limité de patients (n=12) recevant de façon concomitante du bupropion et de la cocaïne n'a pas montré de différences significatives au niveau des effets indésirables cardiovasculaires.

Une étude [74] a été effectuée sur des patients dépendant à la cocaïne et recevant de la méthadone. 146 patients ont été randomisés soit dans un groupe recevant 300 mg/j de bupropion, soit dans le groupe placebo. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant la consommation de cocaïne. En revanche, une étude statistique post-hoc a révélé que l'utilisation de bupropion dans un sous- groupe de patients souffrants de troubles dépressifs diminuait significativement la consommation de cocaïne. Il semblerait que l'activité antidépressive du bupropion puisse être une aide chez les patients cocaïnodépendant souffrant de dépression.

Une autre étude [75] effectuée sur 106 patients eux aussi traités par methadone mais suivants également soit une thérapie comportementale de « Contingency management (CM) » soit une thérapie « voucher control (VC) » a montré de meilleurs résultats. Il s'agit de thérapies comportementales récompensants les patients lorsqu'ils rapportent un échantillon d'urine négatif à la cocaïne via des « bons » de valeurs variables, la valeur de ces bons augmentant avec le nombre consécutif d'échantillon négatif. L'efficacité de ces thérapies ayant déjà été démontrées.

Les patients ont été divisé en 4 groupes :

- Un groupe suivant la thérapie CM et un placebo (groupe CMP)
- Un groupe suivant la thérapie CM et du bupropion à 300mg/j (Groupe CMB)
- Un groupe suivant la thérapie VC et un placebo (Groupe VCP)
- Un groupe suivant la thérapie VC et du bupropion à 300mg/j (Groupe VCB)

La différence n'a été significative que dans le groupe CMB. Ainsi, il semblerait que, comme pour le levodopa, un traitement par bupropion puisse être bénéfique en supplément d'une thérapie comportementale.

Une étude [76] de l'université John Hopkins effectuée sur 121 participants suivant un protocole similaire avec le bupropion a été terminée en mai 2020. Les résultats non communiqués à l'heure actuelle pourront confirmer l'efficacité du bupropion associé à une thérapie comportementale.

7.1.5. Vigabatrin [77] [78] [79] [80]

La vigabatrin est un médicament (Sabril®) indiqué dans le traitement des spasmes infantiles et en association dans le traitement des épilepsies partielles résistantes.

La vigabatrine est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA. Il entraîne donc une augmentation de la concentration du GABA.

Le GABA étant un neurotransmetteur inhibiteur indirectement inhibé par la prise de cocaïne l'utilisation du vigabatrin dans le traitement de la cocainodépendance est théoriquement logique.

Une étude [78] sur le rat a démontré que la prise de vigabatrin diminuait significativement la concentration de dopamine dans le nucleus accumbens après la prise de cocaïne.

Deux études en double aveugle, versus placebo ont été réalisées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la vigabatrin dans le traitement de la cocaïnodépendance, respectivement sur 103 et 186 patients.

La première [79] a été réalisée sur des patients mexicains sortis de prison recevant les doses suivantes de vigabatrin :

Semaine	Dose de vigabatrin en g/j
1	1g (jour 1 à 3) puis 1,5g (jour 4 à 7)
2	2
3	3
4	3
5	3
6	3
7	2
8	1
9	0,5

L'abstinence a été mesurée par dosage urinaire bihebdomadaire de la benzoylecgonine. Les résultats ont montré que 4 fois plus de sujets dans le groupe vigabatrin ont terminé l'étude sans consommation par rapport au groupe placebo.

Une autre étude [80] multicentrique, en double aveugle, versus placebo a été effectuée sur des sujets recevant 2 fois par jour 1,5g de vigabatrin durant 12 semaines en plus d'une thérapie comportementale. Aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les deux groupes.

Cependant le dosage post hoc de la concentration en vigabatrin des participants a montré que plus de 50% des sujets n'ont pas suivi correctement le protocole et ont, soit pris une dose inférieure de vigabatrin ou alors ne l'ont tout simplement pas

consommé. Les auteurs expliquent que leurs résultats négatifs sont en partie liés à ce manque d'observance de la part des sujets. A noter également, qu'aucun effet indésirable oculaire grave n'a été détecté durant l'étude.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude en cours concernant la vigabatrin bien que son utilisation soit potentiellement intéressante.

7.1.6. Naltrexone [81] [82] [83]

Le naltrexone est un antagoniste des opiacés indiqué dans le traitement de sevrage aux opiacés soit après une cure de sevrage soit en prévention tertiaire pour éviter les rechutes.

La naltrexone inhibe les effets pharmacologiques des opiacés en se fixant de façon stéréospécifique sur les récepteurs opioïdes centraux et périphériques. Bien que, l'action de la cocaïne sur le système opioïde ne soit pas parfaitement connue il a été démontré chez le rat que l'utilisation de naltrexone diminuait le degré de dépendance à la cocaïne.

Une étude [82] effectuée sur 85 patients recevant 50 mg de naltrexone par jour durant 12 semaines et suivants, parallèlement, une psychothérapie a montré que la proportion d'urines négatives dans le groupe Naltrexone était légèrement supérieure à celle du groupe placebo. En revanche, aucune différence significative n'a été montrée concernant les scores de craving.

Une autre étude [83] effectuée cette fois sur des patients à la fois dépendants à la cocaïne et à l'alcool n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Les patients recevaient 50mg de Naltrexone par jour durant 12 semaines, tout comme dans l'étude précédente.

Les auteurs soulignent le fait que leurs résultats négatifs sont peut-être dus à la faible puissance statistique de leur étude ainsi qu'à la posologie du naltrexone. Selon eux, il faudrait tester la naltrexone sur un plus grand nombre de patients recevant une dose journalière supérieure à 50mg de naltrexone.

Dans ces deux études la tolérance au traitement a été bonne, aucun effet indésirable grave n'est survenu durant ces études.

7.1.7. Méthylphénidate [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90]

Le méthylphénidate (MPH) est indiqué dans le traitement de Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans.

Le méthylphénidate est un psychostimulant, son mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu mais il bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Il pourrait donc en mimant en partie la pharmacologie de la cocaïne être un traitement potentiel dans la cocaïnodépendance. D'autre part, la proportion de TDAH étant plus importante chez les sujets cocaïnodépendants que dans la population générale, le méthylphénidate est, de surcroît, une piste intéressante pour un traitement de sevrage.

Une recherche bibliographique [85] a été réalisé par Kenneth Dürsteler et al afin de rassembler les études cliniques évaluant l'utilisation du MPH dans le traitement de la cocaïnodépendance.

Au total, 150 études ont été publiées entre 1965 et 2014 avec seulement 5 d'entre elles randomisées contrôlées.

Auteurs	Participants	Protocole	Résultats
Levin & al (2006) [86]	106 patients avec TDAH	Groupe 1 : 10mg/j avec augmentation jusqu'à 60mg/j Groupe 2 : Placebo	Significatif, diminution de la consommation de cocaïne.
Grabowski & al (1997) [87]	49 patients avec TDAH	Groupe 1 : 45mg/j Groupe 2 : Placebo	Non significatif
Shubiner & al (2002) [88]	48 patients avec TDAH	Groupe 1 : 30mg/j Groupe 2 : Placebo	Non significatif

Levin & al (2007) [89]	98 patients avec TDAH et traité par méthadone	Groupe 1 : 5mg/j avec augmentation jusqu'à 40 mg/j Groupe 2 : 400 mg de bupropion Groupe 4 : Placebo	Non significatif
Dürsteler-MacFarland et al (2013) [90]	62 patients traités par diacetylmorphine	Groupe 1 : 30mg/j + CBGT Groupe 2 : 30mg/j Groupe 3 : placebo + CBGT Groupe 4 : Placebo	Non significatif

CBGT : Cognitive-Behavioral group therapy

Les résultats de ces études ne sont pas globalement concluants. Là encore, les auteurs soulignent le fait qu'une faible proportion de sujets a complété les études. Ils mettent également en avant la faible puissance statistique de leurs études, faute d'inclusions suffisantes.

La recherche bibliographique [84] de Kenneth Dursteler répertorie également les case-reports ayant fait l'objet de publication. Plusieurs cas de patients cocaïnodépendants traités par methylphenidate ont obtenu de bons résultats et une diminution de leur consommation. Sur 5 case-report, 4 ont été concluants.

Les auteurs concluent à une nécessité de nouvelles études cliniques dotées d'une plus forte puissance statistique avec une meilleure stratification des groupes. En effet, comme pour le bupropion qui pourrait être plus efficace chez les patients cocaïnodépendants dépressifs, les auteurs pensent que le methylphenidate pourrait être efficace mais, parmi seulement certains sous-groupes de patients cocaïnodépendants.

7.1.8. Mifepristone [91] [92] [93]

La mifepristone est un stéroïde synthétique anti-progestatif. Il est utilisé notamment dans l'interruption de grossesse intra-utérine. La mifepristone a également une activité-anti-glucocorticoïde. La consommation de cocaïne entraîne un manque qui se traduit notamment par un stress amenant à renouveler la consommation. Lors d'un

stress, il est prouvé que l'activité corticoïde augmente, la diminuer pourrait amoindrir le stress et donc diminuer les symptômes du craving. C'est pourquoi la mifepristone est étudiée dans le traitement de la cocaïnodépendance.

D'autre part, nous avons vu précédemment que la prise répétée de cocaïne peut amener à de multiples complications cardiaques. La mifepristone via son effet anti-glucocorticoïde pourrait également diminuer le risque de complications cardiaques [92].

Une étude [93] effectuée sur 58 patients a évalué l'effet de la mifepristone sur des patients cocaïnodépendants.

L'étude a été divisée en 3 phases :

- Phase 1 : Patients contrôlés afin d'assurer une abstinence d'une semaine
- Phase 2 : Sur 4 semaines les patients reçoivent soit 600mg de mifepristone 3 fois/semaine soit un placebo.
- Phase 3 : 4 semaines sans aucun traitement afin de mesurer les effets de la mifepristone sur du plus long terme. (Les résultats de la phase 3 ne sont pas communiqués.)

Les résultats sont les suivants :

Jour		Mifepristone	Placebo
Début phase 2 Jour 0	Nombre de participants analysé	9	11
Jour 10	Rechute	3 33.3%	8 72.7%
	Abstinent	6 66.7%	3 27.3%
Jour 28	Rechute	5 55.6%	8 72.7%
	Abstinent	4 44.4%	3 27.3%

Ces résultats semblent encourageants mais, devant le faible nombre de patients ayant terminé l'étude, il conviendrait d'en effectuer une nouvelle incluant une fois de plus un nombre plus important de patients.

A noter également que selon le site clinicaltrials.gov cette étude est une étude de phase III. Cependant devant le faible nombre de patients inclus, la mifepristone semble moins avancée dans le processus de recherche que d'autres molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques plus importants et en plus grand nombre.

7.1.9. Citicoline [94] [95] [96]

La citicoline était un médicament utilisé dans le traitement des AVC aigus. Ses mécanismes d'actions ne sont pas parfaitement connus. Il aurait un effet anti-oedemateux cérébrale ainsi qu'un effet stimulant dopaminergique. Ce dernier pourrait être bénéfique dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Cette molécule a été retirée du marché en raison d'une efficacité insuffisante. Des recherches récentes sont effectuées afin de confirmer son action neuroprotectrice pour des pathologies variées comme Alzheimer, Parkinson ou encore le glaucome...

Une première étude [95] de SC Licata & Al a été effectuée sur 29 patients cocaïnomanes recevant 500 mg de citicoline deux fois par jour ou un placebo durant 18 semaines. Aucune différence significative n'a pu être démontrée concernant la consommation de cocaïne.

Une deuxième étude [96] a cette fois été effectuée sur des patients à la fois bipolaire et cocaïnodépendants durant 22 semaines. Les patients dans le groupe citicoline ont reçu 500mg/j durant la première semaine, la posologie augmentant de 500 mg chaque semaine jusqu'à la posologie de 2000 mg /j. 3 échantillons d'urine ont été collectés par semaine durant l'étude. Les résultats de cette étude sont significatifs. La proportion de patients « clean » a été significativement supérieure dans le groupe citicoline vs placebo. Cependant, la différence entre les deux groupes s'est amoindrie au fil des semaines. Les auteurs pensent que, soit l'effet de la citicoline décroît avec le temps, soit seules les posologies inférieures sont efficaces. A noter également qu'au niveau

des effets indésirables aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes.

7.2. Molécules en phase II : [97] ... [186]

7.2.1. N-Acétylcystéine (NAC) [97] [98] [99] [100] [101]

La N-acétylcystéine est un médicament indiqué dans le traitement d'infections bronchiques avec difficultés d'expectoration. Cette molécule est un candidat très sérieux dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Elle est également étudiée dans de multiples affections neurodégénératives et psychiatriques comme Alzheimer, la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

Sa faible toxicité en fait un candidat très intéressant, en effet, même à des doses très élevées (3000mg/j), aucun effet indésirable grave n'est survenu durant les essais et les seuls effets indésirables fréquents étaient quelques troubles digestifs de type diarrhées disparaissant à l'arrêt du traitement.

7.2.1.1. Pharmacologie de la N-acétylcystéine [98]

La NAC agit sur les sécrétions bronchiques en les fluidifiantes via la coupure des ponts disulfure du mucus. Cependant, ce n'est pas son seul mode d'action. En temps normal, il existe une homéostasie du glutamate dans les synapses.

La cellule gliale (en vert sur le schéma ci-après) recapture le glutamate dans la synapse via un transporteur le GLT-1. Elle le renvoie ensuite dans l'espace extracellulaire entre le neurone pré-synaptique et la cellule gliale via un échangeur Xc- qui fait sortir un glutamate contre une cystine.

Le NAC est lui transformé en cystine et permet au glutamate de sortir de la cellule gliale et in fine de transporter un glutamate de la synapse vers la cellule gliale. L'administration de NAC permet donc de diminuer la concentration de glutamate dans la synapse. C'est ce mécanisme qui semble intéressant dans le traitement de la cocaïnodépendance. En effet la concentration synaptique de glutamate lors de consommation répétée de cocaïne est augmentée et surexcite les neurones dopaminergiques du noyau accumbens.

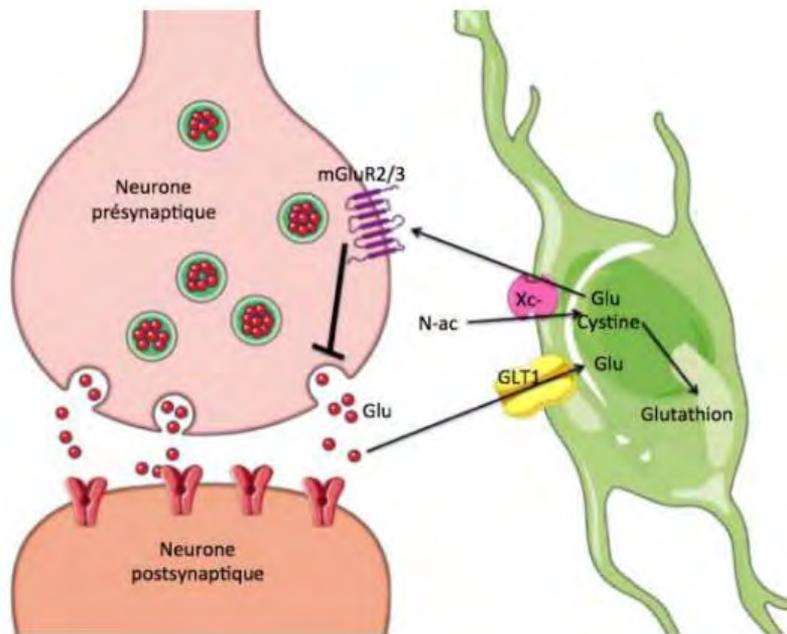


Figure 10 : Mécanisme d'action du NAC au niveau synaptique [98]

7.2.1.2. Etudes cliniques [99] [100] [101]

A l'heure actuelle 3 études cliniques ont été effectuées afin d'évaluer l'utilisation de la NAC dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Etude	Echantillons	Posologie	Résultats
Amen & AL [99] (2011)	N=8 patients cocaïnodépendants (simple aveugle)	N=4 :400 à 800 mg 3f/j N=4 20 mg de baclofen 3f/j	Diminution significative du craving dans le groupe NAC
Mardikian & Al [100] (2007)	N=23 patients cocaïnodépendants (simple aveugle)	N=8 1200 mg/j N=8 2400 mg/j N=7 3600 mg/j	Doses bien tolérées, diminution significatives de la consommation et des rechutes. Résultats dose/dépendant.
Larowe & Al [101] (2013)	N=111 patients cocaïnodépendants (double aveugle, randomisé vs placebo)	N= 42 placebo N= 43 1200mg/j N=43 2400 mg/j	Résultats non significatifs

Il est intéressant de noter que dans l'étude de Larowe 18 patients ont commencé l'étude en étant abstinents depuis 1 semaine. Dans ce sous-groupe les résultats sont significatifs il semblerait donc que la NAC puisse être utile dans le maintien de l'abstinence chez des patients ayant déjà commencés un programme de sevrage.

Une fois de plus les auteurs mettent en avant le nombre non négligeable de patients n'ayant pas été observant et la nécessité d'effectuer d'autres études plus importantes avec un meilleur suivi des volontaires. Une étude est actuellement en phase de recrutement afin d'évaluer l'efficacité de la NAC sur les symptômes du craving chez des patients cocaïnodépendants.

7.2.2. Varenicline [102] [103] [104]

La varenicline est indiqué dans le traitement du sevrage tabagique. Il agit sur les récepteurs cholinergiques nicotiques qui agissent eux-mêmes sur le système dopaminergique. La stimulation de ces récepteurs entraîne par la suite une libération de dopamine dans la synapse. La varenicline a une affinité plus grande pour ces récepteurs mais les stimule de façon moins intense que la nicotine. En diminuant la réponse dopaminergique la varenicline pourrait être intéressante dans le traitement des patients cocaïnodépendants.

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle vs placebo ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité de la varenicline dans le traitement de la cocaïnodépendance.

Une étude [103] de Hames P & Al a été effectuée sur 31 patients codépendants à la cocaïne et à la cigarette et stabilisés sous méthadone. Les patients recevaient soit 2mg/j de varenicline soit un placebo durant 12 semaines.

Les résultats n'ont pas été significatifs excepté pour le sevrage tabagique.

Une étude [104] de Jennifer P & Al a été effectuée sur 37 patients codépendant au tabac et à la cocaïne. Les patients recevaient 1 mg de varenicline par jour ou placebo après une semaine d'augmentation progressive.

Dans le groupe placebo 2 fois plus d'échantillons d'urine ont été positifs à la cocaïne que dans le groupe varenicline. A noter que les échantillons manquants d'urine ont été considérés comme positifs.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'essais en cours étudiant la varenicline, devant ces résultats contradictoires d'autres études seraient nécessaires afin de confirmer ou infirmer l'efficacité de la varenicline dans le traitement de la cocaïnodépendance.

7.2.3. Doxazosine [105] [106]

La doxazosine est un médicament indiqué dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il agit via un blocage sélectif des récepteurs alpha-1 adrénergiques, effet donc antagoniste à celui de la cocaïne.

Une étude [106] clinique randomisée vs placebo a été effectuée sur 35 patients afin d'étudier l'efficacité de la doxazosine sur 12 semaines. Les patients suivaient de façon concomitante une thérapie comportementale.

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- Un groupe placebo (N= 13)
- Un groupe (DOX-Slow) recevant 8 mg/j après 8 semaines d'augmentation progressive des doses. (N=8)
- Un groupe (DOX-Fast) recevant 8mg/j après 4 semaines d'augmentation progressive des doses. (N=9)

La proportion d'urine négative à la cocaïne était significativement plus importante dans le groupe DOX-Fast vs les deux autres groupes.

La doxazosine semble pouvoir avoir un intérêt dans le traitement de la cocaïnodépendance, de plus de par son mode d'action elle pourrait atténuer certains effets cardiovasculaires de la cocaïne.

7.2.4. Citalopram [107] [108] [109] [110]

Le citalopram est un inhibiteur puissant de la recapture de la serotonine. Il est indiqué dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs ou en prévention des attaques de paniques.

Le citalopram est déjà utilisé pour traiter les dépression/attaques de panique associées à un sevrage. De par son mode d'action similaire à celui de la cocaïne (du

moins au niveau de la sérotonine) le citalopram peut être théoriquement intéressant en tant que traitement de soutien lors d'un sevrage à la cocaïne.

Deux essais ont été réalisés chez l'homme :

- Une étude [108] randomisée en double aveugle vs placebo a été réalisée sur 76 patient. Ils recevaient soit 20mg de citalopram par jour ou un placebo durant 12 semaines. Les patients suivaient également une thérapie comportementale ainsi qu'une thérapie de « Contingency Management ». La quantité d'urine négative dans le groupe citalopram était significativement inférieure à celui du groupe placebo. D'autre part aucune différence notable n'a été identifiée entre les deux groupes au niveau des effets indésirables.
- Une autre étude [109] a été effectuée sur seulement 4 patients recevant 60mg/j de citalopram durant 16 semaines après une augmentation progressive des doses. Devant le faible nombre de patient inclus, les auteurs n'ont pas pu émettre de conclusion concernant cette étude
Leurs principales difficultés d'inclusion ont été pécuniaires mais également dues au fait que presque la totalité des patients qui pouvaient être inclus recevaient déjà un traitement antidépresseur les empêchant de participer à l'étude.

Il conviendrait une fois de plus d'effectuer d'autres essais cliniques dotés de puissance statistiques supérieures mais également de tester d'autres molécules inhibitrices de la recapture de la sérotonine.

7.2.5. Candesartan [110] [111] [112]

Le candesartan est un antihypertenseur antagoniste de l'angiotensine II. Son étude dans le cadre de la cocaïnodépendance peut paraître surprenant mais via son action sur l'angiotensine II il diminue in fine la libération de noradrénaline au niveau périphérique et centrale. Action donc opposée à celle de la cocaïne vis-à-vis de la noradrénaline.

Une étude [111] chez le rat a montré que l'administration répétée de cocaïne augmentait la concentration de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au niveau central (cortex frontal et striatum).

Le candesartan pourrait donc avoir une utilité dans le cadre d'un traitement de sevrage tout en diminuant le risque cardiovasculaire lié à la consommation de cocaïne.

Une étude [112] randomisée en double aveugle vs placebo a été effectuée chez 30 patients cocaïnodépendants recevant soit 8 mg de candesartan par jour soit un placebo sur une période de 8 semaines.

Malheureusement les résultats de l'étude ne sont pas encore disponibles, il faudra donc patienter encore pour savoir si les inhibiteurs de l'angiotensine peuvent avoir un effet bénéfique sur la cocaïnodépendance.

7.2.6. Acamprosate [113] [114]

L'acamprosate est un médicament indiqué dans le traitement du maintien de l'abstinence chez des patients alcoolo-dépendants. Il stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Action donc opposée à celle de la cocaïne.

Une étude [114] randomisée vs placebo a été effectuée sur 60 volontaires cocaïnodépendants. Les patients ont reçu 666mg d'acamprosate ou placebo par jour durant 8 semaines.

Aucune différence significative n'a été trouvée concernant la positivité des urines chez les 36 patients ayant terminé l'étude.

Les auteurs concluent à une inefficacité probable de l'acamprosate bien que le traitement ait été bien toléré durant l'essai clinique.

7.2.7. TV-1380 (Butyrylcholinesterase) [115] [116] [117]

Le TV-1380 est une nouvelle molécule accélérant le métabolisme de la cocaïne. Il s'agit d'une protéine recombinant issu de la butyrylcholinesterase retrouvée naturellement chez l'homme. Son activité est augmentée par rapport à la butyrylcholinesterase naturelle et elle possède une demi-vie plus longue (entre 43 et 77 heures).

Chez le singe [115] la co-administration de TV-1380, de cocaïne et d'alcool est bien tolérée. Elle augmente la concentration des métabolites inactifs de la cocaïne (l'ecgonine méthyl-ester) et diminue la concentration de cocaïne et de ses métabolites actifs (benzoylecgonin et cocaéthylène) par rapport aux singes ayant reçus un placebo. Durant cette étude, les effets cardiaques de la cocaïne ont également diminué par rapport aux singes n'ayant pas reçu de TV-1380.

Chez l'homme une étude de phase I [116] a évalué l'innocuité du TV-1380 après une injection unique puis multiple de TV-1380. Le traitement a été bien toléré.

Une étude de phase II [117] randomisée en double aveugle a été effectuée sur 208 patients cocainodépendants durant 12 semaines.

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- Un groupe (N=69) recevait une injection hebdomadaire de 300 mg de TV-1380.
- Un groupe (N=70) recevait une injection hebdomadaire de 150mg de TV-1380.
- Un groupe (N=69) recevait une injection hebdomadaire de placebo.

Vis-à-vis de l'abstinence aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes. En revanche, c'est au niveau des urines que les résultats ont été significatifs. Une proportion supérieure d'urines étaient négatives à la cocaïne dans les groupes TV-1380 par rapport au groupe placebo et ce de façon dose dépendante. Ces résultats laissent penser que la consommation de cocaïne a diminué sous TV-1380.

D'autre part dans le groupe 300mg de TV-1380 les patients ont décrit un « high » moins intense avec le TV-1380, il pourrait donc être utile afin de diminuer le renforcement positif de la cocaïne.

Les auteurs concluent en revanche à une activité catalytique insuffisante du TV-1380 aux doses étudiées et pensent que les résultats pourraient être plus concluants avec des doses supérieures ou avec une enzyme plus active.

7.2.8. Aripiprazole [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125]

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique, il est indiqué dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires.

L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et un antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. In vitro il a également montré une activité sur les récepteurs α 1 adrénergiques. De par son mode d'action l'aripiprazole pourrait être une piste intéressante dans le cadre de la cocainodépendance.

Une meta-analyse [119] a répertorié tous les essais cliniques randomisés en double aveugle étudiant l'efficacité de l'aripiprazole dans le cadre d'une addiction à la cocaïne.

Au total ce sont les résultats de 5 essais cliniques dont les résultats ont été analysée.

- Une première étude [120] sur 8 patients recevant 10 mg d'aripiprazole par jour et des doses croissantes de cocaïne intranasale a été réalisé afin d'étudier les effets de l'aripiprazole sur les effets pharmacologiques de la cocaïne. Les résultats n'ont pas été significatifs, la prise d'aripiprazole n'a pas eu d'incidence sur les effets de la cocaïne excepté sur la température corporelle, cette dernière a moins augmenté après la prise de cocaïne dans le groupe aripiprazole par rapport au groupe placebo.
- Une deuxième étude [121] des mêmes auteurs a été réalisée sur 6 patients recevant cette fois 15mg d'aripiprazole par jour en plus de doses croissantes de cocaïne intranasale. Aucune différence significative n'a pu être trouvée, il semblerait même que l'aripiprazole ait augmenté certains effets de la cocaïne.
- Une troisième étude [122] des mêmes auteurs effectuée sur 11 patients a cette fois eu des résultats plus probants. Il semblerait que l'administration concomitante d'aripiprazole avec de la cocaïne diminue les effets stimulants ressentis de cette dernière mais également ses effets cardiovasculaires.
- Une étude [123] a été effectuée sur 28 patients cocainodépendant recevant soit de l'aripiprazole soit du ropinirole durant 12 semaines. Dans les deux groupes les scores du « craving » ont diminué et ce de façon plus importante dans le groupe aripiprazole, en revanche aucune différence significative n'a été trouvée au niveau de la positivité des urines des volontaires.
- Une autre étude [124] a été effectuée sur 28 patients en deux phases de 21 jours chacune. Une première où ils recevaient un placebo et une seconde où

ils recevaient 15 mg d'aripiprazole par jour. Durant ces phases, les patients pouvaient choisir soit de recevoir une dose de cocaïne à fumer ou recevoir 5 dollars et ce de façon bi-quotidienne.

Durant les phases aripiprazole les patients ont augmenté de façon significative leur consommation de cocaïne, il semblerait que l'action de l'aripiprazole via la diminution des effets de la cocaïne pousse les personnes dépendantes à augmenter leur consommation.

Une autre méta-analyse [125] a regroupé les études cliniques randomisées vs placebo étudiant l'efficacité de l'aripiprazole chez des patients schizophrènes cocainodépendants.

Les auteurs concluent qu'en l'état, les essais cliniques ne permettent pas de montrer une éventuelle efficacité de l'aripiprazole chez les patients schizophrènes. Ils mettent en avant la faible puissance statistique et les limites méthodologiques des différentes études répertoriées.

7.2.9. Baclofène [126] [127] [128] [129] [130]

Le baclofène est un médicament indiqué dans le traitement des contractures spastiques. Il dispose d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le cadre de l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage à l'alcool.

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique. Il va donc avoir vis-à-vis du système gabaergique une action antagoniste à celle de la cocaïne. Plusieurs études [127,128] chez le rat ont démontré que le baclofène diminuait la préférence de place chez le rongeur.

Une étude [129] randomisée en double aveugle a été effectuée sur 70 patients recevant 25 mg de baclofène deux fois par jour ou un placebo durant 16 semaines.

Les analyses d'urines ont mis en évidence une consommation significativement inférieure dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo. Cependant aucune différence n'a pu être trouvée au niveau des scores de « craving », excepté pour les patients consommant de façon importante de la cocaïne.

Suite à cette étude, un essai multicentrique [130] également randomisée en double aveugle a cette fois étudié sur 160 patients l'efficacité du baclofène à une dose de 60mg par jour durant 8 semaines.

Cette étude n'a inclu que des patients sévèrement dépendants, (plus de 3 échantillons d'urine positif durant les 14 jours précédant l'inclusion).

Aucune différence significative n'a pu être montrée, que ce soit au niveau du nombre d'échantillon d'urine négatif ou au niveau des scores de « craving ».

Les auteurs pensent que leurs résultats sont en parti dû au fait que les patients inclus étaient de forts consommateurs de cocaïne et qu'il faudrait tester le baclofène non seulement à des doses supérieures mais également sur des patients ayant achevés un programme de sevrage afin d'évaluer son efficacité en tant que traitement de soutien à un sevrage et non en initiation.

7.2.10. Propranolol [131] [132] [133] [134] [135] [136]

Le propranolol est un médicament indiqué dans de multiples affections cardiaques tel que l'hypertension artérielle, les crises d'angor, troubles du rythme, etc... Le propranolol est un bêtabloquant non cardioselectif. Il s'agit d'un antagoniste compétitif spécifique des récepteurs β -adrénergiques. Cette molécule est étudiée pour deux raisons, la première est que de par son activité cardioprotectrice elle pourrait diminuer le risque cardiovasculaire liée à la consommation de cocaïne. La deuxième est qu'il pourrait également diminuer la « mémoire émotionnelle » lors d'un sevrage et de ce fait diminuer le renforcement négatif.

Lors d'une addiction, la mémoire des effets de la cocaïne est stimulée par des signaux rappelants à l'individu les effets stimulants de la cocaïne entraînant parfois à une rechute. Ces stimulus peuvent être variée : consommation d'alcool, musique, exposition visuelle à de la cocaïne...

Ces signaux seraient transmis par le système noradrénergique. L'utilisation d'antagonistes adrénégiques pourraient donc diminuer ces signaux et donc être une aide lors d'un sevrage afin de minimiser le risque de rechute.

Trois études randomisées en double insu ont été effectuées chez l'homme :

- [132] 50 patients ont été randomisés dans 2 groupes. Le premier (N=26) recevait 40 mg de propranolol après avoir été mis en contact visuel avec de la

cocaïne (en vidéo ou réellement). Le second recevait un placebo après le contact avec la cocaïne. Les scores de craving et d'autres constantes physiologiques (rythme cardiaque, tension artérielle, ...) ont été comparés entre les 2 groupes. La différence a été significative et les scores de craving ont été inférieurs dans le groupe propranolol par rapport au groupe placebo.

- [133] 33 patients codépendants à la cocaïne et aux opiacés ont durant cette étude décrit leurs expériences et effets ressentis lors de la prise de cocaïne. Ces descriptions ont été archivées dans un document. Ce document est proposé une semaine plus tard au patient pour qu'il le relise et ce afin de provoquer une envie de consommer. Avant la lecture les patients recevaient soit 40mg de propranolol soit un placebo. Cette expérience a été réalisée 2 fois une première au bout d'une semaine et une deuxième 5 semaines après. Les résultats n'ont pas été significatifs, au contraire le signal a été plus « intense » dans le groupe propranolol par rapport au groupe placebo. Les auteurs soulignent que ces résultats peuvent être dus à la codépendance de la morphine ou encore à la faible puissance statistique de l'étude. A noter que des résultats similaires ont été trouvés chez le rat avec la morphine [134].
- [135] Une étude a été effectuée sur 8 semaines sur 108 patients cocaïnodépendants. Ils ont reçu soit un placebo soit des doses croissantes de propranolol jusqu'à 100mg/j (40mg le matin, 20mg le midi et 40mg le soir). Les urines ont été testées 3 fois par semaine à la benzoylecgonine. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe propranolol et placebo. En revanche, au sein d'un sous-groupe de patient ayant un score CSSA élevé la différence s'est révélée significative.

Le CSSA est un score permettant d'évaluer la sévérité des symptômes de sevrage. Il semblerait donc que le propranolol puisse avoir une action bénéfique sur le sevrage mais chez des patients souffrants de symptômes de sevrage important.

Dans le cadre de complications cardiaques liées à l'utilisation de cocaïne, une étude [136] randomisée à double insu a évalué l'effet de 2 mg de propranolol en injection

intracoronarienne sur la vasoconstriction induite par une dose de 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale chez 30 patients.

Des mesures de TA, de FC et de débit sanguin du sinus coronarien étaient effectuées : au début de l'étude, 15 minutes après l'administration de cocaïne et 5 minutes après l'injection de propranolol. Les résultats révélaient une diminution du débit sanguin au niveau du sinus coronarien par suite de l'administration de cocaïne. Cette valeur était à nouveau influencée à la baisse à la suite de l'utilisation de propranolol. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont conclu que le propranolol potentialisait la vasoconstriction coronarienne consécutive à la cocaïne. En revanche il semblerait que d'autres bêtabloquants cardiosélectifs [137] aient une action bénéfique en cas de complications cardiaques causées par la cocaïne et soient donc plus indiqués que le propranolol.

7.2.11. La vaccination [138] [139] [140]

Le principe de la vaccination est l'un des plus prometteurs dans la lutte contre la cocaïnodépendance. Son efficacité est étudiée depuis une trentaine d'années et les premiers essais ont été effectués chez l'animal durant la fin des années 90.

On va rechercher à induire chez le patient la production d'anticorps « anti-cocaïne ». En temps normal, la cocaïne est une molécule trop petite pour provoquer une réaction immunitaire. Pour créer cette réaction les vaccins sont donc composés d'un agent infectieux inactivé ou partiel qui est couplé à la cocaïne et ce de façon à ce que le système immunitaire apprenne à reconnaître la cocaïne comme un antigène.

Une fois les anticorps anti-cocaïne produit en nombre suffisant lors de la consommation de cocaïne des complexes anticorps-cocaïne seront formés, ils seront alors trop massifs pour passer la BHE et seront naturellement détruits.

Un vaccin nommé TA-CD a été testé plusieurs fois chez l'homme après avoir prouvé son efficacité chez l'animal, il est composé d'une toxine du choléra ainsi que d'un métabolite de la cocaïne la norcocaïne.

- Une étude [138] ouverte a testé son innocuité, immunogénicité et efficacité sur 18 patients. Un groupe recevait sur 8 semaines 4 injections de 100µg de TA-CD, l'autre groupe recevait 5 injection de 400µg de TA-CD sur 12 semaines.

Le vaccin a été bien toléré excepté quelques réactions au point d'injection sûrement dû selon les auteurs à l'aluminium contenu dans le vaccin. L'immunogénicité a été bonne et l'ensemble des sujets a développé des anticorps anti-cocaïne (à des taux plus élevés dans le groupe ayant reçu 5 injections de 400µg). Des anticorps ont pu être détectés jusqu'à 6 mois après la dernière injection.

L'ensemble des sujets a déclaré ressentir des effets euphorisants moins élevés lors de leur consommation, d'autre part la proportion d'urine positive à la cocaïne était significativement inférieure dans le groupe à 2000µg par rapport au groupe 400µg.

- Une étude [139] randomisée en double aveugle a évalué la sécurité et l'immunogénicité du vaccin sur 34 patients cocaïnodépendants.

Les patients ont été randomisés dans 3 groupes :

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
N	8+2 placebo	10+ 2 placebo	10+2 placebo
Dose	13µg	82µg	709µg

Les patients ont reçu une injection par mois durant 3 mois. Le vaccin a été bien toléré, aucun effet indésirable grave n'est survenu durant l'étude et comme pour l'étude précédente la réponse immunitaire a été dose-dépendante.

- Une étude [140] multicentrique randomisée en double aveugle a été réalisée sur 300 sujets recevant au total 5 injections de 400µg lors des semaines 1,3,5,9 et 13.

Lors de cette étude, les sujets ont été divisés en trois groupes : le groupe placebo, le groupe ayant une réponse immunitaire faible (un dosage d'IgG anti-cocaïne $\leq 42\mu\text{g/ml}$) et un groupe ayant une réponse immunitaire élevée ((un dosage d'IgG anti-cocaïne $\geq 42\mu\text{g/ml}$)).

A noter que les patients inclus dans cette étude avaient une consommation élevée de cocaïne (consommation de cocaïne inhalée au moins 13 fois par mois). Les résultats n'ont malheureusement pas été concluants, aucune différence

significative au niveau des urines n'a été trouvée entre les groupes y compris pour le groupe ayant eu une forte réponse immunitaire. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que les patients inclus dans cette étude étaient de forts consommateurs de cocaïne. En effet, la vaccination agit par un phénomène compétitif. Une forte consommation entrainera une forte concentration de cocaïne dans le sang pour un nombre d'anticorps insuffisant pour l'inactiver.

La vaccination semble être un traitement potentiellement très efficace pour soutenir un sevrage pour des consommateurs légèrement dépendants. Le risque étant qu'une personne dépendante augmente sa consommation afin de contrer les effets de la vaccination. Un autre vaccin nommée AD5GNE est en cours de développement et une étude de phase I est en cours de recrutement.

7.2.12. La lidocaïne [141] [142] [143]

La lidocaïne est un anesthésique local utilisé afin de diminuer la douleur lors d'acte invasif superficiel. La lidocaïne bloque les récepteurs NMDA, diminue les dépolarisations postsynaptiques déclenchées par l'activation des récepteurs NMDA et des neurokinines et réduit les phénomènes de « wind-up » (emballement, hypersensibilité) des potentiels d'action au niveau spinal. Un blocage des canaux sodiques peut également contribuer à l'effet analgésique de la lidocaïne systémique. L'utilisation de la lidocaïne pour traiter la cocaïnodépendance repose sur ce mécanisme d'action. Durant un sevrage lorsqu'un stimulus survient, un signal est envoyé au cerveau et rappelle les effets stimulants de la cocaïne c'est la mémoire émotionnelle. Par le blocage des récepteurs NMDA et des canaux sodique la lidocaïne pourrait diminuer ce signal et donc diminuer le renforcement positif.

Une étude [142] a été effectuée chez le rat et a montré que l'injection de lidocaïne dans une zone de l'hypocampe (le subiculum) diminuait la préférence de place du rongeur.

Une étude [143] de phase 2 randomisée en double aveugle a été effectuée sur 83 patients cocaïnodépendants.

Les patients ont reçu après être exposé à un stimulus une injection bolus de 2mg/kg puis une perfusion de 2mg/kg/h de lidocaïne ou placebo durant 4 heures.

Les sujets seront questionnés sur l'intensité de leur manque sept jours après l'injection.

Les résultats de l'étude n'ont pas encore été communiqués.

7.2.13. Gabapentine [144] [145] [146]

La gabapentine est un antiépileptique indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et des douleurs neuropathiques.

Son mode d'action n'est pas complètement connu.

Elle est structurellement apparentée au neurotransmetteur GABA mais ne semble pas agir au niveau des synapses GABAergiques. In vitro elle réduit partiellement les réponses à l'agoniste du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et réduit légèrement la libération des neurotransmetteurs monoamines.

Une étude [145] ouverte a été effectuée sur neuf sujets souffrants de troubles psychiatriques et de cocaïnodépendance. Les patients ont reçu durant 24 semaines entre 800 et 2400mg de gabapentine par jour. Les résultats ont été significatifs, le taux d'urines positives est passé de 53,11 % avant l'étude à 35,22% et le nombre de semaines d'abstinence est passé de 2,1 avant l'étude à 8.

Une autre étude [146] cette fois randomisée en double aveugle a été effectuée sur 99 patients, recevant d'abord durant deux semaines un placebo puis durant huit semaines soit 1600mg de gabapentine deux fois par jour soit un placebo. Les patients ont suivi durant l'étude un programme individuelle de prévention des rechutes.

Les patients ont été ensuite subdivisés en 4 groupes :

- Un groupe consommant de la cocaïne par voie intranasale de façon importante
- Un groupe consommant de la cocaïne par voie intranasale de façon modérée
- Un groupe consommant de la cocaïne par voie inhalée de façon importante
- Un groupe consommant de la cocaïne par voie inhalée de façon modérée

Les résultats n'ont pas été significatifs aucune différence n'a pu être trouvée au niveau du nombre de jours d'abstinence, de l'intensité du craving ou de la proportion d'urines négatives.

Les auteurs émettent deux hypothèses soit la gabapentine n'est pas efficace dans le traitement de la cocaïnodépendance malgré les résultats positifs d'autres études ouverte ou de case-report ou c'est la dose plus élevée (3200mg/j vs 800-2400mg/j) qui n'est pas efficace.

7.2.14. Levetiracetam [147] [148] [149]

Le levetiracetam est un antiépileptique indiqué notamment dans le traitement des crises d'épilepsies partielles ou en association dans le traitement des crises myocloniques et tonico-cloniques.

Comme pour la gabapentine son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il agirait sur les concentrations calciques intra-neuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neuronales. Il augmenterait également l'action GABAergique en inversant partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques.

Une seule étude [148] clinique randomisée vs placebo a été effectuée chez l'homme. 28 patients cocaïnodépendants traité par méthadone ont reçu durant 12 semaines, soit 3000mg de levetiracetam, soit un placebo.

Les résultats n'ont pas été significatifs et la proportion de patients abstinents à la fin de l'étude était identique dans les deux groupes.

Ces résultats ont été confirmés chez le rat [149] ou l'administration concomitante de levetiracetam et de cocaïne a même majoré les effets de la cocaïne (notamment psychomoteur).

7.2.15. Risperidone [149] [150] [151] [152]

La rispéridone est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ou pour traiter l'agressivité chez certains patients Alzheimer.

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha₁-adrénergiques.

Une publication [150] décrit le cas de 2 patients schizophrènes qui après traitement par rispéridone ont nettement diminué leur consommation de cocaïne et ont également grandement diminué leur score de craving.

Un patient était traité avec 8 mg de rispéridone par jour, l'autre a reçu 4 mg par jour. Une étude randomisée [151] en double aveugle a été effectuée sur 31 patients cocaïnodépendants recevant une injection hebdomadaire de 25mg de rispéridone sur 12 semaines ou placebo.

Le traitement par rispéridone n'a pas eu d'effet sur la consommation de cocaïne mais a eu un effet significatif sur les symptômes du craving. A noter que beaucoup de sujets durant l'étude ont souffert d'une importante prise de poids.

Une meta-analyse [152] a regroupé les études cliniques randomisées vs placebo étudiant l'efficacité des traitements antipsychotiques pour traiter la cocaïnodépendance. Parmi les dix études répertoriées, cinq étudiaient l'efficacité de la rispéridone.

Une fois les études regroupées aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes placebo et antipsychotiques.

7.2.16. Disulfirame [153] [154] [155] [156]

Le disulfirame est un médicament indiqué dans la prévention des rechutes au cours de l'alcooldépendance.

C'est un inhibiteur de plusieurs enzymes, notamment de l'acétaldéhyde-déshydrogénase. Il inhiberait [154] également une autre enzyme, la dopamine β-hydroxylase (DBH). Cette enzyme transforme la dopamine en noradrénaline.

L'utilisation du disulfirame dans la cocaïnodépendance pourrait s'avérer intéressante pour son action sur ces 2 enzymes.

Une forte proportion de patient cocaïnodépendant consomme conjointement de la cocaïne et de l'alcool, ceci aboutissant à la formation de cocaéthylène ayant une action plus forte et une demi-vie supérieure à la cocaïne. Diminuer la consommation d'alcool chez les patients cocaïnodépendants diminuerait donc les concentrations de

cocaéthylène et in fine les effets psychostimulants recherchés. D'autre part son action sur la DBH augmenterait la concentration de dopamine tout en diminuant celle de la noradrénaline ce qui pourrait diminuer l'envie de consommer.

Une étude [155] randomisée en double aveugle a été réalisée sur 188 patients cocainodépendant traité par buprenorphine.

Les patients ont reçu soit un placebo, soit 250mg de disulfirame par jour durant 12 semaines.

Le taux d'urines négatives à la cocaïne était significativement supérieur dans le groupe disulfirame, en revanche le nombre de semaines d'abstinence était similaire entre les deux groupes.

Il semblerait en revanche que le disulfirame interagisse avec la cocaïne au niveau pharmacocinétique. Deux études randomisées vs placebo ont administré aux volontaires du disulfirame et de la cocaïne et ont mesuré les concentrations plasmatiques de cocaïne. Dans une étude [156] la cocaïne était administrée par voie nasale à trois patients, dans l'autre elle était injectée à 3 patients.

Les concentrations plasmatiques ainsi que les ASC (Aire Sous la Courbe) et la demi-vie de la cocaïne étaient significativement supérieures par rapport aux groupes placebo et ce pour tous les dosages de disulfirame. Les effets cardiovasculaires de la cocaïne ont également été supérieurs aussi bien au niveau de la tension artérielle que de la fréquence cardiaque avec le disulfirame.

Cette augmentation s'explique par le fait que le disulfirame inhibe également certaines enzymes comme les carboxylesterases ou certaines cholinesterases plasmatiques. Ces enzymes étant responsables en partie du métabolisme de la cocaïne.

Le « high » ressenti n'a en revanche pas varié par voie nasale, il était même curieusement moins intense chez les patients ayant reçu la cocaïne par voie intraveineuse.

Une autre étude [158] randomisée vs placebo a également étudié les interactions pharmacocinétiques entre disulfirame et cocaïne mais de façon chronique. Ils arrivent aux mêmes conclusions, le disulfirame augmente la concentration de cocaïne en diminuant son métabolisme. Les effets cardiaques ont également significativement augmenté, le « high » ressenti n'a lui pas changé selon les patients.

Au vu de ces résultats, l'utilisation de disulfirame lors d'une cocainodépendance semble dangereuse malgré une potentielle efficacité.

7.2.17. Ocytocine [159] [160] [161]

L'ocytocine est une hormone naturelle sécrétée par l'hypothalamus.

Il s'agit d'un neuropeptide qui agit principalement sur les muscles lisses de l'utérus et des glandes mammaires.

Son étude dans le domaine de l'addiction est relativement récente, il apparaît que chez un individu sain l'ocytocine est sécrétée lors d'un stress. Chez les individus dépendants ou ayant subi un traumatisme durant l'enfance l'ocytocine est libérée de façon beaucoup moins importante.

Une étude [159] chez le rongeur a montré que l'administration d'ocytocine diminuait l'auto-administration de cocaïne ainsi que la préférence de place.

Plusieurs études [160] [161] récentes randomisées vs placebo ont été effectuées chez l'homme afin d'évaluer la réponse à un stimulus (exposition à de la cocaïne en vidéo par exemple) avec ou sans ocytocine. L'ocytocine est administrée par voie nasale.

Les résultats de ces études ne sont pas encore disponibles, une étude [162] est également en cours de recrutement.

7.2.18. La kétamine [163] [164]

La kétamine est un anesthésique général inhibiteur non compétitif des récepteurs NMDA. Il agit également au niveau cardiaque, il augmente la tension artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que le débit cardiaque.

Son inhibition au niveau glutamaergique pourrait diminuer « l'emballement » glutamaergique se produisant lorsque qu'une personne dépendant se trouve face à une situation lui donnant envie de consommer. La ketamine est inscrite sur la liste des produits stupéfiants.

Une seule étude [164] clinique a été réalisée sur huit patients recevant trois perfusions espacées de 48h selon le protocole suivant :

- 2 mg de lorazepam puis 0.41mg/kg de ketamine puis 0.71 mg/kg de ketamine
- 0.41mg/kg de ketamine puis 2 mg de lorazepam puis 0.71mg/kg de ketamine
- 0.41 mg/kg de ketamine puis 0.71 mg/kg de ketamine puis 2mg de lorazepam.

La dose la plus faible de ketamine étant toujours administrée avant la plus forte et ce de façon à garantir sa bonne tolérance.

Les deux critères d'évaluation étaient la motivation de stopper sa consommation de cocaïne suivant un questionnaire et le score de craving.

Afin d'obtenir un score initial le questionnaire était rempli par le patient au début de l'étude et un score de craving était donnée après un stimulus vidéo montrant de la cocaïne.

Dans les 3 groupes la motivation a significativement augmenté après l'administration de ketamine et de façon encore plus importante pour la posologie la plus élevée.

De même pour le craving, il a diminué après toute les injections de ketamine et de façon encore plus significative après la posologie la plus élevée.

Ces résultats semblent prometteurs mais les auteurs mettent en garde devant le faible nombre de sujets inclus dans leur étude, d'autre part il souligne le fait que la ketamine possède un très fort pouvoir addictogène et que son utilisation chez un patient déjà dépendant doit être effectuée avec une extrême prudence.

7.2.19. Ondansetron [165] [166] [167] [168]

L'ondansetron est un antiémétique, il agit en inhibant les récepteurs 5-HT3 à la sérotonine. Par ce biais il pourrait inhiber indirectement le relargage synaptique de la dopamine dans le système cortico-limbique.

Plusieurs études [166] [167] ont démontré que l'administration d'ondansetron diminuait l'auto administration de cocaïne chez le rongeur.

Une seule étude [168] clinique randomisée en double aveugle a été réalisée sur 63 patients cocainodépendants à la recherche d'un traitement de sevrage durant 10 semaines. Les patients ont été randomisés dans 4 groupes :

- Un groupe recevant 0.25 mg d'ondansetron deux fois par jour
- Un groupe recevant 1 mg d'ondansetron deux fois par jour
- Un groupe recevant 4 mg d'ondansetron deux fois par jour
- Un groupe recevant un placebo.

Les patients ont suivi en parallèle une thérapie comportementale une fois par semaine.

L'efficacité du traitement a été évalué par le dosage de benzoylecgonine urinaire 3 fois par semaine.

La différence n'a été significative que dans le groupe recevant 8 mg/j d'ondansetron (les patients inclus dans ce groupe étaient les patients souffrants d'une addiction la plus forte.)

Le traitement a été bien toléré et aucun effet indésirable n'a abouti à l'arrêt de l'essai. Il faut également noter que dans le groupe 1mg la proportion d'urine positive était significativement supérieure au placebo.

L'efficacité de l'ondansetron dans la cocaïnodépendance mérite d'être confirmée par d'autres études cliniques plus importantes.

7.2.20. Le NS-2359 [169]

Cette molécule est une molécule brevetée en 2009 par GlaxoSmithKline. Elle a d'abord été étudiée en tant qu'antidépresseur sans succès. Elle agit comme la cocaïne en inhibant la recapture des monoamines (dopamine, noradrénaline) et sérotonine.

Une étude [169] clinique de phase II est en cours de recrutement afin d'évaluer son efficacité dans le cadre de la cocaïnodépendance.

7.2.21. La tiagabine [170] [171] [172]

La tiagabine est un antiépileptique indiqué dans le traitement des crises d'épilepsies partielles.

La tiagabine augmente la concentration de GABA dans la synapse en inhibant sa recapture au niveau de la synapse mais également au niveau des cellules gliales.

Son action pourrait permettre de compenser l'inhibition gabaergique liée à la consommation chronique de cocaïne.

Une étude [171] effectuée sur le singe a évalué l'effet de divers modulateurs du système Gabaergique (dont la tiagabine) sur l'autoadministration de cocaïne. La tiagabine a significativement diminué l'autoadministration de cocaïne chez le singe.

Chez l'homme 4 études cliniques randomisées en double aveugle ont évalué l'efficacité de la tiagabine sur la cocaïnodépendance.

Une étude [172] a été effectuée sur 140 patients cocainodépendants recevant, soit 20 mg de tiagabine par jour, soit un placebo en plus d'une thérapie comportementale d'une heure par semaine durant 12 semaines.

La consommation de cocaïne a été évaluée par dosage urinaire de benzoylecgonine, les scores de craving ont également été comparés.

Sur les 79 patients ayant terminés l'étude aucune différence significative n'a pu être démontrée aussi bien au niveau de la présence de métabolite de la cocaïne dans les urines qu'au niveau des scores de craving. Les auteurs concluent à une inefficacité de la tiagabine du moins à 20mg par jour.

Une seconde étude [173] a également été effectuée selon le même protocole (20mg de tiagabine par jour, 1 heure de thérapie comportementale par semaine) sur 55 patients mais cette fois sur 10 semaines, les patients étaient divisés en 4 groupes :

- Un groupe traité par 20 de tiagabine par jour
- Un groupe traité par 100mg de sertraline par jour
- Un groupe traité par 10mg de donepezil par jour
- Un groupe placebo

Dans le groupe tiagabine la proportion d'urine négative à la cocaïne était significativement supérieure aux autres groupes, cependant la puissance statistique de cette étude reste inférieure à l'étude cité précédemment.

Une autre étude [174] a été effectuée sur 45 patients cocainodépendants également traité par méthadone, les patients recevaient soit 12 ou 24mg de tiagabine par jour ou un placebo durant 10 semaines.

Le traitement ne s'est révélé efficace que dans le groupe de patient recevant 24mg par jour. Dans ce groupe la proportion d'urine positive à la cocaïne était significativement inférieure aux deux autres groupes. Ces résultats sont à interpréter avec prudence devant le faible nombre de patients de l'étude.

Une dernière étude [175] a étudié l'effet de la tiagabine sur les effets stimulants de la cocaïne.

7 patients ont reçu 2 doses de 4 mg de tiagabine 2 heures avant l'injection intraveineuse de deux doses croissantes de cocaïne (0.15mg/kg puis 0.3mg/kg).

Les patients ont décrit un effet stimulant amoindri de la cocaïne, les effets cardiovasculaires mesurés eux n'ont pas été diminué.

Il semblerait au final que la tiagabine puisse avoir un intérêt dans un traitement de sevrage aussi bien en diminuant le « craving » que le renforcement positif. En revanche face à des résultats contradictoires il semble nécessaire d'évaluer la tiagabine à une posologie plus élevée d'autant plus que durant toute les études le traitement a été bien toléré.

7.2.22. Le Nopicastat [177] [178] [179]

Le nopicastat est un inhibiteur de la dopa- β -hydroxylase, cette enzyme catalyse la transformation de dopamine en noradrénaline.

Il est désormais admis que la noradrénaline joue un rôle prépondérant dans la dépendance à la cocaïne. Pour le nopicastat l'hypothèse est la suivante : diminuer la concentration de noradrénaline en diminuant sa formation par la dopa- β -hydroxylase pourrait être une aide lors d'un sevrage en diminuant les effets de la cocaïne.

Chez le rat [177] l'administration de nopicastat a diminué significativement l'autoadministration de cocaïne sans affecter certains paramètres naturels comme la locomotion ou la recherche de nourriture.

Deux études cliniques randomisées en double aveugle ont été réalisées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du nopicastat dans le traitement de la cocaïnodépendance.

Une première étude [178] a été effectuée sur 16 patients cocaïnodépendants sur 13 jours.

Les patients ont été divisés en 2 groupes : un groupe placebo (n=3) et un groupe (n=13) nopicastat recevant 0 mg de nopicastat durant 4 jour, puis 80 mg de nopicastat les 4 jours suivant et enfin 160mg de nopicastat les 5 jours suivants.

Les patients ont reçu par voie intraveineuse les doses de cocaïnes suivantes :

- Jour 3 : 10mg
- Jour 4 : 10 mg

- Jour 8 : 10 mg
- Jour 11 : 20 mg
- Jour 12 : 40 mg
- Jour 13 : 20 mg ou de l'argent.

Le nepicastat a été bien toléré, le profil d'effet indésirable étant similaire entre les deux groupes. Les effets stimulants perçus par les patients étaient inférieurs dans le groupe nepicastat mais pas de façon significative.

Les auteurs pensent que ce résultat est encourageant mais que la non significativité de l'étude peut être due non seulement au faible nombre de patients de l'étude mais également à un polymorphisme génétique concernant la dopa- β -hydroxylase. En effet certains patients expriment un allèle entraînant une plus forte expression de la dopa- β -hydroxylase. Il faudrait donc effectuer une étude en génotypant les patients pour n'inclure que les sujets non porteurs de cette mutation.

Une autre étude plus importante (179 patients), cette fois multicentrique a été effectuée pour évaluer l'efficacité du nepicastat sur 11 semaines.

Les patients recevaient soit 120 mg de nepicastat par jour ou un placebo.

Sur les 90 patients du groupe nepicastat, 4 n'ont pas consommé de cocaïne entre les semaines 10 et 11 contre 7 sur les 89 patients le groupe placebo.

La différence n'est évidemment pas significative, il semblerait que le nepicastat ne soit pas efficace dans le traitement de la cocaïnodépendance.

7.2.23. RBP-8000 (=TNX-1300) [180]

Le RBP-8000 aussi appelé TNX-1300 est une cocaïne estérase, elle transforme la cocaïne en ecgonine methyl ester. L'ecgonine methyl ester est un métabolite de la cocaïne retrouvé naturellement dans les urines après une consommation de cocaïne. L'utilité du RBP-8000 est ici pharmacocinétique, l'idée est de diminuer la biodisponibilité de la cocaïne en augmentant son métabolisme.

Une étude de 2014 [180] randomisé en double aveugle a été réalisé sur 29 patients cocaïnodépendants.

Les patients ont reçu de façon concomitante du RBP-8000 et de la cocaïne ou un placebo plus de la cocaïne.

Les résultats sont encourageants, la biodisponibilité de la cocaïne a en moyenne diminué de 90% tout comme les effets cardiovasculaires par rapport au groupe placebo.

Une étude plus importante semble nécessaire afin de confirmer les résultats de cette étude. Cependant il semblerait que pour le moment aucune étude ne soit en cours concernant le RBP-8000.

7.2.24. La selegiline [181] [182] [183]

La selegiline est un antiparkinsonien, il agit en inhibant la monoamine-oxydase-B.

Chez un patient consommant de façon chronique on observe une diminution des transmissions dopaminergiques. Le but de la selegiline est ici de rétablir un taux normal de dopamine dans la synapse, ceci afin de diminuer le renforcement négatif des patients cocaïnodépendants. D'autre part la selegiline diminuerait les effets stimulant de la cocaïne aboutissant à un « high » moins intense et donc à un renforcement positif moindre. L'hypothèse est la suivante en traitant le patient par la selegiline avant la consommation de cocaïne on augmente le taux de dopamine dans la synapse, la consommation suivant la prise de selegiline entraîne une libération de dopamine moins intense étant donné que la quantité de dopamine pré-synaptique a été diminué précédemment par la selegiline.

Une étude [182] en simple aveugle a été réalisée sur 8 patient afin de tester l'effet de la selegiline avant la consommation de cocaïne.

Les patients ont été randomisés soit dans un groupe placebo soit dans le groupe selegiline où il recevait 10 mg par jour de selegiline durant 4 jours avant plusieurs injections de cocaïne. (Les patients recevaient également les mêmes injections de cocaïne mais avant le traitement par selegiline)

Les sensations stimulantes et le « high » ressenti étaient significativement inférieurs dans le groupe selegiline par rapport au placebo. Elles étaient également significativement diminuées par rapport aux effets ressentis avant le traitement.

Une seconde étude plus importante randomisée en double aveugle a été effectuée sur 300 patients cocainodépendants durant 8 semaines. Les patients étaient traités soit par un placebo soit par un patch de 6mg/24h de selegiline.

Aucune différence significative n'a été trouvée concernant le taux de positivité des urines, la consommation de cocaïne était même plus importante dans le groupe selegiline.

Les auteurs expliquent cette augmentation par le fait que la selegiline diminuant possiblement les effets de la cocaïne les sujets ont augmenté leur consommation pour compenser les effets de la selegiline.

Cette étude date de 2006 et pour le moment aucune autre n'étude n'a été effectuée sur la selegiline, il semblerait que cette molécule ne soit pas efficace dans le traitement de la cocaïnodépendance.

7.2.25. La lorcaserin [184] [185] [186]

La lorcaserin est un coupe faim commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Belviq. Il est indiqué dans le traitement de l'obésité mais n'a pas obtenu d'AMM en Europe à cause d'un risque cardiovasculaire trop important.

Il s'agit d'un agoniste sérotoninergique, il agit au niveau des récepteurs 5HT-2C.

Il semblerait selon une étude de Millan MJ & Al [184] que la stimulation des récepteurs 5HT-2C entraîne une diminution de la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau des synapses du cortex préfrontal.

Son utilisation pourrait alors être intéressante dans le cadre de la cocaïnodépendance. Chez le rat [185] l'administration de lorcaserin a induit une diminution dose-dépendante de l'auto-administration de cocaïne, elle a également diminuée l'hyperactivité locomotrice suivant l'injection de cocaïne.

Deux études randomisées en double aveugle ont été réalisées chez l'homme.

Une [185] sur 15 patients recevant une dose unique de lorcaserin (10mg par voie orale) soit un placebo. Les patients ont ensuite reçu une dose faible de cocaïne (0.23 mg/kg) puis une dose plus élevée (0.46mg/kg). Les patients ont ensuite décrit les effets ressentis suivant les différentes injections de cocaïne.

Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes.

La seconde étude [186] a été effectuée sur un nombre plus important de patient (n=272). Les patients ont été randomisés soit dans un groupe traité par 10 mg de lorcaserin deux fois par jour soit dans le groupe placebo durant 13 semaines.

Là encore le traitement n'a pas montré d'efficacité, aucune différence significative concernant la consommation de cocaïne entre les deux groupes.

7.3. Molécule en phase I [187] ... [197]

7.3.1. Le piracetam [187] [188] [189] [190]

Le piracetam est un psychostimulant. Son mécanisme n'est pas connu mais sa structure est proche de celle du GABA.

Chez l'animal il améliore les transmissions GABAergiques, cholinergiques et glutamaergiques. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des déficits cognitifs chez le sujet agé ou encore dans le traitement de la dyslexie chez l'enfant.

Il aurait également des propriétés neuroprotectrices.

Dans le cadre de la cocainodépendance, il a été montré que la consommation chronique entraîne des modifications épigénétiques multiples notamment au niveau de la méthylation de l'ADN entraînant la dysfonction de certaines fonctions neuronales. Une étude [188] in vitro a montré que le piracetam diminuait ces phénomènes au niveau des astrocytes. Il pourrait alors avoir une utilité pour maintenir au moins partiellement une activité neuronales normales lors d'une dépendance à la cocaïne.

Une étude clinique [189] randomisée vs placebo a été effectuée sur 44 patients traités durant 10 semaines soit par 4.8 g par jour de piracetam soit par 120mg par jour de Ginko Biloba ou un placebo.

Bien que le traitement soit bien toléré, aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée concernant la consommation de cocaïne. La consommation de cocaïne était même plus importante dans le groupe piracetam.

A noter que le piracetam est parfois retrouvé dans les échantillons saisis de cocaïne. [190]

7.3.2. Le cocaéthylène [191]

Le cocaéthylène est un métabolite actif de la cocaïne formé lors de la consommation concomittante de cocaïne et d'alcool.

Le but est ici d'avoir un traitement de substitution comme la methadone pour la morphine.

Une seule étude [191] clinique a été réalisé en 2002 mais les résultats n'ont pas été communiqué. Etant donné que le cocaéthylène est un métabolite au moins aussi actif et toxique que la cocaïne elle-même, il semble curieux de l'utiliser comme traitement de substitution. D'ailleurs aucune autre étude n'a été effectuée le concernant ceci laissant penser que son utilisation ne soit pas efficace ou trop dangereuse.

7.3.3. Le RTI-336 [192] [193] [194]

Le RTI-336 est un dérivé du phényltropane, il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la dopamine ayant une affinité 20 fois supérieure à celle de la cocaïne.

Le RTI-336 pourrait alors servir de substitut à la cocaïne.

Une étude [192] chez le singe a montré que le RTI-336 entraînait une dépendance moindre que la cocaïne, les singes avaient le choix entre un levier amenant à une administration de cocaïne et un autre à du RTI-336. Les singes choisissant majoritairement le levier cocaïne, le RTI-336 semble avoir un pouvoir addictogène moins important que la cocaïne elle-même.

Une autre étude [193] a cette fois étudiée l'efficacité du RTI-336 chez le singe et le rat. Elle a montré que l'administration de RTI-336 diminuait l'autoadministration de cocaïne chez les 2 espèces.

Chez l'homme une étude de phase 1 a étudié la sécurité du RTI-336 sur 22 sujets sains. Les volontaires recevaient des doses croissantes de RTI-336 (0.3, 1, 3, 6, 12, et 20 mg). Le traitement a été bien toléré, d'autres études seront nécessaire afin de fournir des preuves de son efficacité chez l'homme.

7.3.4. Le pioglitazone [195] [196] [197]

Le pioglitazone est un antidiabétique, c'est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaire PPAR-gamma (peroxisomal proliferator activated receptor gamma).

La stimulation de ces récepteurs induit une sensibilité accrue à l'insuline. Les médicaments à base de pioglitazone ont été retirés du marché en 2012 à cause d'un risque trop élevé de cancer de la vessie.

Il a été montré [196] chez le rat que l'activation des récepteurs PPAR-gamma entraîne une inhibition de certains récepteurs opioïdes au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

Cette inhibition entrainerait une activation du système GABAergique entrainant lui-même une inhibition du système dopaminergique.

Une étude [197] clinique randomisée en double aveugle a été réalisée sur 31 patients cocainodépendants.

Les patients suivaient une séance hebdomadaire de thérapie comportementale et recevaient soit un placebo soit 45mg par jour de pioglitazone après 3 semaines d'augmentation progressive.

Les scores de craving ont été comparé entre les deux groupes et ils étaient significativement inférieurs dans le groupe pioglitazone. Le traitement a de plus été bien toléré.

Cette étude a été réalisée en 2017 et la pioglitazone semble être une molécule prometteuse dans le traitement de la cocainodépendance.

7.4. Traitements en phase pré-clinique [198] ... [206]

7.4.1. L'immunothérapie [198]

L'immunothérapie repose sur les mêmes principes que la vaccination sauf que cette fois les anticorps anti-cocaïne ne sont pas formés in-vivo après une immunisation. Les anticorps mono-clonaux devront être administrés de façon chronique chez les sujets dépendants.

Un anticorps monoclonal a été testé [198] chez la souris, le GNC92H2.

Il n'a pas été testé dans le cadre d'une dépendance mais pour testé son efficacité en cas d'overdose. Les résultats ont été concluant, en effet la mortalité des souris a diminué de 72% par rapport aux souris traitées par un placebo.

Le champs d'application des anticorps monoclonaux semble être restreint aux traitement des overdoses. En effet il est plus simple de vacciner un sujet dépendant plutôt que de lui faire prendre un traitement chronique non dénué d'effets indésirables d'autant plus dans une population de sujet généralement peu observant.

D'autre part, la production d'anticorps monoclonaux reste très onéreuse.

7.4.2. La thérapie génique [199]

Suite aux progrès effectués en génétique il est désormais possible de faire exprimer un gène codant pour une enzyme ou une protéine et ce de façon durable.

Son utilisation est désormais envisagée pour de multiples pathologies (neurodégénérative, orphelines...) mais également dans le cadre de la dépendance. Le but est ici de faire exprimer ou surexprimer un gène codant pour une enzyme dégradant la cocaïne. Les conséquences pharmacocinétiques étant une augmentation du métabolisme de la cocaïne.

Chez la souris une étude [199] de 2020 a montré que l'administration d'un vecteur (le AAV8-hCocH) modifié pour exprimer un gène codant pour une butyrylcholinestérase modifiée (BChE) diminuait de façon spectaculaire la biodisponibilité de la cocaïne ainsi que ses effets pharmacologiques.

Reste maintenant à prouver l'inocuité et l'efficacité de ce type de thérapie chez l'homme. D'autre part il faudra également montrer que les sujets n'augmentent pas leur consommation pour contrer les effets de ce type d'enzyme.

7.4.3. SB-334867 [200] [201] [202]

Le SB-334867 est un antagoniste des récepteurs aux orexines.

Les orexines sont des neurotransmetteurs polypeptidiques synthétisés par certains neurones. L'excitation de ces neurones est notamment responsable des sensations de faim et d'éveil.

Il a été montré [200] chez la souris que ces neurones orexinergiques ont une action stimulante sur les neurones pré-synaptiques dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Leur stimulation entraîne la libération de dopamine dans la synapse.

Une autre étude [201] chez la souris a montré que l'administration de SB-334867 concomitante à la cocaïne diminuait l'hyperactivité locomotrice induite par la cocaïne.

D'autre part, [202] toujours chez le rongeur, l'administration de SB-334867 diminue l'autoadministration de cocaïne. Les rats traités par cet antagoniste appuyaient moins sur le levier procurant de la cocaïne que les rats ayant reçu un placebo.

Les mécanismes d'action de ce système orexinergique sont encore méconnus et leur découverte est récente mais il semblerait que ce système ait une importance prépondérante dans la dépendance.

7.4.4. Acide clavulanique [203] [204] [205] [206]

L'acide clavulanique est un inhibiteur des bêta-lactamase utilisé en association avec l'amoxicilline comme antibiotique.

En plus de cette activité, l'acide clavulanique active un transporteur du glutamate le GLT-1. Ce transporteur est notamment présent au niveau des cellules gliales afin de recapter le glutamate présent dans la synapse.

Ce transporteur étant moins exprimé lors d'une consommation chronique de cocaïne [204] un traitement par acide clavulanique pourrait avoir un intérêt dans le cadre de la dépendance à la cocaïne.

Deux études [205] [206] effectuées sur la souris ont montré que l'administration d'acide clavulanique diminuait la recherche de cocaïne chez la souris. Son efficacité chez l'homme reste à confirmer.

8. Discussion

Le travail effectué au travers de cette thèse se veut être un bilan exhaustif des recherches effectuées sur la cocaïnodépendance.

Il apparaît maintenant clair que malgré quelques molécules prometteuses (N-Acétylcysteine, topiramate, vaccination...), aucun traitement ne sera disponible avant encore plusieurs années.

Le travail restant à effectuer est malheureusement encore colossal.

Les difficultés concernant la recherche dans la cocaïnodépendance et plus largement dans tout type de dépendance sont multiples :

Premièrement les mécanismes neurochimiques entraînant une dépendance sont encore imparfaitement connus, tout comme le sont les mécanismes d'action de la cocaïne.

Deuxièmement, la recherche clinique chez des patients cocaïnodépendants est extrêmement difficile, surtout au niveau du recrutement et des critères d'inclusions des études.

Les patients cocaïnodépendants souffrent bien souvent de coaddiction, de troubles psychiatriques. Faut-il exclure lors d'un essai les patients ayant d'autres dépendances, ceux souffrant de schizophrénie, de dépression etc... ?

D'autre part, les addictions à la cocaïne ne vont pas être toutes identiques. Entre un patient dépendant qui consommera de la cocaïne une fois par semaine et un autre qui

souffrira d'une dépendance plus forte avec une consommation plus fréquente, comment obtenir une homogénéité de la population étudiée ?

Reste encore le problème des traitements annexes, faut-il exclure d'un essai les patients traités par anxiolitique, neuroleptiques ceux suivant une thérapie comportementale ?

Tout ces facteurs peuvent fausser les résultats d'une étude et sont une difficulté majeure dans la mise en place d'essais cliniques. Des critères d'exclusion trop drastiques amène à une population de patient susceptible d'être incluse trop faible et donc à une faible puissance statistique de l'étude.

Troisièmement, la durée des études dans la cocainodépendance sont le plus souvent de plusieurs mois. Etant donné les difficultés sociales et psychologiques plus fréquentes chez les patients cocainodépendants il apparaît difficile de suivre un patient durant toute la durée de l'étude. Le nombre de patient perdu de vue dans les études est également un problème pouvant fausser les résultats d'une étude.

Quatrièmement vient le problème de l'observance, outre les problèmes psychologiques ou sociaux dont peuvent souffrir les patients. La plupart des traitements à l'étude ont un profil d'effets indésirables rendant une bonne observance plus difficile.

Tous les traitements visant à diminuer les effets stimulants de la cocaïne se heurtent au même problème. Soit le patient va stopper son traitement afin de pouvoir ressentir à nouveau normalement les effets de la cocaïne soit il va augmenter sa consommation de façon à contrer les effets du traitement.

Cinquièmement, il existe un risque de détournement et d'addiction thérapeutique élevée pour beaucoup de molécules à l'étude. A l'instar de la methadone pour l'addiction aux opiacés.

Enfin vient la réalité économique, les études cliniques dans la cocainodépendance sont longues et coûteuse, c'est pourquoi nous retrouvons la plupart du temps des molécules déjà connu ceci afin entre autre de réduire les coûts de recherche.

9. Conclusion

La cocaïne est une drogue de plus en plus consommée en France et dans le monde. Face au vide thérapeutique actuel, le besoin d'un traitement de sevrage se fait de plus en plus urgent. Malgré de grands progrès concernant les connaissances sur la cocaïne et l'addiction, la recherche sur la cocaïnodépendance reste d'une grande complexité. Certaines molécules semblent prometteuses mais nécessitent encore d'autres études plus vastes afin de confirmer leur efficacité. L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament pour la cocaïnodépendance se devra d'être accompagnée d'une vigilance renforcée le concernant aussi bien par les autorités compétentes en matière de vigilance que par tous les acteurs de santé (médecins, pharmaciens...).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Organisation Mondiale de la Santé,
Lexique terminologique de l'OMS sur l'alcool et les drogues,
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39461/9241544686_eng.pdf;jsessionid=4B73BC873F3A6F3452475BF13254A975?sequence=1
- [2] National Institute Of Drug,
Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction,
<https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>
- [3] Dictionnaire médicale de l'Académie Nationale de Médecine
<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php>
- [4] Collège National de Pharmacologie Médicale
<https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>
- [5] Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.
Synthèse Thématique : Cocaïne et crack
<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/>
- [6] Plantes et Botanique : Famille des Erythroxylaceae
https://www.plantes-botanique.org/famille_erythroxylaceae
- [7] Conseil Aide et Action contre la Toxicomanie
http://www.caat.online.fr/dossiers/bota_chimie.htm
- [8] Pharmacie du Sablon : Cocaïne : Les différentes formes.
<http://cyberpharmacie.free.fr/cocaine3.htm>
- [9] Centre Addicto Vigilance Auvergne
Tout savoir sur le Crack ou la Freebase
<http://www.addictauvergne.fr/crack-free-base-cocaine-basee/>
- [10] Conseil Aide et Action contre la toxicomanie,
http://www.caat.online.fr/drogues/drogues_conso.htm
- [11] Pharmacie du Sablon : Cocaïne : Modes d'administrations
<http://cyberpharmacie.free.fr/cocaine4.htm>
- [12] INCHEM : International Peer Review Chemical Safety Information : Cocaine.
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim139f.htm>
- [13] Thi Anh Thy CHU
Une complication méconnue de la Cocaïne : anémie ferriprive secondaire aux
Injections itératives de la drogue.
http://www.apima.org/img_bronner/These_cocaine_anemies_reduit.pdf
- [14] UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime
https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_4_STIMULANTS.pdf

- [15]** Alain Labrousse, Daurius Figueira and Romain Cruse
Evolution récentes de la géopolitique de la cocaïne.
<https://doi.org/10.4000/espacepolitique.691>
- [16]** OFDT : Cocaïne données essentielles
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/codescomp.pdf>
- [17]** Addictovigilance : Bulletin Mai 2019
http://addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_10_site.pdf
- [18]** Enquête OPPIDUM 2017
https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/54cef6b94eb61493fefcb2c4c80ea934.pdf
- [19]** OFDT : Les saisies des principaux produits stupéfiants depuis 1996 (nombre et quantités saisies)
(Source OCRTIS)
<https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-saisies-des-principaux-produits-stupefiants/>
- [20]** INCHEM : Internationnaly Peer Reviewed Chemical Safety Information : Cocaïne
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim139f.htm#SectionTitle:1.1%20%20Substance>
- [21]** Société Chimique de France : La cocaïne
<http://www.societechimiquedefrance.fr/Cocaine.html>
- [22]** Xavier Declèves. Impact de la voie d'administration sur la pharmacocinétique des drogues. Le courrier des addictions n°1
- [23]** Cone EJ.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine.
J Anal Toxicol 1995;19:459-78
- [24]** Clarke EGC (1986)
Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and postmortem materials, 2nd ed, London, The Pharmaceutical Press.
- [25]** Rebecca A, *, Abraham W, & Al
Elimination of Cocaine and Metabolites in Plasma, Saliva, and Urine Following Repeated Oral Administration to Human Volunteers,
Journal of Analytical Toxicology, Vol. 24, October 2000
- [26]** Pessiglione M,
Comment le cerveau motive le comportement : du circuit de la récompense au système des valeurs.
Bull. Acad. N
atl Méd., 2014, 198, no 7, 1283-1296, séance du 14 octobre 2014
- [27]** Karila L, Approches pharmacodynamiques dans les troubles liés à l'usage de cocaïne.
SOS addiction.
- [28]** Steven E. Hyman, Robert C. Malenka, and Eric J. Nestler,
Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory
Annu. Rev. Neurosci. 2006. 29:565–98

- [29]** Barrett RL. Appel JB 1989.
Effects of stimulation and blockade of dopamine receptors subtypes on the discriminative stimulus properties of cocaine.
Psychopharmacology 99 :13-16
- [30]** Rocha, B., Fumagalli, F., Gainetdinov, R. et al.
Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice.
Nat Neurosci 1, 132–137 (1998).
<https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1038/381>
- [31]** MICHAEL E. TRULSON AND MICHAEL J. ULISSEY.
Chronic Cocaine Administration Decreases Dopamine Synthesis Rate and Increases [3H] Spiroperidol Binding in Rat Brain Brain Restor & B&tin,
Vol. 19, pp. 35-38. D Pergamon Journals Ltd., 1987. Printed in the U.S.A.
- [32]** Hamon.M
Serotonin involvement in drug dependence.
Bull. Acad. Natle Méd., 2002, 186, no 2, 307-317, séance du 19 février 2002
- [33]** B. Rothman Michael H. Baumann.
Monoamine transporters and psychostimulant drugs.
Eur J Pharmacol. 2003;479:23–40
- [34]** KALIVAS PW., DUFFY P., EBERHARDT H.
Modulation of A10 dopamine neurons by gamma-aminobutyric acid agonists.
J Pharmacol Exp Ther. 1990, 253, 2, p.858-866
- [35]** Cameron DL., William JT.
Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. Neuroscience 1994;14:6763-67.
- [36]** INSERM
Le glutamate : un nouvel acteur dans la mécanique de l'addiction
<https://presse.inserm.fr/le-glutamate-un-nouvel-acteur-dans-la-mecanique-de-laddiction/20096/>
- [37]** Kalivas PW.
Glutamate systems in cocaine addiction.
Curr Opin Pharmacol 2004 ; 4 (1) : 23-29
- [38]** Kalivas PW, McFarland K, Bowers S, Szumlinski K, Xi ZX, Baker D.
Glutamate transmission and addiction to cocaine.
Ann N'Y Acad Sci 2003 ; 1003 : 169-175
- [39]** Rafael Maldonado,
Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues.
Ann Pharm Fr. 2010 Jan; 68(1): 3–11.
- [40]** Gerrits MA, Patkina N, Zvartau EE, van Ree JM.
Opioid blockade attenuates acquisition and expression of cocaine-induced place preference conditioning in rats.
Psychopharmacology (Berl). 1995 May;119(1):92-8

- [41]** Menkens K, Bilsky EJ, Wild KD, Portoghese PS, Reid LD, Porreca F Eur J Cocaine place preference is blocked by the delta-opioid receptor antagonist, naltrindole. Pharmacol. 1992 Aug 25; 219(2):345-6.
- [42]** Glick SD, Maisonneuve IM, Raucci J, Archer S. Kappa opioid inhibition of morphine and cocaine self-administration in rats. Brain Res. 1995 May 29; 681(1-2):147-52.
- [43]** Cynthia MC. Les empreintes des drogues sur le génome : avancées récentes. Le Courrier des addictions (12) – n° 2 – avril-mai-juin 2010
- [44]** Jean Zwiller. Epigenetics and drug addiction: a focus on MeCP2 and on histone acetylation. Med Sci (Paris) 2015 ; 31 : 439–446
- [45]** Cassel S, Carouge D, Gensburger C, et al. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. Mol Pharmacol 2006 ; 70 : 487–492.
- [46]** Host L, Dietrich JB, Carouge D, et al. Cocaine self-administration alters the expression of chromatin-remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition. J Psychopharmacol 2011 ; 25 : 222–229.
- [47]** Herve D. La drogue : une histoire d'histone ? Med Sci (Paris) 2010 ; 26 :568-71.
- [48] HAS : Prise en charge des consommateurs de cocaïne https://www.has-sante.fr/jcms/c_951095/fr/prise-en-charge-des-consommateurs-de-cocaine
- [49]** Hambers HF, Morris DL, Täuber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987;106(6):833-6.
- [50]** Edgecombe A. et Milroy C., « Sudden death from superior mesenteric artery thrombosis in a cocaine user », Forensic Science, Medicine, and Pathology, Online first 18 May 2011.
- [51]** Lowenstein W « Complications somatiques de la consommation de cocaïne » dans KARILA L. et Reynaud M., Addiction à la cocaïne, Paris, Flammarion Médecine Sciences, 2009, pp. 64-69.
- [52]** Dhopes V, Maany I, Herring C. The relationship of cocaine to headache in polysubstance abusers. Headache 1991;31(1):17-9.
- [53]** Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. Neurology 1991;41(1):34-8.

- [54]** Tashkin DP, Khalsa ME, Gorelick D, Chang P, Simmons MS, Coulson AH, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):92-100.
- [55]** Rebhun J. Association of asthma and freebase smoking. *Ann Allergy* 1988;60(4):339-42.
- [56]** Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, Parsons PE. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):462-7.
- [57]** Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest* 1995;107(1):233-40.
- [58]** Sopena B, Rivera A, Rodríguez-Domínguez M, Rodríguez-Rodríguez M, Argibay A, Maure B, et al. Complicaciones relacionadas con el consumo de cocaína que precisaron ingreso hospitalario. *Rev Clin Esp* 2008;208(1):12-7.
- [59]** Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry* 1991;52(12):509-12.
- [60]** Rosse RB, Fay-McCarthy M, Collins JP, Alim TN, Deutsch SI. The relationship between cocaine-induced paranoia and compulsive foraging: a preliminary report. *Addiction* 1994;89(9):1097-104.
- [61]** Conner KR, Pinquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 2008;98(1-2):13-23.
- [62]** López A, Becoña E. Depression and cocaine dependence. *Psychol Rep* 2007;100(2):520-4.
- [63]** James C. Anthony, Allen Y. Tien, Kenneth R Petronis, EPIDEMIOLOGIC EVIDENCE ON COCAINE USE AND PANIC ATTACKS, *American Journal of Epidemiology*, Volume 129, Issue 3, March 1989, Pages 543–549, <https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1093/oxfordjournals.aje.a115166>
- [64]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Modafinil 100 mg <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0178576.htm>
- [65]** Charles A. Dackis, Kyle M. Kampman, Kevin G. Lynch, Jennifer G. Plebani, D. Helen, M. Pettinati, Thorne Sparkman, Charles P. O'Brien. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence *Journal of Substance Abuse Treatment* Volume 43, Issue 3, October 2012, Pages 303-312
- [66]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Topiramate 50 mg <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222953.htm>

- [67]** Bankole A. Johnson; Nassima Ait-Daoud; Xin-Qun Wang ; et al.
Topiramate for the Treatment of Cocaine Addiction A Randomized Clinical Trial.
JAMA Psychiatry. 2013;70(12):1338-1346.doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2295
- [68]** Kampman, Helen Pettinati, Kevin GLynch, Charles Dackis, Thorne Sparkman, Catherine Weigley, Charles P, O'Briena.
A pilot t of topiramate for the treatment of cocaine dependence
Drug and Alcohol Dependence Volume 75, Issue 3, 6 September 2004, Pages 233-240
- [69]** Résumé des caractéristiques du produit : Modopar®
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229381.htm>
- [70]** Joy M. Schmitz, Marc E Mooney. Gerard Moeller, & Al
Levodopa pharmacotherapy for cocaine dependence: Choosing the optimal behavioral therapy platform.
Drug and Alcohol Dependence Volume 94, Issues 1–3, 1 April 2008, Pages 142-150
- [71]** Shoptaw S., Watson DW, Reiber C. et al.
Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST).
Addiction Suppl., 2005, 100, p.78-90
- [72]** Résumé des caractéristiques du produit : Zyban LP 150mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64556383&typedoc=R&ref=R0214809.htm>
- [73]** Alison Oliveto, F. Elinore Mc Cance-Katz, Amrita Singha, Ismene Petrakis, Faiq Hameedi, Thomas R Kostenab.
Effects of cocaine prior to and during bupropion maintenance in cocaine-abusing volunteers Drug and Alcohol Dependence
Volume 63, Issue 2, 1 July 2001, Pages 155-167
- [74]** Arthur Margolin, Thomas R. Kosten, Kelly Avants, Jeffery Wilkins, Walter Ling, Mace Beckson, Isabelle O. Arndt, James Cornish, John A Ascherd, Shou-Hua Li, Peter Bridgee.
A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients.
Drug and Alcohol Dependence Volume 40, Issue 2, December 1995, Pages 125-131
- [75]** James Poling; Alison Oliveto; Nancy Petry; et al
Six-Month Trial of Bupropion With Contingency Management for Cocaine Dependence in a Methadone-Maintained Population
Arch Gen Psychiatry. 2006;63(2):219-228. doi:10.1001/archpsyc.63.2.219
- [76]** John Hopkins University
Bupropion-Enhanced Contingency Management (CM) for Cocaine Dependence
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02111798?term=bupropion&cond=cocaine&phase=2&draw=2&rank=1>
- [77]** Résumé des caractéristiques du Produit : Sabril 500 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0275427.htm>

- [78]** Wynne K. Schiffer · Douglas Marsteller · Stephen L. Dewey
Sub-chronic low dose g-vinyl GABA (vigabatrin) inhibits cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine
Psychopharmacology (2003) 168:339–343 DOI 10.1007/s00213-003-1446-6
- [79]** Jonathan D. Brodie, Brady G. Case, Emilia Figueroa & Al
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vigabatrin for the Treatment of Cocaine Dependence in Mexican Parolees
The American Journal of Psychiatry.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121811> .
- [80]** Eugene C. Somoza, MD, PhD; Douglas Winship, BS; Charles W. Gorodetzky, MD, PhD; & al.
A Multisite, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Vigabatrin for Treating Cocaine Dependence
JAMA Psychiatry. 2013;70(6):630-637. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.87
- [81]** Résumé des Caractéristiques du Produit ! Nalorex 50mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0200018.htm>
- [82]** Joy MSchmitz, Angela L Stotts, Howard M Rhoades, John Grabowski.
Naltrexone and relapse prevention treatment for cocaine-dependent patients
Addictive Behaviors Volume 26, Issue 2, March–April 2001, Pages 167-180
- [83]** David Hersh · Jeffrey R. Van Kirk Henry R. Kranzler
Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders.
Psychopharmacology (1998) 139:44–52
- [84]** Résumé des caractéristiques du Produit : Concerta LP 36mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224070.htm>
- [85]** Kenneth M Dürsteler, Eva-Maria Berger, Johannes Strasser, Carlo Caflisch, Jochen Mutschler, Marcus Herdener, and Marc Vogel
Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence
Substance abuse and rehabilitation 2015 :6 p61-74
- [86]** 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;87:20–29.
- [87]** Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A.
Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate.
J Clin Psychopharmacol. 1997;17:485–488.
- [88]** Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E
Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence.
Exp Clin Psychopharmacol. 2002 Aug; 10(3):286-94.

- [89]** Evin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV.
Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo.
Drug Alcohol Depend. 2006;81:137–148.
- [90]** Dürsteler-MacFarland KM, Farronato NS, Strasser J, Boss J, Kuntze MF, Petitjean SA, Bürki C, Wiesbeck GA
A randomized, controlled, pilot trial of methylphenidate and cognitive-behavioral group therapy for cocaine dependence in heroin prescription.
J Clin Psychopharmacol. 2013 Feb; 33(1):104-8.
- [91]** Résumé des Caractéristique du Produits : Mifegyne 200mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240908.htm>
- [92]** Archana Sharma, Mark A. Plessinger, Richard K. Miller, & Al
Progesterone Antagonist Mifepristone (RU 486) Decreases Cardiotoxicity of Cocaine
Sage Journals : Experimental Biology and Medicine Vol 202, Issue 3, 1993
<https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.3181/00379727-202-43536>
- [93]** Raby Wilfred Noel
Mifepristone Treatment for Cocaine Dependence
New York State Psychiatric Institute, New York, NY, United States
- [94]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Citicoline Panpharma
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0198001.htm>
- [95]** S.C. Licata, D. M. Penetar, C. Ravichandran, J. Rodolico, C. Palmer, J. Berko, T. Geaghan, A. Looby, E. Peters, E. Ryan, P.F. Renshaw, and S.E. Lukas.
Effects of daily treatment with citicoline: A double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers
J Addict Med. 2011 March ; 5(1): 57–64.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14070857>
- [96]** E. Sherwood Brown, M.D., Ph.D., Jackie Peterson Todd, M.S., Lisa T. Hu, P.A., Joy M. Schmitz, & Al
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder
The American Journal of Psychiatry 22 May 2015
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14070857>
- [97]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Mucomyst 200mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67757295&typedoc=R&ref=R0216203.htm>

[98] Isabelle Stoces, Sophie Lebourgeois, Beatriz Ecija Schrijvers, Alain Dervaux, Catherine Vilpoux, Mickael Naassila.

Intérêt de la N-acétylcystéine dans le traitement des addictions

Unité INSERM UMR 1247, UFR de Pharmacie, Centre universitaire de recherche en santé, Université de Picardie Jules Verne, Amiens

https://www.u-picardie.fr/addicto80littoralsud/wp-content/uploads/2020/08/Article-NAC-AA_compressed.pdf

[99] Amen SL, Piacentine LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, Baker DA

Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans.

Neuropsychopharmacology. 2011 Mar; 36(4):871-8.

[100] Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, et al.

An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(2):389–394.

[101] LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, Saladin M, McRae A, Brady K.

A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cocaine Dependence
The American journal on addictions vol. 22,5 (2013): 443-52. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12034.x

[102] Résumé des Caractéristiques du Produit : Champix 1mg

<https://www.vidal.fr/Medicament/champix-76443.htm>

[103] James Poling, Bruce Rounsaville, Kishorchandra Gonsai, Kevin Severino, Mehmet Sofuoglu.

The Safety and Efficacy of Varenicline in Cocaine Using Smokers Maintained on Methadone: A Pilot Study

Volume 19, Issue 5 September-October 2010 Pages 401-408

<https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1111/j.1521-0391.2010.00066.x>

[104] Jennifer G. Plebani, Kevin G. Lynch, Qin Yu, Helen M. Pettinati, Charles P. O'Brien, Kyle M. Kampman

Results of an initial clinical trial of varenicline for the treatment of cocaine dependence

Drug and Alcohol Dependence Volume 121, Issues 1–2, 1 February 2012, Pages 163-166

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.08.025>

[105] Résumé des Caractéristiques du Produits : Zoxan LP 8mg

<http://agence->

[prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60562606&typedoc=R&ref=R0214482.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60562606&typedoc=R&ref=R0214482.htm)

[106] D. Shorter, J.A. Lindsay, and T.R. Kosten

The Alpha-1 Adrenergic Antagonist Doxazosin for Treatment of Cocaine Dependence: A Pilot Study
Drug Alcohol Depend. 2013 Jul 1; 131(0): 66–70.

[107] Résumé des Caractéristiques du Produit : Seropram 20mg

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214745.htm>

- [108]** F. Gerard Moeller, Joy M. Schmitz, Joel L. Steinberg, Charles M. Green, Christopher Reist, Lingo Y. Lai
Citalopram Combined with Behavioral Therapy Reduces Cocaine Use: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
The American Journal of Drug and Alcohol Abuse Encompassing All Addictive Disorders Volume 33, 2007 - Issue 3
- [109]** Sreedevi Vayalapalli, Michael Vaughn, Khadijeh Salles-Shahid, Johnita Byrd-Sellers, Karen Drexler.
High-Dose Citalopram for Cocaine Dependence in Veteran Population—A Pilot Project
American Journal of Addiction, Volume 20, Issue 5 September-October 2011 Pages 485-486
- [110]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Candesartan Sandoz 8 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0193174.htm>
- [111]** Visniauskas B, Perry JC, Oliveira V, Dalio FM, Andersen ML, Tufik S, Chagas JR.
Cocaine administration increases angiotensin I-converting enzyme (ACE) expression and activity in the rat striatum and frontal cortex.
Neurosci Lett. 2012 Jan 6;506(1):84-8. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.054 Epub 2011 Oct 28. PMID: 22056483.
- [112]** Thomas R. Kosten, MD, Baylor College of Medicine
A Pilot Study of Candesartan as a Treatment for Cocaine Dependence
National Institute on Drug Abuse
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938664>
- [113]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Acamprosate 333 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231124.htm>
- [114]** Kyle M. Kampman, Charles Dackis, Helen M Pettinati, Kevin G. Lynch, Thorne Sparkman, Charles P. O'Brien.
A double-blind, placebo-controlled pilot trial of acamprosate for the treatment of cocaine dependence
Addictive Behaviors Volume 36, Issue 3, March 2011, Pages 217-221
- [115]** Shemesh-Darvish L, Shinar D, Hallak H, Gross A, Rosenstock M.
TV-1380 attenuates cocaine-induced changes in cardiodynamic parameters in monkeys and reduces the formation of cocaethylene.
Drug Alcohol Depend. 2018 Jul 1;188:295-303.
doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.033. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29807217.
- [116]** Cohen-Barak O, Wildeman J, van de Wetering J, Hettinga J, Schuilenga-Hut P, Gross A, Clark S, Bassan M, Gilgun-Sherki Y, Mendzelevski B, Spiegelstein O.
Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of TV-1380, a novel mutated butyrylcholinesterase treatment for cocaine addiction, after single and multiple intramuscular injections in healthy subjects.
J Clin Pharmacol. 2015 May;55(5):573-83.
doi: 10.1002/jcph.450. Epub 2015 Jan 12. PMID:25524052;PMCID:PMC4402032.

- [117]** Yossi Gilgun-Sherki, Rom E. Eliaz, David J. McCann, Pippa S. Loupe, Eli Eyal, Kathleen Blatt, Orit Cohen-Barak, Hussein Hallak, Nora Chiang, Shwe Gyaw.
Placebo-controlled evaluation of a bioengineered, cocaine-metabolizing fusion protein, TV-1380 (AlbuBChE), in the treatment of cocaine dependence
Drug and Alcohol Dependence Volume 166, 1 September 2016, Pages 13-20
- [118]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Aripiprazole 15 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0259046.htm>
- [119]** M. Brunetti, L. Di Tizio, S. Dezi, G. Pozzi, P. Grandinetti, G. Martinotti
Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review
European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 1346-1354
- [120]** Stoops WW, Lile JA, Lofwall MR, Rush CR.
The safety, tolerability, and subject-rated effects of acute intranasal cocaine administration during aripiprazole maintenance.
Am J Drug Alcohol Abuse 2007; 33: 769-776.
- [121]** Lile JA, Stoops WW, Hays LR, Rush CR.
The safety, tolerability, and subject-rated effects of acute intranasal cocaine administration during aripiprazole maintenance II: increased aripiprazole dose and maintenance period.
Am J Drug Alcohol Abuse 2008; 34: 721-729.
- [122]** Lile JA, Stoops WW, Glaser PE, Hays LR, Rush CR.
Discriminative stimulus, subject-rated and cardiovascular effects of cocaine alone and in combination with aripiprazole in humans.
J Psychopharmacol 2011; 25: 1469-1479.
- [123]** Meini M, Moncini M, Cecconi D, Cellesi V, Biasci L, Simoni G, Ameglio M, Pellegrini M, Forgione RN, Rucci P.
Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: Evidence from a pilot study.
Curr Pharm Des 2011; 17: 1376-1383.
- [124]** Haney M, Rubin E, Foltin RW.
Aripiprazole maintenance increases smoked cocaine self-administration in humans.
Psychopharmacology (Berl) 2011;216: 379-387
- [125]** Sabioni, Pamela; Carolina Ramos, Anna; Carlos F. Galduroz.
The Effectiveness of Treatments for Cocaine Dependence in Schizophrenic Patients: A Systematic Review
Current Neuropharmacology, Volume 11, Number 5, 2013, pp. 484-490(7)
- [126]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Baclofène Zentiva 10 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232890.htm>
- [127]** Shoaib, M., Swanner, L. S., Beyer, C. E., Goldberg, S. R., & Schindler, C.W.
The GABAB agonist baclofen modifies cocaine self-administration in rats.
Behavioural Pharmacology, 9(3), 195–206.

- [128]** David CS Roberts, Monique M Andrews & Gary J Vickers
Baclofen Attenuates the Reinforcing Effects of Cocaine in Rats
Neuropsychopharmacology volume 15, pages417–423(1996)
- [129]** Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W.
Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use.
J Clin Psychiatry. 2003 Dec;64(12):1440-8. doi: 10.4088/jcp.v64n1207. PMID: 14728105.
- [130]** Kahn R, Biswas K, Childress AR, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L, Montoya I, Collins J, McSherry F, Li SH, Chiang N, Alathari H, Watson D, Liberto J, Beresford T, Stock C, Wallace C, Gruber V, Elkashef A.
Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals.
Drug Alcohol Depend. 2009 Jul 1;103(1-2):59-64. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.03.011
- [131]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Avlocardyl 40 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214484.htm>
- [132]** Michael E. Saladin & Kevin M. Gray & Aimee L. McRae-Clark & Steven D. LaRowe & Sharon D. Yeatts & Nathaniel L. Baker & Karen J. Hartwell & Kathleen T. Brady.
A double blind, placebo-controlled study of the effects of post retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans
Psychopharmacology (2013) 226:721–737
- [133]** Michelle L. Jobes, Efrat Aharonovich, David H. Epstein, Karran A. Phillips, David Reamer, Micheline Anderson, and Kenzie L. Preston.
Effects of Prereactivation Propranolol on Cocaine Craving Elicited by Imagery Script/Cue Sets in Opioid-dependent Polydrug Users: A Randomized Study
J Addict Med. 2015 Dec; 9(6): 491–498.
- [134]** Robinson MJ, Franklin KB.
Reconsolidation of a morphine place preference: impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam.
Behav Brain Res. 2010; 213(2):201–207. [PubMed: 20457186]
- [135]** Kyle M. Kampman, Joseph R. Volpicelli, Frank Mulvaney, Arthur I. Alterman, James Cornish, Peter Gariti, Avital Cnaan, Sabrina Poole, Eric Muller, Thalia Acosta, Douglas Luce, Charles O'Brien.
Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity.
Drug and Alcohol Dependence 63 (2001) 69–78
- [136]** Lange R, Cigarria R, Flores E et coll.
Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade.
Ann Inter Med 1990;113:993
- [137]** Mélanie Gilbert
L'utilisation des bêta-bloquants chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde relié à la prise de cocaïne.
Pharmactuel Vol. 36 No 3 Mai-Juin-Juillet 2003

- [138]** Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence.
Biol Psychiatry. 2005 Jul 15;58(2):158-64.
- [139]** Thomas R. Kosten, Marc Rosen, Julian Bond, Michael Settles, John St. Clair Roberts, John Shields, Lindsay Jack, Barbara Fox.
Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity
Vaccine 20 (2002) 1196–1204
- [140]** Thomas R. Kostena, Coreen B. Domingoa, Daryl Shorter, Frank Orsona, Charles Green, Eugene Somozac, Rachelle Sekerka, Frances R. Levind, John J. Mariani, Maxine Stitzer, D. Andrew Tompkins, John Rotrosenf, Vatsal Thakkar, Benjamin Smoakf, Kyle Kampmang.
Vaccine for cocaine dependence: A randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial.
Drug and Alcohol Dependence Volume 140, 1 July 2014, Pages 42-47.
- [141]** Jean Joris
La lidocaine par voie intraveineuse
Département d'Anesthésie - Réanimation, Université de Liège, CHU de Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique
- [142]** WenLin Sun and George V. Rebec
Lidocaine Inactivation of Ventral Subiculum Attenuates Cocaine-Seeking Behavior in Rat
Journal of Neuroscience 12 November 2003, 23 (32) 10258-10264;
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-32-10258.2003s>
- [143]** University of Texas Southwestern Medical Center
Lidocaine Infusion as a Treatment for Cocaine Relapse and Craving (LIDO)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01929343?cond=lidocaine+and+cocaine&draw=2&rank=1>
- [144]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Gabapentine 100mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm>
- [145]** Raby WN, Coomaraswamy S.
Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community clinic sample.
The Journal of Clinical Psychiatry. 2004 Jan;65(1):84-86.
DOI: 10.4088/jcp.v65n0114.
- [146]** Adam Bisaga, Efrat Aharonovich, Fatima Garawi, Frances R. Levin, Eric Rubin, Wilfrid N. Raby, Edward V. Nunes.
A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence
Drug and Alcohol Dependence Volume 81, Issue 3, 28 February 2006, Pages 267-274
- [147]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Levetiracetam 500mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288242.htm>
- [148]** Yale University
Efficacy of Levetiracetam in Cocaine-Abusing Methadone Maintained Patients (Keppra-DB)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00577005?cond=levetiracetam+and+cocaine&draw=2&rank=1>

- [149]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Risperdal 2mg/ml
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232307.htm>
- [150]** Tsuang, John W. MD; Eckman, Thad PhD; Marder, Stephen MD; Tucker, Doug MD
 Can Risperidone Reduce Cocaine Use in Substance Abusing Schizophrenic Patients ?
 Journal of Clinical Psychopharmacology: December 2002 - Volume 22 - Issue 6 - p 629-630
- [151]** Loebel T, Angarita GA, Pachas GN, et al.
 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. The Journal of Clinical Psychiatry. 2008 Mar;69(3):480-486.
 DOI: 10.4088/jcp.v69n0321.
- [152]** Taro Kishi, Yuki Matsuda, Nakao Iwata and Christoph U. Correll.
 Antipsychotics for Cocaine or Psychostimulant Dependence: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials.
 The Journal of Clinical Psychiatry, Vol 74, No 12.
- [153]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Esperal 500 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214859.htm>
- [154]** Gaval-Cruz M, Weinschenker D.
 Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse.
 Mol Interv. 2009;9(4):175-187. doi:10.1124/mi.9.4.6
- [155]** Richard S. Schottenfeld, Marek C. Chawarski, Joseph F. Cubells, Tony P. George, Jaakko Lappalainen, Thomas R. Kosten.
 Randomized clinical trial of disulfiram for cocaine dependence or abuse during buprenorphine treatment
 Drug and Alcohol Dependence Volume 136, 1 March 2014, Pages 36-42
- [156]** Elinore FMcCance-Katz, Thomas R. Kosten, Peter Jatlow.
 Disulfiram effects on acute cocaine administration
 Drug and Alcohol Dependence Volume 52, Issue 1, 1 September 1998, Pages 27-39
- [157]** Jennifer R. Bakera, Peter Jatlow, Elinore F. McCance-Katz.
 Disulfiram effects on responses to intravenous cocaine administration
 Drug and Alcohol Dependence Volume 87, Issues 2–3, 16 March 2007, Pages 202-209
- [158]** Elinore F. McCance-Katz, Thomas R. Kosten, Peter Jatlow.
 Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: Initial results
 Biological Psychiatry Volume 43, Issue 7, 1 April 1998, Pages 540-543
- [159]** Leong, Kah-Chung, Zhou, Luyi, Ghee, Shannon M., See, Ronald E., Reichel, Carmela M.
 Oxytocin decreases cocaine taking, cocaine seeking, and locomotor activity in female rats.
 Experimental and Clinical Psychopharmacology, Vol 24(1), Feb 2016, 55-64
- [160]** New York State Psychiatric Institute
 Investigation of Intranasal Oxytocin on Relapse Risk in Cocaine-dependent Patients.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255357?cond=oxytocin+and+cocaine&phase=12&draw=2&rank=1>

- [161]** Medical University of South Carolina
Effect of Oxytocin on Stress Response in Cocaine-dependent Individuals
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963091?cond=oxytocin+and+cocaine&phase=12&draw=2&rank=2>
- [162]** Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Use of Intranasal Oxytocin During Detoxification of Crack Cocaine
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306354?cond=oxytocin+and+cocaine&phase=12&draw=2&rank=3>
- [163]** D Fletcher
La kétamine
Encyclopédie medico-chirurgicale 36-305-B-30
<https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/ketamine-2.pdf>
- [164]** Elias Dakwar, Frances Levin, Richard W. Foltin, Edward V. Nunes, and Carl L. Hart
The Effects of Subanesthetic Ketamine Infusions on Motivation to Quit and Cue-Induced Craving in Cocaine Dependent Research Volunteers
Biological Psychiatry Volume 76, Issue 1, 1 July 2014, Pages 40-46
- [165]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Zophren 4mg/5mL
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229643.htm>
- [166]** Colin Davidson, Cindy Lazarus, Tong H. Lee, Everett H. Ellinwood.
Ondansetron, given during the acute cocaine withdrawal, attenuates oral cocaine self-administration
European Journal of Pharmacology Volume 503, Issues 1–3, 25 October 2004, Pages 99-102
- [167]** Davidson, C., Lee, T., Xiong, Z. et al.
Ondansetron Given in the Acute Withdrawal from a Repeated Cocaine Sensitization Dosing Regimen Reverses the Expression of Sensitization and Inhibits Self-administration. *Neuropsychopharmacol* 27, 542–553 (2002).
[https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1016/S0893-133X\(02\)00336-6](https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1016/S0893-133X(02)00336-6)
- [168]** Bankole A. Johnson, John D. Roache, Nassima Ait-Daoud, Martin A. Javors, Joseph M. Harrison, Ahmed Elkashef, Jurij Mojsiak, Shou-Hua Li, Daniel A. Bloche.
A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine dependence
Drug and Alcohol Dependence Volume 84, Issue 3, 1 October 2006, Pages 256-263
- [169]** University of Pennsylvania
Trial Of NS2359 For The Treatment of Cocaine Dependence
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798627?cond=NS-2359+and+cocaine&draw=2&rank=2>
- [170]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Gabitril 5 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242889.htm>
- [171]** Elise M. Weerts, Wolfgang Froestl, Roland R. Griffiths.
Effects of GABAergic modulators on food and cocaine self-administration in baboons
Drug and Alcohol Dependence Volume 80, Issue 3, 12 December 2005, Pages 369-376

[172] Theresa Winhusen, Eugene Somoza, Domenic A. Ciraulo, Judy M. Harrer, R. Jeffrey Goldsmith, John Grabowski, Florence S. Coleman, Gordon Mindrum, Roberta Kahn, Sabuhi Osman, Juris Mezinskis, Shou-Hua Li, Daniel Lewis, Paul Horn, Margaret A. Montgomery, Ahmed Elkashef.

A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence
Drug and Alcohol Dependence Volume 91, Issues 2–3, 1 December 2007, Pages 141-148

[173] Theresa M. Winhusen Eugene C. Somoza, Judy M. Harrer, Juris P. Mezinskis, Margaret A. Montgomery, R. Jeffrey Goldsmith, Florence S. Coleman, Daniel A. Bloch, Deborah B. Leiderman, Bonita M. Singal, Paul Berger, Ahmed Elkashef.

A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments

Volume100, Issues1 Special Issue: Clinical Rapid Efficacy Screening Trials (CREST) March 2005
Pages 68-77

[174] Gerardo Gonzalez, Kevin Sevarino, Mehmet Sofuoglu, Jim Poling, Alison Oliveto, Kishor Gonsai, Tony P. George, Thomas R. Kosten.

Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study

Volume98, Issue11 November 2003 Pages 1625-1632

[175] Mehmet Sofuoglu, James Poling, Ellen Mitchell, Thomas R. Kosten.

Tiagabine affects the subjective responses to cocaine in humans

Pharmacology Biochemistry and Behavior Volume 82, Issue 3, November 2005, Pages 569-573

[177] Schroeder, J., Alisha Epps, S., Grice, T. et al.

The Selective Dopamine β -Hydroxylase Inhibitor Nopicastat Attenuates Multiple Aspects of Cocaine-Seeking Behavior. Neuropsychopharmacol 38, 1032–1038 (2013). <https://doi-org-s.docadis.ups-tlse.fr/10.1038/npp.2012.267>

[178] Richard De La Garza, Marcy J. Bubara, Crystal L. Carbone, F. Gerard Moeller, Thomas F. Newton, Noelle C. Anastasio, Tod A. Harper, David L. Ware, Michael A. Fuller, Gaylyn J. Holstein, Jason B. Jayroe, Stephen I. Bandak, Kirsten Z. Reiman, Ann C. Neale, Lesley B. Pickford, Kathryn A. Cunningham.

Evaluation of the dopamine β -hydroxylase (D β H) inhibitor nopicastat in participants who meet criteria for cocaine use disorder

Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Volume 59, 3 June 2015, Pages 40-48.

[179] National Institute on Drug Abuse

A Multi-Center Trial of Nopicastat for Cocaine Dependence

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01704196?cond=nopicastat&draw=2&rank=2>

[180] Azmi F. Nasser, Paul J. Fudala, Bo Zheng, Yongzhen Liu & Christian Heidbreder.

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of RBP-8000 in Cocaine Abusers:

Pharmacokinetic Profile of RBP-8000 and Cocaine and Effects of RBP-8000 on Cocaine-Induced Physiological Effects

Journal of Addictive Diseases Volume 33, 2014 - Issue 4

- [181]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Deprenyl 5 mg
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0209724.htm>
- [182]** Thomas F. Newton, Ari Kalechstein, Mace Beckson, George Bartzokis, T. Peter Bridge, Walter Linga.
 Effects of selegiline pretreatment on response to experimental cocaine administration
 Psychiatry Research Volume 87, Issues 2–3, 11 October 1999, Pages 101-106.
- [183]** Ahmed Elkashef, Paul J. Fudala, Liza Gorgon, Shou-Hua Li, Roberta Kahn, Nora Chiang, Frank Vocci, Joseph Collins, Karen Jones, Kathy Boardman, Mike Sather.
 Double-blind, placebo-controlled trial of selegiline transdermal system (STS) for the treatment of cocaine dependence
 Drug and Alcohol Dependence 85 (2006) 191–197
- [184]** Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A.
 Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo.
 Neuropharmacology. 1998 Jul;37(7):953-5. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00078-1. PMID: 9776391.
- [185]** Colin Harvey-Lewis, Zhaoxia Li, Guy A. Higgins, Paul J. Fletcher.
 The 5-HT_{2C} receptor agonist lorcaserin reduces cocaine self-administration, reinstatement of cocaine-seeking and cocaine induced locomotor activity
 Neuropharmacology Volume 101, February 2016, Pages 237-245
- [186]** National Institute on Drug Abuse (NIDA)
 Lorcaserin in the Treatment of Cocaine Use Disorder
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03007394?cond=lorcaserin+and+cocaine&phase=1&draw=2&rank=1>
- [187]** Résumé des Caractéristiques du Produit : Piracetam Teva 20% solution buvable
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0238756.htm>
- [188]** Kalaiselvi Sivalingam and Thangavel Samikkannu
 Neuroprotective Effect of Piracetam against Cocaine-Induced Neuro Epigenetic Modification of DNA Methylation in Astrocytes
 Brain Sci. 2020, 10, 611 7 of 15 Brain Sci. 2020, 10, x F
- [189]** Kyle Kampmana, Maria Dorota Majewsk, Karen Tourian, Charles Dackis, James Cornish, Sabrina Poole, Charles O'Brien.
 A pilot trial of piracetam and ginkgo biloba for the treatment of cocaine dependence
 Addictive Behaviors 28 (2003) 437 – 448
- [190]** Serge Schneider, François Meys
 Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005–2010
 Forensic Science International Volume 212, Issues 1–3, 10 October 2011, Pages 242-246
- [191]** National Institute on Drug Abuse (NIDA)
 Cocaethylene as a Treatment for Cocaine Dependence – 1
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00124696?cond=cocaethylene+and+cocaine&draw=2&rank=1>

- [192]** Paul W. Czoty, Jennifer L. Martelle, F. Ivy Carroll, Michael A. Nader.
Lower reinforcing strength of the phenyltropane cocaine analogs RTI-336 and RTI-177 compared to cocaine in nonhuman primates
Pharmacology Biochemistry and Behavior Volume 96, Issue 3, September 2010, Pages 274-278
- [193]** Carroll FI, Howard JL, Howell LL, Fox BS, Kuhar MJ. Development of the dopamine transporter selective RTI-336 as a pharmacotherapy for cocaine abuse.
AAPS J. 2006 Mar 24;8(1):E196-203.
doi: 10.1208/aapsj080124. PMID: 16584128; PMCID:PMC2751440.
- [194]** Carroll FI, Kosten TR, Buda JJ, Wang L, Walters BB. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single, Escalating Oral Doses of RTI-336.
Front Pharmacol. 2018 Jul 10;9:712.
doi: 10.3389/fphar.2018.00712. PMID: 30042675; PMCID: PMC6048956.
- [195]** Fiche vidal : Pioglitazone
<https://www.vidal.fr/substances/21855/pioglitazone/>
- [196]** Tony Jung
The exploration of pioglitazone's potential as a pharmacotherapy option for drug addiction
UWOMJ 87:S1 | Summer 2018
- [197]** Schmitz JM, Green CE, Hasan KM, Vincent J, Suchting R, Weaver MF, Moeller FG, Narayana PA, Cunningham KA, Dineley KT, Lane SD.
PPAR-gamma agonist pioglitazone modifies craving intensity and brain white matter integrity in patients with primary cocaine use disorder: a double-blind randomized controlled pilot trial.
Addiction. 2017 Oct;112(10):1861-1868.
doi: 10.1111/add.13868. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28498501; PMCID: PMC5593771.
- [198]** M. Rocío A. Carrer, José Manuel Trigo, Peter Wirsching, Amanda J. Roberts, Kim D. Janda.
Evaluation of the anticocaine monoclonal antibody GNC92H2 as an immunotherapy for cocaine overdose
Pharmacology Biochemistry and Behavior Volume 81, Issue 4, August 2005, Pages 709-714
- [199]** Vicky Ping Chen, Yang Gao, Liyi Geng, Mike Steele, Nathan Jenks, Kah-Whye Peng, and Stephen Brimijoin.
Systemic Safety of a Recombinant AAV8 Vector for Human Cocaine Hydrolase Gene Therapy: A Good Laboratory Practice Preclinical Study in Mice
Human Gene Therapy Vol. 31, No. 1-2
- [200]** Aston-Jones, G., Smith, R.J., Moorman, D.E. & Richardson, K.A. (2009)
Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction.
Neuropharmacology, 56(Suppl. 1), 112– 121.
- [201]** Stephanie L. Borgland, Sharif A. Taha, Federica Sarti, Howard L. Fields and Antonello Bonci.
Orexin A in the VTA Is Critical for the Induction of Synaptic Plasticity and Behavioral Sensitization to Cocaine
Neuron 49, 589–601, February 16, 2006 ©2006 Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.neuron.2006.01.016

[202] Hutcheson, Daniel M.; Quarta, Davide; Halbout, Briac; Rigal, Aurélie; Valerio, Enzo; Heidbreder, Christian

Orexin-1 receptor antagonist SB-334867 reduces the acquisition and expression of cocaine-conditioned reinforcement and the expression of amphetamine-conditioned reward

Behavioural Pharmacology: April 2011 - Volume 22 - Issue 2 - p 173-181 doi:

10.1097/FBP.0b013e328343d761

[203] Fiche Vidal : Acide clavulanique

https://www.vidal.fr/substances/4375/acide_clavulanique/

[204] Kim R, Sepulveda-Orengo MT, Healey KL, Williams EA, Reissner KJ. Regulation of glutamate transporter 1 (GLT-1) gene expression by cocaine self-administration and withdrawal.

Neuropharmacology. 2018 Jan;128:1-10. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.019. Epub 2017 Sep 14.

PMID: 28919080; PMCID: PMC5714670.

[205] Bechard AR, Hamor PU, Wu L, Schwendt M, Knackstedt LA.

The effects of clavulanic acid and amoxicillin on cue-primed reinstatement of cocaine seeking.

Behav Neurosci. 2019 Apr;133(2):247-254.

doi: 10.1037/bne0000297. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30714803; PMCID: PMC6508097.

[206] Jae Kim, Joel John, Dianne Langford, Ellen Walker, Sara Ward, Scott M Rawls.

Clavulanic acid enhances glutamate transporter subtype I (GLT-1) expression and decreases reinforcing efficacy of cocaine in mice

Amino Acids 2016 Mar;48(3):689-696.

doi: 10.1007/s00726-015-2117-8. Epub 2015 Nov 5.

[207] Inserm, 2012, XII-586 médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances.

<http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2071>

[208] NIDA: How does cocaine produces its effects

<https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/how-does-cocaine-produce-its-effects>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pourcentage de produit de coupage dans les saisies de poudre de Cocaïne.

<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/>

Figure 2 : Feuilles d'Erythroxylum Coca après récolte

Figure 3 : Cristaux de crack

Figure 4 : Les routes de la Cocaïne

<https://doi.org/10.4000/espacepolitique.691>

Figure 5 : Structure chimique de la cocaïne

Figure 6 : Schéma simplifié des connexions multidirectionnelles entre les principales structures cérébrales du circuit hédonique

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/expcol_2012_psychotropes_12ch.pdf?sequence=30

Figure 7 : Mécanisme dopaminergique de la dopamine

National Institute Of Drug Abuse : How cocaine produce its effects.

<https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/how-does-cocaine-produce-its-effects>

Figure 8 : Processus régulant le remodelage de la chromatine

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2015/04/medsci20153104p439/F1.html

Figure 9 : Tableau récapitulatif des molécules faisant ou ayant fait l'objet d'essais clinique ou préclinique dans le traitement de la cocaïnodépendance.

Figure 10 : Mécanisme d'action du NAC au niveau synaptique

RESUME : A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement ayant une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. La cocaïne est devenue ces dernières années la deuxième substance psychoactive la plus consommée en France. De nombreuses molécules sont aujourd'hui testées afin de développer un médicament efficace pour traiter cette dépendance.

Cette thèse résume les connaissances scientifiques et épidémiologiques concernant la dépendance à la cocaïne, les différentes molécules testées pour son traitement ainsi que leur stade de recherche.

STATUS OF TREATMENT FOR COCAINE ADDICTION

ABSTRACT: At present, there is no treatment for cocaine addiction. Cocaine has become in recent years the second most consumed psychoactive substance in France.

Many molecules are currently being tested in order to develop an effective drug to treat this addiction.

This thesis summarizes the scientific and epidemiological knowledge concerning cocaine, its addiction, the different molecules tested and their research stage.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Addiction, Cocaïne, essais cliniques.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraichers

Auteur : Clément PAREL

Directeur de thèse: ROUSSIN Anne