

Cocaïnomanie et traitement de sevrage: "nouvelles avancées thérapeutiques"

Aude Munos

▶ **To cite this version:**

Aude Munos. Cocaïnomanie et traitement de sevrage: "nouvelles avancées thérapeutiques". Sciences pharmaceutiques. 2007. hal-01732252

HAL Id: hal-01732252
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732252

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/PH/N/2007/83D

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2007

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

FACULTE DE PHARMACIE

COCAÏNOMANIE ET TRAITEMENT DE SEVRAGE "NOUVELLES AVANCEES THERAPEUTIQUES"

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2007

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aude Munos**
née le 10 novembre 1982 à Eaubonne (95)

Membres du Jury

Président :	M. Gérald Catau	Maître de Conférences	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Gabriel Trocklé	Maître de Conférences	Faculté de Pharmacie de Nancy
	Mme Valérie Gibaja	Pharmacien	CEIP de Nancy

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 076992 1

PPN 120 866 854
BIB 190583

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2007

FACULTE DE PHARMACIE

COCAÏNOMANIE ET TRAITEMENT DE SEVRAGE "NOUVELLES AVANCEES THERAPEUTIQUES"

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2007

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aude Munos**
née le 10 novembre 1982 à Eaubonne (95)

Membres du Jury

Président :	M. Gérald Catau	Maître de Conférences	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Gabriel Trocklé	Maître de Conférences	Faculté de Pharmacie de Nancy
	Mme Valérie Gibaja	Pharmacien	CEIP de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS
Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU
Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsable de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH: Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Roger BONALY
Maurice HOFFMAN
Gérard SIEST

PROFESSEURS HONORAIRES
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER ..... Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON ..... Pharmacologie
Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU ..... Biochimie clinique
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS ..... Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ..... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique
Claude VIGNERON ..... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT ..... Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX ..... Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Gérald CATAU ..... Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN ..... Chimie générale et minérale
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB ..... Parasitologie, organisation animale
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Bernard DANGIEN ..... Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique

Françoise HINZELIN ..... Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique
Frédéric JORAND ..... Santé et environnement
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Stéphanie MARCHAND ..... Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI ..... Hématologie biologique
Patrick MENU ..... Physiologie
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Dominique NOTTER ..... Biologie cellulaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN ..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

ASSISTANTS

Annie PAVIS ..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur
Jean-Michel THEODORE ..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Đ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Đ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Đe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A feu Mademoiselle le Professeur Anne-Marie Batt,

Vous m'avez fait l'honneur de me guider dans mes premières recherches en acceptant la direction et présidence de cette thèse. Vous m'avez toujours accueillie avec gentillesse et dévouement.
Malheureusement, vous n'êtes plus là pour juger ce travail qui vous aurait certainement beaucoup plu. Puissiez-vous trouver en celui-ci le témoignage de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Gabriel Trocklé, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour avoir accepté la direction de cette thèse et pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Je vous prie de trouver en celui-ci, le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Gérald Catau, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour la qualité de vos cours que je trouve aujourd'hui très utiles dans la pratique quotidienne de mon exercice officinal.
Merci également d'avoir accepté d'être le président du jury qui jugera ce travail.

A Madame Valérie Gibaja, pharmacien au Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) de Nancy,

Vous m'honorez de votre présence. Votre connaissance du sujet et du terrain permettra de poser un regard critique sur mon travail. Vous avez accepté avec enthousiasme, sachez que cela me fait également très plaisir.

REMERCIEMENTS

A mes parents, aucun mot n'est assez fort pour vous témoigner mon amour et ma reconnaissance pour tous vos encouragements et votre soutien, je vous dédie cette thèse en estime de votre amour sans limite.

A tous mes frère et sœurs, Marie-Hélène, Xavier-Noël et la petite Bérengère, avec tout mon amour.

A ma petite nièce, la mignonne Clémence, ta naissance à la fin de mes études fut une joie. Je te souhaite une parfaite santé.

A Guillaume, pour son aide précieuse.

A ma grand-mère paternelle, que Dieu te garde à nous.

A la mémoire de mes autres grands-parents.

A ma famille et mes amis.

A toute l'équipe de la pharmacie BURCKEL-WASELS de Maizières-lès-Metz (57), pour son accueil et la transmission de son savoir au milieu de mes études.

A Madame Colin (Pharmacie Colin à Nancy) et toute son équipe, Audrey, Jessica, Laetitia, Lucile et Manuela, pour m'avoir accueillie si chaleureusement lors de mon stage de 6° année. Travailler avec vous toutes fut un réel plaisir.

A la sympathique et compétente équipe de la pharmacie du Centre Commercial Mesnil Roux de Barentin (76) qui m'offre l'opportunité de vivre quotidiennement une expérience enrichissante sur le plan professionnel.

TABLE DES MATIERES

BIBLIOTHEQUE

LISTE DES FIGURES 3
LISTE DES TABLEAUX 4
LISTE DES ABREVIATIONS 5
I INTRODUCTION 9
1.1 Historique 9
1.2 Problématique 10
2 LA COCAÏNOMANIE : GENERALITES 12
2.1 Définitions 12
2.1.1 Drogue [1] 12
2.1.2 Stupéfiant [2] [3] 12
2.1.3 Compulsion et impulsion [3] 12
2.1.4 Intoxication [3] 13
2.1.5 Dépendance et tolérance [3] [4] 13
2.1.6 Toxicomanie [3] 14
2.1.7 Cocaïnomanie [3] 14
2.2 La cocaïne 14
2.2.1 Les formes existantes [5] [6] [7] [8] [9] [10] 14
2.2.2 Les modes d'administration [5] [6] [8] [11] [12] [13] 17
2.3 Trafic 19
2.3.1 International [14] [15] [16] 20
2.3.2 En France [17] 21
3 EPIDEMIOLOGIE : LA COCAÏNOMANIE EN FRANCE 22
3.1 Organisation des études 22
3.1.1 L'OFDT [20] 22
3.1.2 Le dispositif TREND [21] 22
3.2 Définitions 25
3.2.1 Incidence, Prévalence [3] 25
3.2.2 Propres à l'OFDT [22] 25
3.3 Etat des lieux en 2007 [21] [22] 26
3.3.1 Sources 26
3.3.2 Accès à la cocaïne et au crack 26
3.3.3 Perception de la cocaïne et du crack 26
3.3.4 Les consommateurs 27

3.3.5 Modes d'usage de la cocaïne et du crack 28
3.3.6 Les consommations associées 29
3.3.7 Morbidité et mortalité 29
4 PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE 32
4.1 Structure chimique [5] 32
4.2 Pharmacocinétique [26] 32
4.2.1 Absorption 32
4.2.2 Distribution 33
4.2.3 Demi-vie biologique 33
4.2.4 Métabolisme 33
4.2.5 Elimination 34
4.3 Pharmacodynamie : Mécanisme d'Action 34
4.3.1 Le système de la récompense [27] 34
4.3.2 Actions de la cocaïne 35
4.4 Toxicologie 41
4.4.1 Morbidité 41
4.4.2 Mortalité 48
5 TRAITEMENT DE SEVRAGE, AVANCEES THERAPEUTIQUES 50
5.1 Demandes de traitement [9] [14] [42] [43] 50
5.2 Stratégies thérapeutiques actuelles [44] 50
5.2.1 Les traitements non médicamenteux actuels 51
5.2.2 Les traitements médicamenteux actuels [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] 53
5.3 Nouvelles avancées 55
5.3.1 Généralités [5] [18] [55] [56] 55
5.3.2 Médicaments existants : Vers de nouvelles indications thérapeutiques ? 59
5.3.3 Les médicaments de demain : molécules à l'étude 75
5.4 Approche non médicamenteuse 90
5.4.1 Opération de neurochirurgie [161] 90
6 DISCUSSION 91
7 CONCLUSION 93
8 BIBLIOGRAPHIE 94

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Feuilles de coca et poudre de cocaïne _____ 16

Figure 2 : Cristaux de crack _____ 17

Figure 3 : Un coquero (homme Andin chiquant des feuilles de coca) _____ 18

Figure 4 : Structure chimique développée de la cocaïne [25] _____ 32

Figure 5 : Le système de la récompense cérébrale [28] _____ 35

Figure 6 : Mécanisme d'action de la cocaïne [32] _____ 37

BIBLIOTHEQUE

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Molécules commercialisées et nouvelles indications thérapeutiques _____ 87

Tableau II : Molécules commercialisées et nouvelles indications thérapeutiques (suite) __ 88

Tableau III : Molécules à l'étude, les stratégies thérapeutiques de demain_____ 89

LISTE DES ABREVIATIONS

BIBLIOTHEQUE

ACTH	:	Adrenocorticotrophic Hormon
AC	:	Anticorps
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS	:	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	:	α-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
CAARUD	:	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogue
CEIP	:	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CM	:	Contingency Management
CNRS	:	Centre National de Recherche scientifique
CPK	:	Créatine-PhosphoKinase
CRA	:	Community Reinforcement Approach

CRE	:	cAMP Response Element
CREB	:	cAMP Response Element Binding Protein
CREST	:	Clinical Research Efficacy Screening Trials
CRH	:	Corticotropin Releasing Hormon
CSST	:	Centre de Soins Spécialisé pour les Toxicomanes
DA	:	Dopamine
DHEA	:	Déhydroépiandrostérone
DOM	:	Départements d'Outre-Mer
DSM-IV	:	Quatrième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
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
Ml	:	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
PES	:	Programme d'Echanges de Seringues
PRELUD	:	Première Ligne Usagers de Drogues
R	:	Récepteur

SINTES	:	Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances
SNC	:	Système Nerveux Central
TDAH	:	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
µg	:	Microgramme
UNDCP	:	United Nations Drug Control Program
VHC	:	Virus de l'Hépatite C
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humain

BIBLIOTHEQUE

I INTRODUCTION

1.1 Historique

La cocaïne est un alcaloïde naturel extrait des feuilles de deux espèces d'arbustes appartenant à la famille des Erythroxylacées, *Erythroxylon coca* Lam., Linacées et *Erythroxylon novogranatense* Lam. ; Linacées. Ces deux arbustes sont aussi appelés cocaïers ou plus communément coca. Ceux-ci sont originaires de la Cordillère des Andes. La cocaïne a été isolée pour la première fois de la feuille de coca en 1859 par le chimiste Allemand Albert Niemann.

Des preuves archéologiques font remonter l'usage de la coca à 3000 ans avant JC. De nombreux signes indiquent que les Incas vénéraient la coca qui jouait un rôle fondamental dans les cérémonies religieuses. La plante était cultivée pour la production des feuilles qui étaient mâchées afin de lutter contre la faim et la fatigue. Elle faisait office de plante médicinale, de drogue stimulante, d'objet rituel et de taxe d'imposition.

L'emploi de la coca fut signalé par les conquérants Espagnols dès le début du XVIème siècle. Le clergé Espagnol condamna l'utilisation de cette plante, jugée démoniaque et nocive. Cela suggère clairement que ses facultés psychotropiques étaient déjà connues ! Toutefois, cette condamnation fut très vite levée à la demande des militaires qui se rendirent rapidement compte que les Incas travaillaient plus en mangeant moins sous l'emprise de la coca. La plante divine était ainsi devenue profane.

En Europe, du XVIème au XIXème siècle, l'usage de la coca resta très limité. Mais, très vite, la pharmacie populaire s'empara de la cocaïne et on la recommanda, en décoction, en onguent, etc... Contre les maux de dents, les troubles digestifs, la neurasthénie, les problèmes du larynx et de la gorge. Aux Etats-Unis on la préconisa même pour vaincre la timidité en société. En 1871, un pharmacien Corse nommé Angelo Mariani déposa un brevet d'un vin aux extraits de coca : le vin Mariani. En 1886, un autre pharmacien Américain de Géorgie, Pemberton, s'inspira du vin Mariani pour déposer le brevet d'un vin qui deviendra le fameux Coca-Cola.

A la fin du XIXème siècle, le monde médical s'empara de la cocaïne. Freud testa la drogue sur lui-même et en recommanda l'usage dans de multiples domaines, notamment psychiatriques. Cependant, il arrêta bien vite ses investigations car les résultats s'avérèrent catastrophiques.

Même si la science et le monde médical s'inquiétèrent assez vite des effets secondaires de la cocaïne, le grand public ne manqua pas de découvrir ses vertus particulières de stimulant et d'euphorie.
C'est ainsi que des relations entre l'usage de la cocaïne et des comportements antisociaux furent mises en évidence, en Europe et aux Etats-Unis. La campagne anti-cocaïne s'organisa donc dès le début des années 1900. Une loi, publiée en 1906 et intitulée "Pure Food Act" aux Etats-Unis, mit fin à la légalité de la cocaïne et ouvrit le chemin au trafic.
Dès le début des années 1960, l'augmentation de la consommation de drogue devint préoccupante et plusieurs conventions eurent lieu sous l'égide de l'ONU (Organisation des Nations Unies) afin de la combattre. La convention unique sur les stupéfiants de 1961 porte principalement sur la coca, l'opium, le cannabis et leurs dérivés. La cocaïne fut progressivement interdite dans la plupart des pays.
D'ailleurs, la loi du 31 décembre 1970, en France, interdit et pénalise l'usage de toute substance classée comme stupéfiant. C'est donc à partir de cette date que la consommation de cocaïne, en France, commença à devenir inquiétante.

1.2 Problématique

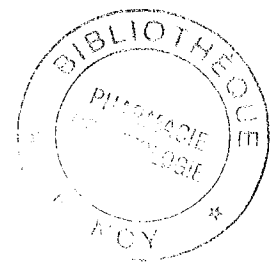
La cocaïne se trouve en tête de file des produits stimulants illicites consommés. La commercialisation d'un dérivé très toxique, le crack, donne un nouveau souffle à son trafic.
L'usage récréatif et social de la cocaïne n'a cessé d'augmenter dans les pays européens ces dix dernières années. Parallèlement à ce type d'usage, l'usage fréquent, régulier, excessif et abusif, touche des catégories socioculturelles de plus en plus larges et diversifiées.
A la différence des opiacés pour lesquels il existe des traitements substitutifs, on ne dispose pas actuellement de traitement efficace de l'abus de cocaïne. Pourtant des études cliniques sont en cours. L'objectif de ce travail est de présenter l'action de la cocaïne sur l'organisme humain, telle que nous la connaissons à l'heure actuelle ; de réaliser une revue de la bibliographie existante sur les principales molécules à l'étude dans le traitement de la dépendance, et enfin, de présenter les principaux axes de recherche qui se dégagent dans cette indication.

Ainsi, la première partie intitulée "La cocaïnomanie : Généralités " s'attachera succinctement à exposer quelques données connues sur la cocaïne.

La deuxième partie, nommée "Epidémiologie : La cocaïnomanie en France" présentera l'ampleur de l'expérimentation de la cocaïne et de la cocaïnomanie.

La troisième partie, "Pharmacologie de la cocaïne" dévoilera le mécanisme d'action de la cocaïne, certes assez complexe, mais qu'il est pourtant nécessaire d'envisager pour mieux comprendre la suite de ce travail.

Enfin, la dernière partie permettra de faire un état des lieux des différentes voies de recherche quant à la découverte d'un traitement efficace dans le sevrage de la dépendance.



2 LA COCAÏNOMANIE : GENERALITES

Dans un premier temps, nous allons définir des notions qui se révèleront importantes dans cet exposé. Ensuite, nous étudierons quelques données concernant la cocaïne.

2.1 Définitions

2.1.1 Drogue [1]

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 même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée à un 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.

2.1.2 Stupéfiant [2] [3]

Il n'existe pas de définition juridique conceptuelle d'un stupéfiant : est considérée comme stupéfiant toute substance, naturelle ou synthétique, inscrite sur la liste des stupéfiants (classifications internationale et nationale). Cependant, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) décrit un produit stupéfiant comme "une substance dont les effets psychoactifs peuvent entraîner des effets de tolérance et de dépendance". A cette catégorie appartiennent l'opium, la morphine, la cocaïne, le chanvre indien, les analgésiques centraux à action morphinique, etc. L'achat, la détention, la vente et la prescription de ces substances sont sévèrement réglementés.

2.1.3 Compulsion et impulsion [3]

La compulsion est le besoin irrésistible ressenti par certains névropathes d'accomplir des actions, des rites déterminés, pour échapper à la crainte angoissante de ce qui pourrait arriver, s'ils ne les accomplissaient pas.

L'impulsion est un trouble de la volonté que l'on observe dans certaines affections mentales. Ces malades, bien que conscients de leurs actes, sont entraînés de façon irrésistible à

accomplir certaines actions qui s'imposent à leur volonté. L'impulsion est accompagnée d'une sensation d'angoisse particulière qui disparaît dès qu'elle est satisfaite.

2.1.4 Intoxication [3]

Une intoxication est une maladie provoquée par l'action de poisons sur l'organisme.

2.1.5 Dépendance et tolérance [3] [4]

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. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits.
Cette définition prend en compte la notion de dépendance psychique (appelée autrefois accoutumance toxicomaniaque et assuétude), de dépendance physique et de tolérance:

- La dépendance psychique est un état mental caractérisé par une impulsion qui requiert l'usage périodique ou continu d'une drogue dans le but de créer un plaisir ou d'annuler une tension.
- La dépendance physique correspond à une exigence de l'organisme nécessitant, pour conserver son équilibre, l'apport régulier d'une substance chimique exogène. Cette dépendance se manifeste à travers les symptômes physiques lors du sevrage et par la tolérance.
- La tolérance est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci, et qui entraîne la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir les mêmes effets. 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.

On sait aujourd'hui que la cocaïne est une drogue donnant lieu à une dépendance psychique majeure et à une dépendance physique faible.

2.1.6 Toxicomanie [3]

Selon l'OMS, la toxicomanie est un état d'intoxication chronique ou périodique engendré par la consommation répétée de drogue. Ses caractéristiques sont notamment :

-un invincible désir ou un besoin de continuer à consommer de la drogue et de se la procurer par tous les moyens ;

-une tendance à augmenter les doses ;

-une dépendance psychique et/ou physique à l'égard de ses effets ;

-des effets nuisibles à l'individu et à la société.

2.1.7 Cocaïnomanie [3]

Habitude morbide de la cocaïne, le besoin de cette substance s'étant transformé en une impulsion d'autant plus impérieuse que l'intoxication est plus forte.

2.2 La cocaïne

2.2.1 Les formes existantes [5] [6] [7] [8] [9] [10]

Aucune autre substance ne se consomme de tant de façons différentes : on la sniffe, on la fume, on l'injecte, on l'avale, ou encore on l'applique sur les gencives ou les organes génitaux. Parmi les 17 espèces d'érythroxylons qui produisent l'alcaloïde cocaïne, seules deux ont des concentrations suffisantes pour en justifier la culture de masse et l'extraction de la cocaïne : *Erythroxylon coca* Lam., Linacées et *Erythroxylon novogranatense* Lam., Linacées. Les feuilles de ces deux cocaïers peuvent ensuite être transformées en quatre dérivés différents contenant tous le même alcaloïde actif : la cocaïne. Les différentes formes d'administration de la cocaïne sont les suivantes :

<u>Les feuilles de coca</u>

Seule la feuille de coca contient des alcaloïdes. Celle-ci est caractéristique : deux nervures longitudinales se situent de part et d'autre de la nervure médiane et délimitent une surface elliptique, appelée area. La feuille est de couleur vert émeraude sur sa face extérieure mais plus pâle et grisâtre en dessous. Traditionnellement, les feuilles de coca séchées sont chiquées

en mélange avec de la chaux ce qui atténue leur goût amer. De plus, cette addition facilite la solubilisation de la cocaïne et augmente de dix fois sa concentration plasmatique d'où une augmentation de l'effet stimulant.

La pâte de coca

C'est une mixture contenant entre 40 et 85 % de sulfate de cocaïne. Elle ressemble à un mastic de couleur crème à brun clair. C'est un produit intermédiaire qui est obtenu, lors de la transformation de la feuille de coca en poudre de cocaïne. Cette pâte peut contenir des résidus toxiques de produits chimiques qui ont servi à sa préparation, comme par exemple le kérosène. Bien que la majorité de la pâte soit transformée en poudre, elle peut être fumée. Beaucoup moins chère, elle n'est que très rarement importée dans les pays occidentaux. Son usage induit des effets psychostimulants analogues à ceux décrits avec la poudre de cocaïne.

La poudre de cocaïne ou chlorhydrate de cocaïne

La poudre, ou chlorhydrate de cocaïne, s'obtient en plusieurs étapes à partir des feuilles de coca. La teneur finale en cocaïne du produit ainsi obtenu est d'environ 40 %.
Cette poudre blanche, floconneuse, de saveur amère, laisse sur la langue une impression particulière, semblable à une sorte d'anesthésie locale. Avant sa distribution, le chlorhydrate de cocaïne est le plus souvent coupé. Différents produits peuvent alors entrer dans sa composition comme, dans le meilleur des cas, le lactose, la lidocaïne, ou la caféine. Il n'est malheureusement pas rare que ces "diluants" soient eux même remplacés par des "excipients" beaucoup plus nocifs tels que le plâtre, le ciment, voire de la strychnine ou encore d'autres drogues. Le chlorhydrate de cocaïne est soluble dans l'eau et peut donc être injecté ; il est également sniffé, inhalé ou ingéré. Il est difficilement fumé car il se décompose à la chaleur. C'est la forme la plus commune de cocaïne qui est surtout importée aux Etats-Unis mais aussi en Europe.
En France, en 2004, le prix moyen du gramme de cocaïne dans l'espace urbain se négocie entre 50 et 90 euros.



Figure 1 : Feuilles de coca et poudre de cocaïne

La freebase et le crack

Une nouvelle forme de consommation de la cocaïne a fait son apparition aux Etats-Unis, au cours des années soixante-dix : l'inhalation de cocaïne-base libérée de son sel ou freebase. La freebase est plus pure que la poudre de cocaïne car elle contient entre 80 et 100 % de cocaïne et est donc considérée comme plus "saine" par les toxicomanes. De diffusion d'abord limitée en raison du coût et des dangers du procédé de fabrication (l'éther s'enflammait souvent), ce mode de consommation a connu une expansion très rapide dès 1985, année à laquelle fut découvert un moyen moins dangereux et moins coûteux de préparer la cocaïne-base. Ce fut la naissance du "crack" qui est la drogue la plus commune illustrant cette formulation.
Le crack se présente sous forme de cristaux blanchâtres, parfois agglomérés entre eux. Son nom vient du bruit particulier que font les cristaux en se consumant. Pour préparer le crack, le chlorhydrate de cocaïne est écrasé et mis dans une cuillère à soupe ou dans le fond d'une canette, puis, les deux procédés suivants sont envisageables.

La technique à l'ammoniaque : le chlorhydrate de cocaïne est solubilisé dans de l'ammoniaque, puis la solution est chauffée quelques secondes transformant ainsi la cocaïne en une base solide. Après refroidissement, le surplus d'ammoniaque est éliminé avec un papier absorbant.

La technique au bicarbonate de sodium : le bicarbonate de sodium est mélangé à la poudre de cocaïne pour trituration. La préparation est ensuite solubilisée dans l'eau, puis le mélange est

disséqué à la chaleur ce qui permet d'obtenir la forme solide, le surplus de liquide étant toujours éliminé à l'aide d'un papier absorbant.

Avec ces deux techniques, on obtient un caillou qui est ensuite rincé avec de l'eau, séché puis cassé en petits morceaux prêts à être fumés. Le crack est fumé avec du tabac et/ou du cannabis, beaucoup plus rarement injecté (après solubilisation dans du jus de citron). Le crack se fume au moyen d'un tuyau de métal recouvert d'aluminium ou dans une pipe de fabrication artisanale.
En 2004, en France, le prix du crack oscille entre 6 et 8 euros la dose.



Figure 2 : Cristaux de crack

2.2.2 Les modes d'administration [5] [6] [8] [11] [12] [13]

La voie orale

Cette pratique a surtout lieu dans les pays producteurs. Les feuilles de coca sont chiquées, le jus est absorbé lentement à travers la muqueuse des joues et de l'estomac. Cette voie d'administration est la moins "efficace" et ce, pour deux raisons : tout d'abord la cocaïne est métabolisée par le foie, ce qui va réduire la concentration en produit actif dans le sang et d'autre part, la cocaïne provoque une vasoconstriction des capillaires au niveau de la bouche et de l'estomac, ce qui va diminuer la surface d'absorption. Par cette voie, il faut 30 minutes pour que la cocaïne atteigne la circulation sanguine et 60 minutes pour en ressentir les effets pour une durée moyenne d'environ une heure.
Une étude clinique a été menée par les chercheurs de l'IBBA (Institut Bolivien de Biologie d'Altitude), du CNRS (Centre National de Recherche Scientifique) et de l'IRD (Institut de Recherche et de Développement) (Sauvain [11]) pour tenter de savoir si la mastication

traditionnelle des feuilles de coca relève d'une simple habitude culturelle des peuples Andins ou bien si cette mastication induit des effets physiologiques.

Les analyses de prélèvements sanguins des consommateurs réguliers révèlent que la mastication conduit à une ingestion d'une quantité de cocaïne non négligeable et susceptible d'être active dans l'organisme. Cette quantité est cependant bien inférieure à celle absorbée dans le cas d'une consommation illicite de cocaïne (crack, injection notamment).

L'étude clinique menée auprès d'une quarantaine de paysans Bolivien de la région de l'Altiplano, les uns consommateurs de coca, les autres non, a montré que si la mastication des feuilles ne contribue pas à augmenter leurs capacités physiques, en revanche, elle permet de soutenir un effort plus prolongé et stimule le système respiratoire. Cet effet sur l'endurance a été observé uniquement chez des usagers réguliers de feuilles de coca et non chez des consommateurs occasionnels.

Ces résultats laissent transparaître les bénéfices physiologiques tirés de la mastication des feuilles de coca qui contribuent à l'adaptation de la vie en altitude permettant d'endurer des conditions de travail rendues particulièrement difficiles à ces hauteurs.



Figure 3 : Un coquero (homme Andin chiquant des feuilles de coca)

La voie nasale

C'est la voie d'administration majeure de la poudre de chlorhydrate de cocaïne. La poudre est séparée en lignes ou rails aspirés ou "sniffés" à l'aide d'une paille. Il est important de souligner que les pailles utilisées peuvent être vectrices des virus de l'hépatite A, B et C. Comme pour la voie orale, la cocaïne provoque une vasoconstriction des capillaires de la muqueuse nasale, ce qui limite son absorption. Puis, la cocaïne est en partie éliminée lors de son passage dans le foie : une petite partie seulement atteint le cerveau. L'absorption est dose-

dépendante : les grosses doses sont plus absorbées que les petites. Le passage dans le sang s'effectue en 3 à 5 minutes et l'effet maximal est obtenu au bout de 20 minutes. La durée d'action du produit par cette voie est d'environ une heure. Il est à noter qu'une dose type est de 30 à 100 mg environ quand elle est prisée.

La voie parentérale

Avant l'injection dans les veines du bras le plus souvent, les toxicomanes dissolvent le chlorhydrate de cocaïne dans de l'eau. Le passage dans le sang est immédiat et l'effet maximal atteint en 10 minutes pour, cette fois, une durée d'environ 15 à 30 minutes. Ce type d'administration est largement reconnu comme vecteur des virus du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) ou du VHC (Virus de l'Hépatite C) et cela dû aux échanges de seringues entre toxicomanes. La dose type est de 10 à 25 mg par cette voie. Pour ce qui est de l'injection par voie IM (intramusculaire), celle ci est peu utilisée car associée à un risque de nécrose locale par vasoconstriction, tandis que l'administration par voie sous cutanée demeure exceptionnelle.

La voie pulmonaire

Cette voie combine la vitesse d'absorption de la voie IV (intraveineuse) et la facilité de la voie orale. L'effet maximal est obtenu au bout de 2 minutes seulement et, persiste pendant 30 minutes.
Lors d'une inhalation de crack, la cocaïne arrive aux poumons, passe immédiatement dans la circulation artérielle et atteint directement le cerveau. Les concentrations plasmatiques sont instantanément très élevées, les effets sur le cerveau sont très rapides (en quelques secondes) et d'une violence extrême mais d'une durée plus limitée.

La voie transmuqueuse

Il arrive que certains consommateurs appliquent directement la poudre sur une muqueuse : buccale, vaginale ou rectale.

2.3 Trafic

La production, le trafic et la consommation illicites de cocaïne, auparavant considérés comme concernant principalement les Etats-Unis, revêtent de plus en plus une dimension mondiale surtout depuis les années 1990. Le trafic de cocaïne génère des milliards de dollars chaque

année. Les organisations criminelles utilisent ces profits pour acquérir du pouvoir et pour financer d'autres groupes de malfaiteurs, des terroristes et des insurrections, surtout en Amérique du Sud.

2.3.1 International [14] [15] [16]

Les pays producteurs et exportateurs

La production des feuilles de cocaïer nécessaire à l'élaboration de la cocaïne se limite à trois pays d'Amérique latine : le Pérou, la Colombie et la Bolivie même si quelques plantations peuvent exister ailleurs (Brésil, Guyane, Venezuela). Le premier producteur mondial de feuilles de cocaïer reste la Colombie suivie du Pérou et de la Bolivie. Selon les estimations, les superficies mondiales couvertes par les plantations illicites de cocaïers sont actuellement de l'ordre de 114 000 hectares, produisant plus de 300 000 tonnes de feuilles de coca annuellement. Il est cependant important de souligner que depuis 1999, la production de cocaïne dans la région Andine a connu une diminution spectaculaire passant de plus de 900 tonnes en 1999 à 640 tonnes en 2004.

Les destinations

Les premiers marchés de la cocaïne sont l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest. Les Etats-Unis restent le plus gros marché du monde. Les principaux pays européens de destination de la cocaïne sont la France, les Pays-bas, la Grande-Bretagne, l'Italie et l'Espagne. La cocaïne arrive en Europe principalement par l'Espagne et les Pays-Bas, le plus souvent après un transit par les Caraïbes. Par ailleurs, certaines régions d'Afrique signalent une augmentation de la consommation et des saisies de cocaïne. En fait, l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants) explique qu'une nouvelle route de la cocaïne est apparue, un triangle entre l'Amérique du Sud, l'Afrique de l'Ouest et l'Europe.

Les saisies

En 2004, 570 tonnes de cocaïne (poudre et crack) ont été saisies au niveau mondial. D'après les rapports de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, ce sont les pays d'Amérique qui ont saisi la plus grosse quantité de cocaïne (87 % des quantités mondiales). Les pays Européens arrivent en deuxième position. Toutefois, le marché européen est devenu, au cours des années 1990, une destination de plus en plus prisée pour la cocaïne comme paraît

le suggérer l'augmentation régulière des saisies. Cette tendance ascendante ne peut être attribuée à la hausse de la production car l'offre mondiale de cocaïne, comme nous l'avons vue, est en baisse. L'afflux de cocaïne en Europe est plutôt la conséquence de la saturation du marché des Etats-Unis qui a poussé les trafiquants à chercher de nouveaux marchés.

2.3.2 En France [17]

Entre 2002 et 2005, le nombre de saisies de cocaïne (poudre et crack) en France a nettement augmenté (de 3,6 tonnes à 5,2 tonnes). Cela semble s'inscrire dans la tendance observée par ailleurs (augmentation de la consommation, baisse continu du prix du gramme et plus grande disponibilité dans certains milieux). En ce qui concerne les interpellations pour trafic de cocaïne, l'année 2005 a constitué une année record puisque l'on a enregistré 2571 trafiquants de cocaïne. Il s'agit du deuxième produit illicite le plus fréquemment saisi en France, derrière le cannabis. En France, trois grands types de réseaux de trafic de cocaïne peuvent être distingués:

- Les réseaux liés au grand banditisme, surtout présents en Ile de France et en Provence Alpes Côte d'Azur.
- Les réseaux de semi-grossistes et de détaillants professionnels, auparavant spécialisés dans le cannabis et l'héroïne. Ils ont ajouté la cocaïne à leur trafic.
- Les petits réseaux de proximité comprenant une dizaine de personnes.

3 EPIDEMIOLOGIE : LA COCAÏNOMANIE EN FRANCE

La dépendance à la cocaïne (poudre, crack) représente un important problème de santé publique à l'échelle planétaire. Le UNDCP (United Nations Drug Control Program) estime que l'usage de cocaïne et de crack affectait 13,4 millions de personnes dans le monde en 2001. Les deux tiers de ces usagers résidant sur le continent Américain contre environ un cinquième en Europe occidentale. L'Asie et l'Océanie semblent relativement épargnées puisque seulement 3 % des usagers vivent sur ces 2 continents. [18]

La cocaïne arrive au deuxième rang des drogues illicites dont l'usage est le plus répandu en Amérique du Nord derrière le cannabis, selon le rapport de l'OICS (Organe International de Contrôle des Stupéfiants) du 1° mars 2006. [19]

Quant à l'Europe et la France, la consommation de cocaïne ne cesse d'augmenter. Cette troisième partie va tenter de nous faire comprendre l'ampleur de l'usage de la cocaïne en France.

3.1 Organisation des études

Les données épidémiologiques françaises sur la cocaïne sont particulièrement étudiées grâce à l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) et au dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Nous allons présenter ces deux organismes avant d'exposer l'épidémiologie.

3.1.1 L'OFDT [20]

L'OFDT est un organisme public mis en place en octobre 1995 et disposant d'une indépendance scientifique chargé du recueil, de l'analyse et de la synthèse des données relatives aux drogues illicites, à l'alcool et au tabac en France.

3.1.2 Le dispositif TREND [21]

Le dispositif TREND vient en complément des grandes sources traditionnelles d'information. Il s'intéresse essentiellement aux groupes de population particulièrement consommateurs de produits psychoactifs (dont la cocaïne).

Le dispositif TREND est principalement structuré autour d'un réseau de coordinations locales dotées d'une stratégie commune de collecte et d'analyse de l'information. Il s'agit en 2005 de Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse. Ces différents sites

mettent en oeuvre les outils d'observation continue. Ce réseau participe aux enquêtes et investigations spécifiques coordonnées par l'OFDT.

Dans les différents sites du dispositif TREND, les deux espaces principaux d'observation sont l'espace urbain et l'espace festif techno. Le premier désigne essentiellement le dispositif des structures de Première Ligne devenues CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogue) en 2006 : boutiques et PES (Programme d'Echanges de Seringues) et les lieux ouverts (rue, squat, etc.). La plupart des personnes rencontrées dans ce cadre sont des usagers problématiques de produits illicites dont les conditions de vie sont fortement marquées par la précarité. L'espace festif techno désigne les lieux où se déroulent des évènements organisés autour de ce courant musical. Il comprend l'espace techno dit alternatif (free parties, rave parties, technivals) mais aussi les clubs, les discothèques ou les soirées privées à l'occasion de leurs soirées "techno".

Au sein de chacun de ces espaces évoluent des populations d'usagers très différentes, allant des personnes les plus précaires fortement marginalisées aux usagers socialement insérés. Depuis quelques années, on observe une porosité croissante entre ces espaces, liée notamment à l'existence d'une population précarisée constituée de jeunes errants qui fréquentent tant les structures de réduction des risques en milieu urbain (structures de Première Ligne ou CAARUD) que les événements festifs techno du courant alternatif. Il est important de rappeler que ce dispositif se concentre sur des groupes de populations spécifiques beaucoup plus consommatrices de produits psychotropes que la population générale d'âge équivalent. Ses constats ne peuvent donc être généralisés à l'ensemble de la population.

Le dispositif TREND s'appuie sur :

- Des outils qualitatifs de recueil continu mis en œuvre par le réseau de coordinations locales.

- Le dispositif SINTES, (Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances), système d'observation orienté vers l'étude de la composition toxicologique des produits illicites. L'ensemble des sites TREND appartient au réseau SINTES.

- Des enquêtes quantitatives récurrentes, notamment PRELUD (Première Ligne Usagers de Drogues), menée auprès des usagers des structures de Première Ligne, devenues

CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) en 2006. Cette enquête fait suite à l'enquête Première Ligne menée entre 2000 et 2003 en métropole et dans certains DOM (Départements d'Outre-Mer).

- Des investigations thématiques qualitatives pour approfondir un sujet (par exemple les usagers errants et les nomades, l'injection…).

- L'utilisation des résultats de systèmes d'information partenaires à savoir :

    - L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), réseau dépendant de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) : description annuelle des usagers de CSST (Centres Spécialisés de Soins pour les Toxicomanes) principalement.

    - Les enquêtes sur les usages de drogue en population générale : le Baromètre santé (INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé)/ OFDT) et l'enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de la Préparation A la Défense) (OFDT).

    - Les données de l'OCRTIS qui portent sur les statistiques d'activité policière et les décès par surdose.

Chaque site fournit:

- Une synthèse des observations de l'année.

- Une base de données qualitatives (notes ethnographiques, compte rendus des groupes focaux…) indexées selon une stratégie commune à tous les sites.

Les informations fournies par chaque site et les données nationales transmises par les systèmes d'information partenaires font l'objet d'une mise en perspective au niveau national à l'origine du rapport TREND.

3.2 Définitions

3.2.1 Incidence, Prévalence [3]

Selon l'OMS, l'incidence est le nombre de cas de maladies ou de malades ou de tout autre évènement tel qu'un accident qui ont commencé pendant une période donnée dans une population.
La prévalence, selon l'OMS, est le nombre de cas de maladies ou de malades ou de tout autre évènement, tel qu'un accident, dans une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

3.2.2 Propres à l'OFDT [22]

Les consommations de substances psychoactives peuvent varier dans leur fréquence.

L'expérimentation est la consommation d'une substance psychoactive au moins une fois dans sa vie.

La consommation occasionnelle ou usage dans l'année est la consommation au moins une fois dans l'année.

L'usage régulier correspond à 10 usages ou plus au cours des 30 derniers jours.

L'usage quotidien est une consommation renouvelée chaque jour.

L'usage récent est une consommation au moins une fois dans les 30 derniers jours.

L'usage répétée correspond à au moins 10 usages dans l'année mais moins de 10 dans le mois.

Ces catégories sont inclusives les unes des autres : les consommateurs quotidiens sont inclus dans la catégorie des consommateurs réguliers, eux-mêmes inclus dans celle des consommateurs dans l'année qui forment une partie des expérimentateurs.

3.3 Etat des lieux en 2007 [21] [22]

3.3.1 Sources

Cet état des lieux sur l'épidémiologie en France concernant les usagers de cocaïne se base sur deux rapports récents de l'OFDT. Le premier est le rapport du dispositif TREND 2007 intitulé "Phénomènes Emergents liés aux Drogues en 2005". Ce dispositif a été décrit ci-dessus. "Drogues et Dépendances, données essentielles" est le deuxième rapport. Il rassemble et fournit des données précises sur la consommation en France de produits illicites (dont la cocaïne), d'alcool et de tabac. Grâce à des études épidémiologiques de grande ampleur, ce document permet de suivre les grandes tendances de consommation. Et par des études plus ciblées, il fournit des données concernant des groupes plus restreints, tels que les grands toxicomanes, qui relèvent de la "Première ligne" ou encore les milieux festifs.

3.3.2 Accès à la cocaïne et au crack

La cocaïne est une drogue dont l'offre et la demande ont considérablement augmenté en France au cours des quatre dernières années. Parallèlement, le prix, lui, n'a cessé de chuter pour atteindre aujourd'hui la valeur d'environ 50 à 90 euros le gramme de poudre.
Ces facteurs, combinés entre eux, ont amplement facilité l'accès à la cocaïne aujourd'hui de sorte qu'en 2005, certains sites du dispositif TREND (Bordeaux, Lille) font même état de vente directe de cocaïne, le plus souvent à côté d'un produit comme le cannabis, dans l'espace public.
Le crack, quant à lui, est consommé quasi exclusivement en région parisienne et dans les DOM hormis la Réunion.

3.3.3 Perception de la cocaïne et du crack

L'Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les produits Psychotropes (EROPP) permet de faire le point sur les perceptions et les opinions de la population française sur les drogues licites ou illicites telle que la cocaïne. Lorsque l'on parle de drogues illicites aux français, ceux-ci citent très majoritairement le cannabis ou ses dérivés (82 % des enquêtés en 2002, 78 % en 1999). La cocaïne arrive au 2e rang, suivie par l'héroïne, puis par l'ecstasy.

Le chlorhydrate de cocaïne garde l'image d'une consommation des milieux "branchés", facile à gérer, associée à un certain niveau de réussite sociale. L'image du crack demeure quant à elle extrêmement négative, attachée au milieu d'usagers qui le consomment. Le free base, en revanche, est perçu par l'usager qui ignore son identité avec le crack, comme un moyen de purifier la cocaïne en même temps qu'il en intensifie les effets.

3.3.4 Les consommateurs

Les milieux concernés

Les milieux sociaux concernés par l'usage de cocaïne sont assez hétérogènes : il est donc difficile de décrire un profil type du consommateur. Cependant, il semble bon de remarquer que la cocaïne n'est dorénavant plus seulement utilisée par des groupes sociaux ayant un fort pouvoir d'achat mais touche également les classes économiques moyennes ou encore des usagers rencontrés en milieu festif.

Prévalence de l'usage de poudre de cocaïne dans la population française

Chez les adultes, cocaïne, amphétamines et héroïne n'ont été expérimentées que par une minorité des Français même si, pour la cocaïne, les expérimentateurs âgés de 12 à 75 ans sont tout de même estimés à 1 million de personnes, dont 250 000 consommateurs dans l'année (en 2002). Cette consommation est donc faible mais en hausse dans la population française car entre 1995 et 2002, l'expérimentation de la cocaïne a doublé. D'ailleurs, parmi les drogues illicites autres que le cannabis, la cocaïne est la substance la plus expérimentée. Bien entendu, l'expérimentation de la cocaïne diminue avec l'âge, elle est quasiment inexistante chez les 45-75 ans mais est très souvent expérimentée parmi les 26-44 ans. L'age de la première consommation de cocaïne, si elle survient, se situe en général entre 16 et 16 ans et demi. La consommation de cocaïne est assez rare chez les jeunes de 17-18 ans. Mais il faut cependant remarquer que ce phénomène n'a cessé de s'amplifier récemment aussi bien pour les filles que pour les garçons. En 2005, parmi les jeunes âgés de 17 ans, l'expérimentation de cocaïne concerne 3 % des garçons et 2 % des filles. Pour les uns comme pour les autres, ce taux a augmenté significativement entre 2003 et 2005.

Ces observations sont à mettre en parallèle avec l'expansion rapide de la drogue au sein du milieu festif techno alternatif. Une enquête, réalisée en 2004/2005, dans ce milieu festif, estime que 65 % des personnes rencontrées ont déjà consommé de la cocaïne poudre.

Profil des usagers réguliers de poudre de cocaïne

Les usagers réguliers de cocaïne concernent une faible fraction de la population, et sont le plus souvent rencontrés au sein des structures d'accueil pour toxicomanes. Cette population est relativement jeune (autour de 30 ans), très fortement masculine (4 hommes pour 1 femme), souvent en grande difficulté sociale. Début 2006, en France, 90 % des usagers fréquentant les structures de soutien aux toxicomanes ont expérimenté la cocaïne ou le crack, 79 % l'on fait plus de 10 fois dans la vie et 39 % de manière récente.

Le crack

En ce qui concerne le crack, celui-ci est beaucoup moins expérimenté que la poudre de cocaïne. Pour comparaison, en 2004, chez les jeunes de 17 ans, l'expérimentation du crack concerne 0,7 % des garçons et 0,4 % des filles tandis que l'expérimentation du chlorhydrate de cocaïne concerne 2,2% des garçons et 0,9% des filles.
Cependant, la consommation de ce produit est en hausse ces dernières années, surtout dans le milieu festif techno alternatif. En effet, une étude réalisée en 2004/2005 montrait que 41 % des personnes rencontrées dans ce milieu avaient déjà utilisé de la cocaïne basée.
Le profil de l'usager de crack vu dans les structures de première ligne est un homme plus âgé que la moyenne des usagers de poudre de cocaïne, très désocialisé et souffrant de pathologies psychiatriques.

3.3.5 Modes d'usage de la cocaïne et du crack

Depuis quelques années, le chlorhydrate de cocaïne reste principalement sniffé (prisé) par les consommateurs, cela toutes tranches d'âge confondues. Vient ensuite l'injection intraveineuse puis très loin derrière, l'inhalation. Toutefois des différences existent selon les tranches d'âge ; ainsi l'injection est plus fréquente chez les plus âgés, le sniff surtout et l'inhalation sont plus marqués chez les 15-34 ans. De plus, il existe une dichotomie entre l'espace urbain où l'injection est fréquente et l'espace festif où le sniff est le mode d'administration unique.
Les modalités d'administration semblent fréquemment uniques : un peu moins de la moitié des personnes consommant de la cocaïne et rencontrées dans l'enquête "Première ligne" déclare ne pratiquer que le sniff, un tiers ne pratique que l'injection, 9 % fument et sniffent et 5 % sniffent et injectent. L'inhalation du crack est le mode d'administration le plus dominant.

3.3.6 Les consommations associées

La consommation de cocaïne s'inscrit fréquemment dans un contexte associant d'autres drogues licites et illicites, principalement l'alcool, le tabac, le cannabis et les opiacés. C'est notamment le cas dans les milieux festifs où la cocaïne est associée également à d'autres stimulants et à des produits hallucinogènes.

Des associations cocaïne/héroïne, mélange que l'on nomme speed-ball, sont en hausse.

En fait, la cocaïne est particulièrement impliquée dans les polyconsommations et les polydépendances, plus spécifiquement en association avec les opiacés.

Une première vague d'intoxications par un mélange cocaïne-atropine (mélange nommé cristalline) s'est produite en France, entre décembre 2004 et avril 2005. Les personnes ayant consommé ce mélange ont présenté des manifestations psychiatriques et neurologiques aiguës. Ce mélange entraîne aussi une accélération du rythme cardiaque, une confusion mentale et des hallucinations, voire un coma avec dépression respiratoire ou avec convulsions.

3.3.7 Morbidité et mortalité

Morbidité

Les méfaits de la cocaïne sur l'organisme humain sont nombreux et ceux-ci seront abordés en détails lorsque nous nous intéresserons à la toxicologie de cette drogue (Cf. 4.4 Toxicologie). Il semble par contre tout a fait approprié de mentionner ici les données épidémiologiques relatives aux cas de contamination virale imputables à la toxicomanie ainsi que celles traitant de l'impact sur l'espérance de vie dues à la consommation de cocaïne.

Chez les toxicomanes, l'injection intraveineuse est à l'origine des principaux dommages sanitaires subis par cette population. Bien qu'il tende à réapparaître, ce mode d'usage a nettement régressé depuis une dizaine d'années et c'est en partie pourquoi la prévalence du virus du sida (VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine) poursuit la baisse entamée au début des années 1990. En 2001 et en 2003, le taux de séropositivité au VIH déclaré des personnes fréquentant les structures de première ligne de soutien aux toxicomanes se situe respectivement à 14 et 11 % alors que dans la première moitié des années 1990, différentes enquêtes rapportaient des taux de séropositivité autour de 30 %. Ce reflux de l'épidémie de l'infection au VIH chez les usagers de drogues est en lien avec la politique de réduction des

risques menée depuis plus de dix ans : accès facilité aux seringues stériles, développement de structures d'accueil et diffusion des traitements de substitution (opiacés), sans doute à l'origine de la diminution des pratiques d'injection.

On observe, en revanche, la persistance d'une forte propagation du VHC (Virus de l'Hépatite C). Elle est liée à un pouvoir contaminant important du virus VHC lors de l'injection et à sa résistance au milieu extérieur. Le partage des seringues mais aussi du matériel de préparation (cuillères, coton, eau de rinçage) constitue des occasions de transmission du virus. Le partage des pailles lors du sniff est un facteur possible mais non démontré de contamination. L'ignorance fréquente par les patients de leur séropositivité favorise aussi la transmission du virus.

Il n'existe pas de données fiables récentes permettant d'établir la situation des usagers de drogues par rapport à l'hépatite B. Différentes enquêtes au sein de populations restreintes montrent, entre 1997 et 2001, de faibles taux de vaccination des usagers de drogues contre l'hépatite B. Il est important de rappeler que dans 15 à 20 % des cas, l'hépatite B évolue vers une hépatite chronique menant le plus souvent à la cirrhose ou au cancer du foie.

Mortalité [21] [22] [23] [24]

La consommation de cocaïne et surtout de crack peut être à l'origine de décès par surdose. Il s'agit de surdosages "stricto sensu" et d'accidents divers directement et immédiatement liés aux conditions d'administration des drogues. Le nombre de décès de toxicomanes (toutes drogues confondues) a fortement décru depuis le milieu des années 1990 : le nombre annuel de décès par surdose constaté par la police est passé de plus de 500 au milieu des années 1990 à moins de 100 ces dernières années. Cependant, la fin des années 1990 a vu accroître le nombre de décès par surdose attribués à la cocaïne : seulement 2 décès en 1994 contre 14 décès en 2004, mais ce chiffre a été divisé par 2 en 2005. Les décès par surdose causés par l'héroïne (qui demeure la principale cause de décès par surdose parmi les drogues) sont en diminution ces derniers temps. Ces chiffres correspondent aux décès portés à la connaissance des services de police et gendarmerie. Les limites de ces données tiennent au fait que les décès ne font pas systématiquement l'objet d'une autopsie et que la présence de la substance mise en cause n'est donc toujours pas confirmée par des analyses biologiques. Par ailleurs, des cas de décès par surdose peuvent ne pas être signalés aux services de police.

D'après l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants), le nombre de surdoses mortelles pourrait être sous estimé de 10 à 20%.

Des causes de décès, autre que le surdosage, mais dues à l'usage de cocaïne existent aussi. Cependant, on dispose de peu de données sur la question. La consommation de cocaïne peut être à l'origine de décès dus à des lésions traumatiques (endocardites, accidents vasculaires cérébraux, manifestations psychiatriques), des empoisonnements, du sida et de l'hépatite C.

En général, il semble que ces autres causes de mortalité soient en légère diminution.

4 PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE

4.1 Structure chimique [5]

D'après le chimiste Lossen la formule brute de cet alcaloïde est : C17 H21 NO4.

La formule développée de la cocaïne est : benzoyloxy-3beta tropane carboxylate-2beta de méthyle.

La cocaïne est aussi dénommée ester méthylique de la benzoylecgonine.

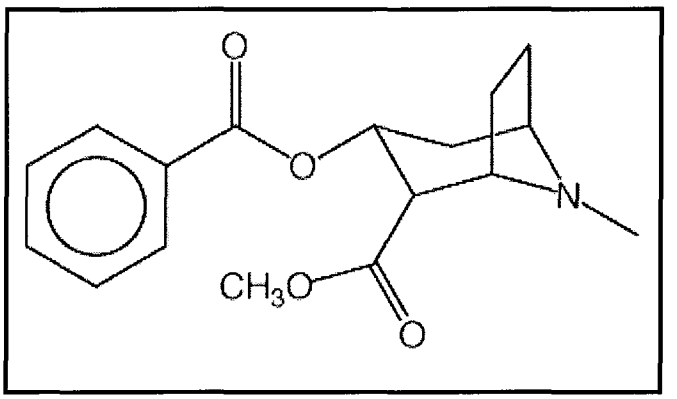


Figure 4 : Structure chimique développée de la cocaïne [25]

4.2 Pharmacocinétique [26]

4.2.1 Absorption

La cocaïne est absorbée quel que soit le site d'application mais la quantité dépend de la voie d'entrée.

Par voie orale, la cocaïne apparaît au niveau sanguin au bout de 30 minutes et le pic est obtenu en 50 à 90 minutes.

Par voie nasale, les effets cliniques débutent 3 minutes après la prise et se prolongent pendant 30 à 60 minutes, le pic plasmatique étant obtenu en 15 minutes environ.

La cocaïne est absorbée pour des quantités variant de 60 à 80% après prise orale ou intranasale.

Par inhalation, l'absorption est variable, de 20 à 60%, du fait de la vasoconstriction secondaire. La base libre ne subit pas de dégradation lors du premier passage hépatique et les concentrations plasmatiques sont immédiatement élevées (1 à 2 µg/ml). Les effets sur le cerveau sont très rapides de 8 à 12 secondes, très violents ("flash") et très courts de 5 à 10 minutes.

Par voie IV, les taux sanguins les plus élevés sont obtenus en quelques minutes.

4.2.2 Distribution

La cocaïne diffuse dans tous les tissus de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique.

A doses importantes et répétées, elle est probablement accumulée dans le système nerveux central et dans le tissu adipeux, du fait de sa liposolubilité.

Le volume de distribution, selon les estimations de différents auteurs ; varierait de 1 à 3 l/kg.

La cocaïne traverse la barrière placentaire par simple diffusion et s'accumule dans le foetus après utilisations répétées.

4.2.3 Demi-vie biologique

La demi-vie biologique de la cocaïne dans l'organisme dépend de la voie d'entrée, de la dose et des sujets : elle est de l'ordre d'une heure.

4.2.4 Métabolisme

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

Le métabolisme est variable en fonction de la concentration plasmatique.

Les principaux métabolites, la benzoylecgonine, l'ecgonine et l'ecgonine méthyl-ester sont inactifs. La norcocaïne est un métabolite actif qui peut être produite après une intoxication aiguë.

En présence d'alcool, il y a formation d'un autre métabolite actif, le cocaéthylène, plus toxique que la cocaïne car le cocaéthylène a un fort pouvoir addictif et possède une demi-vie plus longue que la cocaïne. Les concentrations de cocaïne sont plus élevées avec l'alcool et les effets psychologiques plus importants, ce qui conduit le sujet à consommer à la fois plus d'alcool et de cocaïne.

Chez la femme enceinte, les hommes âgés, les patients atteints de troubles hépatiques et en cas de déficience congénitale en cholinestérases, le métabolisme de la cocaïne est ralenti.

4.2.5 Elimination

Un à neuf pourcent de la cocaïne absorbée est éliminée par voie urinaire sous forme inchangée, un pH urinaire faible favorisant cette élimination. Les métabolites, eux (ecgonine, ecgonineméthyl ester, et benzoylecgonine) sont retrouvés en proportions variables selon la voie d'entrée empruntée. 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 : Mécanisme d'Action

4.3.1 Le système de la récompense [27]

Pour la survie d'une espèce, il importe que les fonctions vitales comme se nourrir, réagir à l'agression et se reproduire soient maintenues. De ce fait, il existe dans le cerveau des circuits dont le rôle est de récompenser ces fonctions vitales par une sensation agréable ou de plaisir. Les parties du cerveau concernées par cela sont **l'aire tegmentale ventrale**, le **noyau accumbens** et le **cortex préfrontal**. Ce système s'étend le long de la voie mésolimbique. Ces parties constituent le système de la récompense. D'autres centres tels que le septum et l'amygdale font partie de ce circuit mais leur importance est moindre. Ce circuit est relié à l'hypothalamus et l'informe d'une récompense. Les neurones dopaminergiques originaires de l'aire tegmentale ventrale et leurs projections au noyau accumbens et au cortex préfrontal constituent le système dopaminergique mésocorticolimbique, qui est le système neuronal qui semble le plus affecté par la cocaïne.

Lorsqu'un évènement plaisant arrive, il s'accompagne d'une large augmentation des taux de DA (dopamine) relarguée dans le noyau accumbens par les neurones originaires de l'aire tegmentale ventrale. Cependant, la sérotonine, les endorphines et le GABA (Acide Gamma Amino Butyrique) interviennent également dans le renforcement de ces évènements plaisants.

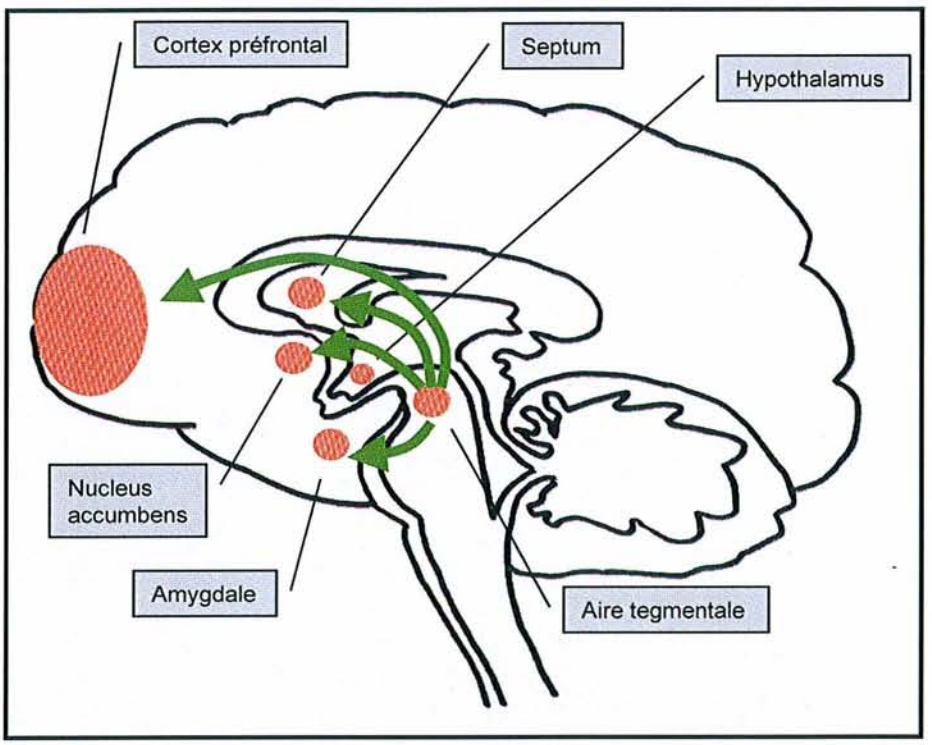


Figure 5 : Le système de la récompense cérébrale [28]

4.3.2 Actions de la cocaïne

Actions sur la DA [12] [13] [29] [30] [31]

La DA est un neurotransmetteur retrouvé au niveau du SNC (Système Nerveux Central) et en périphérie. Au niveau du SNC, les neurones à DA sont principalement rassemblés 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.

Les drogues comme la cocaïne modifient le niveau de libération de DA dans le système de la récompense et dans la substance noire.

La DA joue un rôle capital dans la régulation de la motivation, de la conscience, du sentiment de bien-être, du plaisir, du jugement, mais elle contribue aussi à l'équilibre des mouvements corporels.

Quand le processus est 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

adjacent, ce qui envoie un signal à ce neurone postsynaptique. Puis la DA est recapturée par un transporteur présynaptique pour être dégradée dans le neurone présynaptique en monoamines.

La cocaïne est capable d'interférer avec ce processus normal de communication. En effet, la cocaïne bloque la recapture de la DA. Elle se fixe sur le transporteur de la DA, sur un site distinct de la DA, et celle-ci n'est pas internalisée. En se liant au transporteur de la DA, la cocaïne inhibe à la fois la liaison et le transport de la DA et du sodium dans le cytoplasme du neurone présynaptique. Le blocage de ce transporteur engendre donc une accumulation de DA dans la synapse et augmente sa neurotransmission. Cette augmentation de la neurotransmission de DA est directement liée à l'euphorie déclenchée par la prise de la drogue.

La DA demeure donc dans l'espace intersynaptique et stimule sans arrêt la cellule postsynaptique : cela explique le prolongement des effets de la cocaïne dans l'organisme.

Ainsi, l'augmentation de DA extracellulaire est associée aux effets renforçants de la cocaïne. Une substance est dite renforçante si elle a tendance à provoquer la répétition de comportement de consommation. Il est possible d'interpréter cette consommation comme agréable et produisant un certain plaisir. Les sujets qui ont la plus forte augmentation en DA sont ceux qui expérimentent les effets de la cocaïne de la façon la plus intense. Les études montrent aussi que les effets renforçants semblent être associés non seulement à l'amplitude mais aussi à la rapidité de la hausse en DA.

Des études menées sur des animaux ont aussi dévoilé que l'administration **répétée** de cocaïne induit une déplétion en DA. Lorsque la consommation se chronicise, le neurone présynaptique ne synthétise plus suffisamment de DA alors que la population des récepteurs postsynaptiques se trouve augmentée (up-regulation), d'où notamment les effets dysphoriques. De même, une étude de Dackis [31] montre une fonction dopaminergique diminuée chez les individus dépendants à la cocaïne.

La déplétion en DA pourrait mener à une interruption de la fonction hédonique chez les personnes dépendantes.

L'usage répété de cocaïne rend aussi les cellules cibles moins répondantes à la DA en modifiant les systèmes de second messagers, en activant les facteurs de transcription nucléaire et en changeant l'expression génique à long terme.

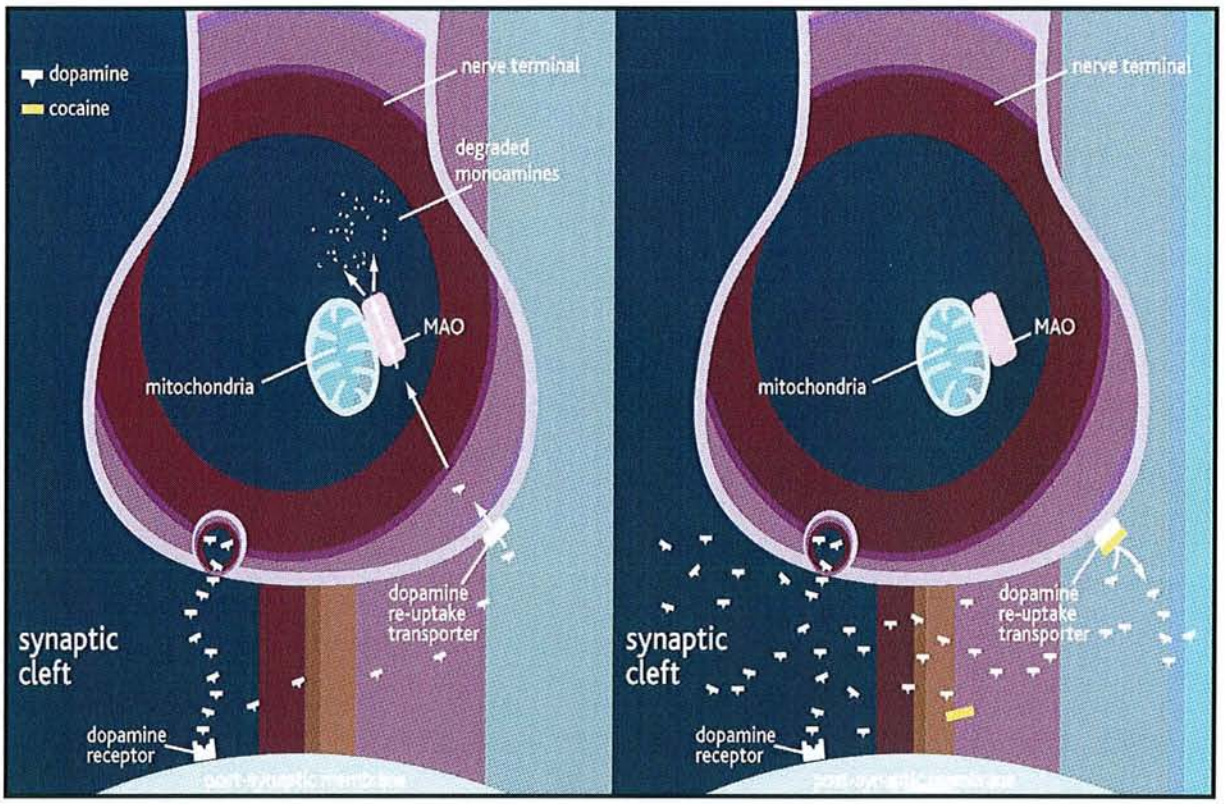


Figure 6 : Mécanisme d'action de la cocaïne [32]

On remarque ainsi que les voies dopaminergiques originaires de l'aire tegmentale ventrale sont impliquées dans les actions renforçantes de la cocaïne. Cependant, cette action sur la DA ne représente pas l'activité globale de la cocaïne. En effet, la cocaïne se lie au transporteur de la NA (noradrénaline) et de la sérotonine, ce qui empêche leur recapture et entraîne l'augmentation de leur concentration dans la fente synaptique. En plus de cet effet direct, la cocaïne produit aussi un certain nombre d'actions indirectes avec d'autres systèmes (opioïdergique, glutamatergique, GABAergique), mais celles-ci sont encore peu connues.

Actions sur la sérotonine [33] [34]

La cocaïne bloque la recapture présynaptique de la sérotonine et a une forte affinité pour le R 5-HT3. (Muller [33]) En effet, le système dopaminergique de la récompense est fortement innervé par des neurones afférents sérotoninergiques au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du nucleus accumbens. Ainsi, la sérotonine régule et module l'efflux de DA dans le système de la récompense. (Walsh [34])

Actions sur le système opioïde endogène [35]

L'activité des neurones du système dopaminergique mésolimbique est modulée par les peptides opioïdes endogènes :

- Dans l'aire tegmentale ventrale, ces neurones du système dopaminergique mésolimbique sont stimulés par un système μ stimulateur (β-endorphine) par l'inhibition d'interneurones contenant du GABA.
- Dans le noyau accumbens, le relargage de DA est supprimé par un système κ inhibiteur (dynorphine).

L'activité de chacun de ces systèmes opioïdes est nécessaire pour le maintien du relargage basal de DA.

L'administration **chronique** de drogues comme la cocaïne augmente les taux de dynorphine dans le cerveau, suggérant que la dynorphine pourrait être libérée afin de maintenir l'homéostasie en s'opposant aux effets renforçants et d'élévation de l'humeur de ces drogues. (Spanagel [35])

Actions sur le système glutamatergique [36]

Les R glutamatergiques sont des R canaux et sont divisés en 4 types : les R AMPA (α-Amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate), les R NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les R du kaïnate et les R du L-AP4 (2-amino-4-phosphonobutyrate). La plupart des R AMPA sont composés de combinaisons variées de sous-unités GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4 et sont perméables aux ions Na+ (sodium) et K+ (potassium) et imperméables aux ions Ca 2+ (calcium). L'administration intermittente **répétée** de cocaïne entraîne des altérations dans les taux des sous-unités des R glutamatergiques (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4) et notamment augmente les taux de GluR1 dans l'aire tegmentale ventrale. Des taux élevés de GluR1 favorisent la formation de R AMPA composés entièrement de cette sous-unité. Ces R deviennent alors perméables aux Ca 2+. Il y a donc augmentation des taux de Ca 2+ dans les

neurones qui s'accompagne d'une hausse transitoire de l'excitabilité et du fonctionnement des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale.
De plus, le Ca 2+ étant impliqué dans de nombreuses cascades intracellulaires et la régulation de l'expression génique, les augmentations induites par la cocaïne des taux de GluR1 dans l'aire tegmentale ventrale pourraient en théorie déclencher des cascades d'évènements moléculaires qui contribuent à la sensibilisation.
Dans une étude menée par Carlezon [36], parmi des rats exposés de manière répétée à la cocaïne, les animaux présentant les plus hauts taux de GluR1 dans l'aire tegmentale ventrale sont ceux présentant des signes comportementaux de sensibilisation à la drogue.

Actions sur le système GABAergique [37] [38]

Le GABA agit comme un neurotransmetteur inhibiteur. L'action de la cocaïne sur le système GABAergique est encore peu connue.
D'après une étude de Kalivas [37], les neurones gabaergiques interagissent avec le circuit de la récompense grâce à leur situation dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens.
Une autre expérience de Kalivas [38] a démontré que l'activation des récepteurs GABA B au niveau mésolimbique inhibe les fonctions de récompense dopaminergiques.

Actions au niveau sodique et calcique [13]

La cocaïne bloque les canaux sodiques membranaires neuronaux, d'où ses effets anesthésiants et l'induction d'un phénomène de kindling (= embrasement cérébral).
En effet, la cocaïne inhibe la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions sodium qui survient lors de la phase de dépolarisation.
De plus, la cocaïne provoque également un relargage calcium dépendant de DA.

Parmi tous les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs décrits, on remarque donc que la DA occupe une place centrale dans la théorie de la récompense. Toutes les substances addictives augmentent la DA extracellulaire et facilitent la neurotransmission dopaminergique.
Cependant, comme nous l'avons vu, la DA n'est pas le seul neurotransmetteur en cause dans les propriétés renforçantes de la cocaïne.

Activités génomiques de la cocaïne [39] [40] [41]

L'addiction aux drogues est une forme de plasticité neuronale, elle survient graduellement et progressivement en réponse à l'exposition répétée à la drogue. La nature durable de ces adaptations suggère que des altérations dans l'expression génique peuvent être impliquées.
En effet, la stimulation des R dopaminergiques D1 et D2 induit la phosphorylation de protéines importantes et des changements dans la régulation des neurones du noyau accumbens.

L'exposition chronique à la cocaïne augmente les taux d'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) et l'activité de la protéine kinase A dans le noyau accumbens. Cela induit la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP Response Element Binding protein). CREB se lie à des sites nommés CRE (cAMP Response Element) présents dans les régions promotrices de certains gènes. La phosphorylation de CREB augmente sa capacité à réguler la transcription génique. L'activation de CREB dans le noyau accumbens réduit les effets récompensants de la cocaïne, ce qui suggère que l'activation soutenue de CREB dans le noyau accumbens pourrait être un mécanisme par lequel la cocaïne produit une tolérance pour ses effets récompensants. (Nestler [39])
Dans une expérience de Barrot [40], les chercheurs manipulent l'activité de CREB dans le noyau accumbens d'une souris en utilisant un transfert du matériel de gène médié par un virus. Dans cette expérience, le virus sert de vecteur permettant de transférer du matériel génétique dans la cellule. Des micro-injections de virus vecteur leur a permis la surexpression du facteur de transcription CREB dans le noyau accumbens de la souris.
Les chercheurs ont ainsi montré que cette manipulation réduisait la récompense à la cocaïne.
Cette expérience suggère un rôle actif de CREB, dans les processus adaptatifs qui suivent l'exposition aux drogues.

Une autre voie de recherches sur le fonctionnement neurobiologique de la cocaïne résulte de la constatation que cette drogue, comme d'ailleurs d'autres psychostimulants, participe à la régulation des IEGs (Immediate-Early genes) neuronaux.
En effet, l'administration aiguë de cocaïne induit l'expression d'un certain nombre de gènes neuronaux : les IEGs tel que c-fos, c-jun et jun-B. Ces gènes sont induits rapidement après une stimulation et codent pour des facteurs de transcription variés. L'induction de c-fos et c-jun peut mener à la formation de complexes homodimériques ou hétérodimériques qui se lient

à des séquences régulatrices de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique). Le facteur de transcription ou complexe AP-1 (Activator Protein 1) regroupe l'ensemble des dimères formées entre les produits de jun et fos.
Les travaux de Hope [41] montrent que l'exposition aiguë à la cocaïne entraîne une hausse transitoire des taux de protéines membres de la famille des fos et jun et par conséquent de l'AP-1 dans le noyau accumbens. En revanche, il a été montré que l'exposition répétée à une drogue désensibilise la capacité d'une prochaine exposition à la drogue à induire ces protéines et mène à l'accumulation d'un complexe AP-1 durable.
Toutefois, le rôle joué par ces modifications dans la pharmacodépendance est difficile à déterminer.

Ainsi, l'induction de la phosphorylation de CREB et des IEGs initient donc des évènements moléculaires qui ont des rôles importants dans l'induction et le maintien des états d'addiction.

Effets recherchés par le cocaïnomane [28]

L'administration de cocaïne ou de crack conduit à une réaction brutale intense et brève de plaisir, d'euphorie, d'exaltation qui s'accompagne de modifications physiologiques avec mydriase, amélioration des capacités intellectuelles et sexuelles, diminution des sensations de fatigue et de faim et intensification des plaisirs avec vigilance. Une sensation de bien-être s'installe ensuite avec une augmentation de la confiance en soi, une diminution de l'anxiété, une diminution des inhibitions sociales, et une facilitation de la communication.

4.4 Toxicologie

4.4.1 Morbidité

Effets induits par la cocaïne sur l'organisme humain [12] [13] [28] [30]

L'augmentation du taux de catécholamines (DA, NA, sérotonine) circulantes entraîne une stimulation excessive des récepteurs α et β adrénergiques. Les effets cliniques de la consommation de cocaïne résultent donc pour l'essentiel d'une intense stimulation du système nerveux sympathique. D'une façon générale, la consommation de cocaïne ou de crack se traduit par une tachycardie, une dilatation pupillaire, une hypertension artérielle, des sueurs avec frissons, des nausées, des vomissements. Ces effets sont variables selon le mode de consommation. Cependant, les effets les plus puissants suivent l'usage de crack ou de cocaïne par voie injectable. Les principaux organes cibles sont : le système nerveux central et

périphérique, l'appareil cardiovasculaire et le système pulmonaire. Enfin, pour quelques individus, l'usage récréationnel évolue vers un modèle d'addiction qui progressivement va dominer tous les aspects de leur vie.

Effets psychiques

Lors d'un usage occasionnel à faible dose, l'usager décrit une sensation d'euphorie et de bien-être, d'empathie, de facilitation relationnelle, d'hypervigilance. Son activité psychique est accrue. Il est sujet à des insomnies et à de l'anorexie. Cette phase d'excitation psychique est dénommée "rush" (= la course) lorsqu'elle se manifeste de façon aiguë. Si les administrations se succèdent sur une période brève, la fin de l'activité du produit se traduit par une anxiété inclinant à utiliser à nouveau la drogue. Cette deuxième phase est appelée phase dépressive ou "crash". Ces deux phases s'expliquent pharmacologiquement comme nous l'avons expliqué auparavant. A court terme, il y a une forte augmentation des taux de DA intrasynaptique, mais, lorsque la consommation se chronicise, le neurone présynaptique ne synthétise plus suffisamment de DA.

A long terme, on observe : une agitation psychomotrice intense, des idées délirantes (sentiment de persécution, illusions sensorielles, hallucinations, amnésie), des attaques de panique, des comportements violents (auto et hétéroagressivité), des hallucinations notamment tactiles et des épisodes de délires d'interprétation revêtant une forme paranoïde. Ces phases alternent avec des phases de dépression majeure.

Effets sur le système nerveux

L'augmentation de la concentration en DA au niveau du système nerveux a plusieurs conséquences selon les localisations :

- Au niveau du système nerveux périphérique : anesthésie locale, paralysie musculaire, abolition des réflexes,
- Au niveau du système limbique : euphorie, confusion, agitation, hallucinations,
- Au niveau cortical : logorrhée, excitation, abolition de la sensation de fatigue,
- Au niveau des centres sous-jacents : tremblements, convulsions tonico-cloniques fréquentes car la cocaïne abaisse le seuil épileptogène,

- Au niveau du centre bulbaire : stimulation puis dépression des centres respiratoire, vasomoteur et du vomissement.

Les céphalées fréquentes chez l'usager de cocaïne peuvent constituer le premier signe d'une hémorragie méningée. De plus, la vasoconstriction cérébrale peut induire un AVC (accident vasculaire cérébral). Enfin, la cocaïne est pyrogène par stimulation directe du centre de la régulation thermique. L'hyperthermie engendrée nommée "fièvre à la cocaïne" est analogue au syndrome malin des neuroleptiques.

Des épilepsies, des dystonies ainsi que des dyskinésies sont fréquemment rencontrées lors de l'intoxication chronique.

Effets cardio-vasculaires

Deux mécanismes physiopathologiques expliquent l'essentiel de la toxicité cardiovasculaire de la cocaïne : une stimulation excessive du système nerveux sympathique due à l'augmentation des catécholamines et un effet anesthésique local. Les propriétés anesthésiantes locales ou stabilisantes de membrane correspondent, comme nous l'avons vu, à un blocage des canaux sodiques et potassiques, qui perturbe la genèse, la forme et la conduction du potentiel d'action et modifie les périodes réfractaires. Ainsi, la cocaïne induit une accélération rapide du rythme cardiaque et de la contractilité du coeur ainsi que des troubles du rythme cardiaque comme tous les anesthésiques locaux (élargissement de l'espace QRS et élévation transitoire du segment ST à l'électrocardiogramme). Les besoins en oxygène du myocarde augmentent donc. La vasoconstriction et l'effet direct sur le coeur que la cocaïne entraîne induisent des crises hypertensives, parfois paroxystiques 15 minutes après la prise de cocaïne ou de crack. Les conséquences sont :

-un infarctus du myocarde même chez des sujets jeunes sans facteur de risque cardiovasculaire, c'est la conséquence cardiaque de l'utilisation de la cocaïne la plus reportée,
-de l'angor,
-une dissection aortique,
-une hémorragie pulmonaire,
-une hémorragie cérébrale.

L'intoxication chronique à la cocaïne se caractérise par une cardiomyopathie dilatée, une hypertension artérielle chronique et une tachycardie. Des thromboses artérielles peuvent survenir sur des artères saines ou non, liées à l'effet agrégeant de la cocaïne.

Effets pulmonaires

Il peut exister des signes fonctionnels respiratoires : toux, hémoptysies (qui sont souvent le signe d'alerte d'une hémorragie pulmonaire), douleurs thoraciques parfois vives, dyspnée. Les complications pulmonaires telles que pneumopéricarde, pneumomédiastin (= épanchement gazeux dans les espaces cellulaires du médiastin), diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, hémorragie alvéolaire, pneumopathie allergique sont essentiellement corrélées à l'usage de crack. Un OAP (oedème aigu du poumon) ou une pneumopathie d'inhalation peut rapidement survenir après injection ou inhalation de cocaïne ou de crack. L'usager de crack est caractérisé par certains signes pulmonaires. Il s'agit du "crack lung" ou poumon à crack. Ce syndrome se manifeste par : une toux, une bronchiolite oblitérante, une exacerbation de l'asthme, une hémoptysie, une hémorragie alvéolaire…

A plus long terme, la cocaïnomanie peut engendrer : une fibrogranulomatose pulmonaire par dépôts de certains diluants (talc, amidon, cellulose) dans les capillaires avec la cocaïne sniffée, ou injectée. Dans ce cas, les symptômes sont : toux, dyspnée associés à une insuffisance cardiaque.

Autres effets

La cocaïne est aussi responsable de nombreux autres effets sur l'organisme, notamment des effets hépatiques dont la majeure partie des troubles résulte d'une infection hépatique. Lors d'une intoxication aiguë, une insuffisance rénale aiguë peut aussi survenir.
Les manifestations hormonales et immunitaires sont aussi fréquentes chez les cocaïnomanes ce qui se traduit par des hyperprolactinémies, des dysménorrhées…
D'une façon schématique, une utilisation ponctuelle de cocaïne tend à augmenter la libido et les capacités sexuelles tandis qu'un usage compulsif entraîne une impuissance et un désintérêt sexuel complet.
Des troubles métaboliques peuvent aussi se manifester. L'administration de cocaïne engendre des troubles gastro-intestinaux avec diarrhées, douleurs abdominales, vomissements et amaigrissement.

L'emploi de cette drogue entraîne également une mydriase au niveau de l'oeil. Après utilisation répétée, il y a apparition au niveau nasal d'une déformation, atrophie, nécrose, puis une perforation du septum nasal voire de la base de la langue et de l'épiglotte survient. Après plusieurs prises orales une érosion dentaire apparaît souvent.

Tolérance et dépendance

Nous avons défini les notions de tolérance et dépendance au début de ce travail (cf "2.1.5 Dépendance et tolérance"). Il est important, à ce stade, de compléter ces notions. Le développement d'une tolérance à la cocaïne concerne seulement certains effets de la drogue notamment : l'euphorie et la sensation de bien-être, mais également la libido et l'anorexie. Cette tolérance est liée à la sensibilité individuelle. D'autres effets, notamment cardiaques, peuvent augmenter lorsque l'organisme est soumis de façon réitérée à l'action de la cocaïne.
De plus, nous avons vu que l'usage de cocaïne donne lieu à une dépendance psychique majeure et à une dépendance physique faible. Il faut savoir que 16 % des consommateurs deviendront des consommateurs dépendants, d'après des études menées aux Etats-Unis. Le potentiel de dépendance à l'égard de la cocaïne inhalée ou injectée est supérieur à celui de la cocaïne administrée par voie nasale ; cela est certainement dû à l'exceptionnelle rapidité avec laquelle la cocaïne une fois injectée ou inhalée gagne le cerveau.
Les états de "craving" (= besoin irrésistible de cocaïne) et d'euphorie sont les premiers renforçateurs de l'addiction à la cocaïne.
L'euphorie peut être vue comme un renforçateur positif car la drogue est prise pour en tirer un effet agréable, une récompense. Le pouvoir de récompense de la cocaïne est démontré par le fait que les animaux de laboratoire s'auto-administrent la drogue jusqu'à la mort et délaissent même la nourriture ou l'opportunité d'un accouplement.
Le craving stade déplaisant rapidement amélioré par la prise de cocaïne, est le renforçateur négatif qui diminue graduellement et irrégulièrement au cours des semaines d'abstinence.
L'euphorie et le craving s'alternent donc pour former un cycle d'addiction qui devient incontrôlable.

Comme nous l'avons précisé auparavant, les experts pensent que la cocaïne provoque une dépendance car, avec le temps, la DA qui s'accumule dans la synapse finit par être évacuée et les réserves en DA ne suffisent plus à assurer l'euphorie. Sans la stimulation de la cocaïne, le cerveau ne produira pas de DA en quantité suffisante, ce qui aboutit à la dépression et à un besoin irrépressible de cocaïne.

Dans ce cas, on assiste à un dysfonctionnement du circuit de la récompense. On sait qu'un des mécanismes qui conduit à la dépendance est la libération d'une grande quantité de DA dans le noyau accumbens sans stimulation de désir et de satisfaction de ce désir préalable. Le cercle vicieux de la dépendance est alors établi.

Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage fait suite à l'arrêt brutal d'une consommation chronicisée de cocaïne ou de crack. En fait, ce syndrome de sevrage est essentiellement composé de symptômes d'expression psychologique. Il peut constituer un véritable syndrome dépressif. Il survient en quelques heures ou quelques jours après l'arrêt de cocaïne et peut durer plusieurs semaines. Il est dû au déficit en DA dans le noyau accumbens. En revanche, les manifestations physiques lors du sevrage sont souvent modérées et cèdent sous anxiolytiques.
Les symptômes, lors de l'abstinence à la cocaïne se déroulent en trois phases :

- Phase de crash, dénommée aussi phase de descente ou d'effondrement :

Elle se développe quelques heures voire quelques jours après l'arrêt de la cocaïne, et elle dure de 4 heures à 9 jours selon les cas. Elle est marquée, dans un premier temps, par l'agitation, la nervosité, la perte d'appétit et un désir intense de cocaïne que l'on nomme aussi craving. Puis surviennent la dépression, la fatigue, aucun besoin de cocaïne, et des insomnies malgré un fort besoin de dormir. Ensuite, apparaissent simultanément l'épuisement, l'hypersomnie, l'hyperphagie (boulimie) et l'absence de craving.

- Phase de sevrage ou d'abstinence :

Cette phase dure dix à douze semaines. Si le consommateur ne consomme pas à nouveau, c'est la deuxième phase, elle est caractérisée d'abord par la normalisation du sommeil et une relative bonne humeur, puis il y a passage à la troisième phase. Mais souvent, l'anhédonie (= absence de capacité à ressentir du plaisir), l'asthénie, l'absence de motivation, l'absence d'initiative, l'angoisse, le craving, la sensibilité à tout ce qui rappelle la cocaïne font suite à la bonne humeur. C'est ce craving qui est cause fréquente de rechute.

- Phase d'extinction :

Elle peut durer plusieurs mois voire plusieurs années avec d'abord une libido normale et une relative gaîté suivies d'une abstinence permanente. Mais parfois, des épisodes de craving,

sans troubles hédoniques ni troubles thymiques peuvent induire une rechute. Ces signes s'accompagnent sur le plan biologique d'anomalies dans l'utilisation du glucose dans divers tissus et notamment dans le cerveau.

Toxicité chez la femme enceinte et le fœtus [12] [13] [28]

La cocaïne provoque des ruptures placentaires dans 1% des cas de mères cocaïnomanes environ. De plus, la diminution du débit sanguin utérin provoqué par la cocaïne favorise les avortements spontanés. D'autres effets, moins fréquents peuvent également survenir lors d'une grossesse, tels que : hypertension gravidique, accouchement prématuré. La cocaïne est foetotoxique. Cette toxicité sur le foetus se manifeste à des taux sériques qui ne seraient guère toxiques pour la femme enceinte en limitant notamment les apports en oxygène dans le cerveau du foetus. En effet, une seule exposition durant la grossesse peut entraîner infarctus et hématome cérébral chez le nouveau-né. Le ralentissement de la croissance utérine induit par la cocaïne produit des nouveau-nés hypotrophiques. La cocaïnomanie s'accompagne de malformations urogénitales, cérébrales et cardiaques chez l'enfant. Les risques de mort subite sont augmentés. Les nouveau-nés de mères dépendantes à la cocaïne présentent des symptômes de sevrage sévères comme des tremblements, de l'irritabilité et des convulsions qui peuvent parfois être létales. Il est important de retenir que la cocaïne passe dans le lait maternel, des intoxications cocaïniques chez des nourrissons ont déjà eu lieu par des mères allaitantes.

Toxicité des composants associés [13]

Sans entrer dans les détails il ne faut pas sous-estimer les manifestations cliniques induites par l'association de la cocaïne à d'autres drogues, de façon simultanée ou successive. Ces autres drogues peuvent être par exemple l'héroïne. Il ne faut pas non plus oublier la toxicité de certaines autres substances ou diluants de la cocaïne tels que : l'atropine, la lidocaïne, l'aspirine, le talc ou encore le plâtre.

Traitement de l'intoxication aiguë [13]

Il est uniquement symptomatique. Il vise à traiter l'hyperthermie par la mise au repos, le déshabillage et des couvertures réfrigérantes. L'hypertension artérielle est prise en charge par le labétalol (TRANDATE®) en IV ou la nifédipine (ADALATE®, CHRONADALATE®) ou encore la nicardipine (LOXEN®). Les troubles du rythme cardiaque sont traités par le

labétalol en IV, dans ce cas, une surveillance électrocardiographique est obligatoire. L'injection IV de dérivés nitrés (isosorbide dinitrate (LANGORAN®, RISORDAN®) par exemple) est nécessaire pour prévenir l'apparition d'ischémie myocardique. Les crises convulsives et les états d'agitation motivent l'administration de diazépam (VALIUM®) en IV. En cas d'état de mal convulsif, on administre du clonazépam (RIVOTRIL®) avec intubation et ventilation assistée. L'halopéridol (HALDOL®) en IM est injecté en cas de syndrome psychotique aigu. Le collapsus (chute de la tension artérielle) est pris en charge par du lactate de sodium molaire et par l'administration prudente de DA ou de NA. La surveillance du taux des enzymes CPK (Créatine PhosphoKinase) est indispensable car l'intoxication aigue à la cocaïne peut entraîner un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale aigue.

4.4.2 Mortalité

Accidents [12] [13]

Des accidents peuvent parfois être constatés lors d'une administration de cocaïne ou de crack, notamment :

-les septicémies dues aux mauvaises conditions d'hygiène de la cocaïne,

-les infarctus du myocarde entraînés par une vasoconstriction coronaire aiguë,

-les convulsions,

-les AVC ischémiques par thrombose ou sténose dus à la vasoconstriction cérébrale,

-les hémorragies cérébrales ou pulmonaires,

-l'OAP,

-les effets psychiques à hautes doses surtout, des troubles du comportement avec violence, des attaques de panique chez des usagers de crack en alternance avec des phases de dépression.

-et bien sûr les infections par les virus de l'hépatite C et du SIDA.

L'overdose [28]

Les conséquences périphériques de la consommation massive de cocaïne dépendent de la sensibilité individuelle. Elles se traduisent par une mydriase, une tachycardie, de l'hypertension, une hypersudation, une hyperthermie, une stase urinaire et fécale, l'ensemble accompagné de spasmes musculaires et de rashs cutanés. Des mouvements stéréotypés de la bouche et de la langue ainsi que des convulsions sont souvent décrits. Au plan psychique, l'intoxication est dominée par le délire : le sujet rapporte des tintements auditifs. Le décès

survient par arrêt cardiaque après une crise d'arythmie ou par arrêt respiratoire. L'augmentation de la pression artérielle peut induire un infarctus cérébral et des hémorragies méningées. Le décès se manifeste après consommation de doses variables : 700-800 mg par voie IV ou sous forme de crack. Des sujets particulièrement vulnérables sont décédés après la consommation de 20 à 40 mg de cocaïne.

5 TRAITEMENT DE SEVRAGE, AVANCEES THERAPEUTIQUES

5.1 Demandes de traitement [9] [14] [42] [43]

L'usage de cocaïne et de crack conduit une partie des consommateurs à avoir recours au système de soins médicosocial. Nous avons expliqué auparavant dans le chapitre "Epidémiologie" que le nombre et le pourcentage de recours à la cocaïne et au crack ont nettement augmenté ces dernières années que ce soit en produit primaire ou secondaire. Malgré cette croissance d'utilisation, la cocaïne et le crack restent très peu représentés dans l'ensemble des prises en charge en tant que produit primaire. En effet, la part de la cocaïne et du crack en tant que produit primaire à l'origine de la prise en charge dans les CSST, en 2003, en France, n'est que de 6,6% (dont 2,5% pour le crack) des demandes de traitement. Ce pourcentage est en hausse car il était de 5,7% (dont 1,4% pour le crack) en 1998. Pour comparaison, la part des opiacés en tant que produit primaire pour la prise en charge dans les CSST, en 2003 est de 51% (produit n°1 dans les demandes de prises en charge) et de 10% pour le cannabis. La cocaïne et le crack, en 1999, représentent près de 15% des demandes de soins en tant que produits secondaires.

5.2 Stratégies thérapeutiques actuelles [44]

Si la prise en charge des toxicomanies aux opiacés semble satisfaisante, en revanche celle des cocaïnomanies nécessite le développement de nouveaux savoir-faire. Pour cela, un certain nombre d'expérimentations sont en cours, et il convient d'organiser leur évaluation et leur développement.

Les traitements de la toxicomanie à la cocaïne ou au crack qui sont administrés dans les CSST reposent, à ce jour, sur l'arrêt de la drogue, une psychothérapie ou une thérapie comportementale, un apport nutritionnel et l'administration d'un anxiolytique ou d'un neuroleptique associée à un antidépresseur sédatif. Cependant, ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité pour traiter cette dépendance car il reste purement symptomatique. En effet, s'il ne permet pas de mettre fin à la cocaïnomanie, c'est-à-dire de sevrer le patient toxicomane, ce traitement permet, en revanche, de soulager les souffrances liées au sevrage. L'hospitalisation est parfois préférable à l'ambulatoire, permettant de plus un bilan somatique. La recherche des sérologies VIH et VHC est volontiers à reprendre. Un traitement cohérent de la cocaïnomanie doit donc s'attaquer à la multitude de facteurs qui sous-tendent

ce problème et répondre spécifiquement aux difficultés médicales, biologiques, psychologiques et sociales.
Ainsi, l'arsenal thérapeutique dont disposent les cliniciens pour le traitement de sevrage du patient cocaïnomane est pauvre. En fait, le traitement actuel fait surtout appel, en premier lieu, à des thérapies comportementales ou à des psychothérapies et à la bonne volonté du patient lui-même.

5.2.1 Les traitements non médicamenteux actuels

Les approches psychothérapeutiques-psychosociales à efficacité scientifiquement prouvée

La combinaison de plusieurs traitements psychosociaux spécifiques est actuellement considérée comme l'option de traitement la plus prometteuse pour les cocaïnomanes et les usagers d'autres psychostimulants.

Les thérapies comportementales

- La thérapie cognitive et comportementale aussi nommée "behaviorale" [45] [46]

Elle est relativement nouvelle dans le champ des dépendances et est très utilisée aux Etats-Unis. Elle se base sur le fait que les processus d'apprentissage jouent un rôle déterminant dans le développement d'un comportement mal adapté. Par conséquent, toute personne peut "désapprendre" un comportement et en apprendre un autre, mieux adapté à ses besoins actuels.
Les nouveaux comportements appris permettent à l'individu d'utiliser la stratégie adéquate pour :
-éviter tout contact avec la substance,
-faire face aux états de manque,
-reconnaître les signes avant-coureurs d'un état de manque et trouver les moyens de les éviter,
-résister à l'impulsion de consommer de nouveau.

Selon le NIDA (National Institute on Drug Abuse), l'expérience démontre que les habiletés acquises durant les thérapies de ce type demeurent accessibles aux dépendants après la fin de leur traitement. Dans plusieurs cas, une thérapie avec les membres de la famille et les proches s'avère également nécessaire afin d'aider ceux-ci à communiquer de façon appropriée avec la personne dépendante et à la soutenir dans sa démarche.

- L'approche communautaire de renfort et la gestion des contingences [46] [47]

Il a été établi que la combinaison de l'approche communautaire de renfort (CRA ou Community Reinforcement Approach) et de la gestion des contingences (CM ou Contingency Management) réduit l'usage de cocaïne à court terme.

La CRA est une méthode intensive de traitement qui fait participer famille, amis et autres membres du réseau social du patient tout au long du traitement et consiste à apprendre aux patients à établir des contacts sociaux, à améliorer l'image qu'ils ont d'eux-mêmes et à trouver du travail et des activités de loisirs valorisantes afin d'apprendre un mode de vie différent.

La CRA est souvent associée à la gestion des contingences, méthode qui vise à influencer le comportement des patients en leur proposant des incitations intéressantes, cadeaux, bons-cadeaux ou avantages tant que leurs prélèvements urinaires ne contiennent pas de cocaïne. La CM est utilisée particulièrement aux Etats-Unis. En effet, il reste à prouver si ce modèle peut prendre une telle ampleur et faire ses preuves en Europe, sans se heurter à des problèmes d'acceptation et de financement.

La CRA donnent des résultats en matière d'usage de drogue et de fonctionnement psychosocial durant la phase de traitement et le suivi postcure chez les cocaïnomanes soignés dans des structures ambulatoires, bien que les effets sur la consommation de cocaïne semblent limités à la durée du traitement.

D'autres méthodes ont aussi fait leurs preuves, tant aux Etats-Unis qu'en France, nous pouvons citer par exemple : la méthodes des douze étapes, la prévention des rechutes, la thérapie familiale comportementale, la thérapie d'inspiration analytique, les thérapies de soutien individuel ou en groupe, le counseling…

Les psychothérapies [45]

Le NIDA recommande également des séances de psychothérapie spécialement adaptée aux besoins des toxicomanes. L'accent doit être mis sur le rôle que joue la drogue en relation avec les sentiments et les comportements, et à trouver des solutions sans recourir à la drogue.

L'approche doit couvrir deux volets :

-du soutien pour aider les personnes à parler de leurs expériences personnelles ;

-des techniques de communication pour aider les personnes à identifier les problèmes de relations interpersonnelles et à agir sur ces problèmes.

Approches à efficacité non (clairement) scientifiquement démontrées (mais plausibles)

L'acupuncture [47]

Cette méthode est utilisée spécialement aux Etats-Unis. Le recours à l'acupuncture dans le traitement de la dépendance à la cocaïne a été décrit comme bénéfique dans plusieurs cas isolés. Généralement, c'est l'auriculothérapie qui est utilisée. Elle doit agir sur le craving et réduire les symptômes neuro-végétatifs. Les résultats d'études contrôlées a priori favorables, n'ont pas pu être vérifiés.

5.2.2 Les traitements médicamenteux actuels [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54]

Les médicaments qui sont utilisés lors d'un traitement de la cocaïnomanie (neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs) ne sont pas administrés dans le but de traiter directement l'addiction. Ils sont utilisés depuis des années, faute de mieux, pour agir sur les pathologies annexes du sevrage de la cocaïne, comme les psychoses, l'anxiété et la dépression. En traitant ces pathologies annexes, on espère avoir un impact sur la dépendance.
Le risque d'utilisation abusive d'anxiolytiques ou d'hypnotiques est à craindre. La même prudence est conseillée pour les antidépresseurs car les effets secondaires peuvent compliquer le traitement général.

L'usage des antidépresseurs dans le traitement de la dépendance à la cocaïne a reçu un soutien mitigé. Leur utilisation est basée en partie sur l'observation clinique de symptômes dépressifs fréquents parmi les usagers de cocaïne. De plus, certains antidépresseurs exercent leurs effets en améliorant le déficit en neurotransmetteurs (surtout la DA), induit par l'usage chronique de cocaïne.
Ainsi, en Amérique du Nord notamment, de nombreuses études ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité de différents antidépresseurs dans l'addiction à la cocaïne. En effet, une vingtaine d'études cliniques ont concerné près de 1200 personnes mais les résultats de ces études se sont révélés très décevants. (Lima [49]) La désipramine (PERTOFRAN®), l'imipramine (TOFRANIL®) et la fluoxétine (PROZAC®) ont été les molécules les plus étudiées parmi les antidépresseurs dans la cocaïnodépendance.
La désipramine, un antidépresseur tricyclique inhibiteur de la recapture de la NA fut le premier jugé efficace en ce qui concerne le temps d'abstinence vis-à-vis de la drogue, la diminution de l'usage de la cocaïne et le besoin irrésistible de cocaïne (analyses urinaires à l'appui) dans un essai clinique en double-aveugle versus placebo. (Gawin [50]) Cependant, la

plupart des études qui ont suivies n'ont pas retrouvé ces résultats positifs. (Lima [49], McDowell [51]). En outre, la désipramine n'est plus commercialisée depuis 2003 à cause de complications cardiaques.

L'imipramine, un autre antidépresseur tricyclique a subi une étude par Galloway [52]. Galloway a découvert que l'administration d'imipramine à 150 mg/ jour, par opposition à 10 mg/ jour (posologie de contrôle), est efficace pour maintenir les cocaïnomanes dans le traitement mais n'a aucun effet sur le besoin irrésistible de cocaïne, la consommation de cocaïne rapporté par le sujet ou encore la positivité des urines.

Par contre, une autre étude clinique de phase II de Nunes [53] (versus placebo) montre que l'imipramine peut réduire considérablement les besoins irrésistibles de cocaïne et l'euphorie provoquée par celle-ci et augmente l'abstinence à la cocaïne chez une certaine catégorie de cocaïnomanes seulement : les consommateurs de cocaïne par voie nasale (ils répondent mieux au traitement que les injecteurs) et ceux qui souffrent de dépression.

La fluoxétine, un ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) a aussi été très évaluée. Cependant, là encore, les études ne montrent pas d'avantage significatif de l'utilisation de la fluoxétine par rapport au placebo. Dans un essai clinique de phase II en double aveugle, Schmitz [54] évalue l'efficacité de la fluoxétine à 40 mg/jour versus placebo dans le traitement de sujets dépendants à la cocaïne et souffrant de désordres dépressifs majeurs et ce, durant 12 semaines. En plus du traitement, les sujets ont suivi une thérapie cognitivo-comportementale ciblant à la fois l'usage de cocaïne et la dépression. Les résultats montrent une absence de différence significative entre la fluoxétine et le placebo sur la comorbidité dépression/cocaïnomanie.

Ainsi, les résultats de ces différentes études mettent en doute l'utilité des antidépresseurs en tant que pharmacothérapie de choix dans le traitement des individus dépendants à la cocaïne mais reconnaît toutefois son utilité possible pour certains patients.

Devant l'expansion d'utilisateurs de cocaïne et cette pauvreté de l'arsenal thérapeutique, les études sur les médicaments concernant le traitement du sevrage du patient cocaïnomane se sont accentuées ces dernières années.

Cependant, même si de nombreuses molécules sont étudiées, le développement de la recherche est limité par le fait d'un marché restreint et par le fait que les patients seront probablement peu observants.

5.3 Nouvelles avancées

5.3.1 Généralités [5] [18] [55] [56]

Le traitement médicamenteux du malade cocaïnomane intervient au moment du sevrage, puis au cours du suivi pour le maintien de l'abstinence. Plusieurs possibilités thérapeutiques sont en cours de recherche pour traiter cette dépendance. Ainsi, plusieurs médicaments de classes thérapeutiques diverses sont en cours d'étude chez l'animal, en particulier le rat, et chez l'homme. Mais seulement certains prouvent leur efficacité dans le traitement de la dépendance du patient cocaïnomane. L'intérêt de la recherche en pharmacothérapie est de découvrir un médicament qui bloquera ou réduira de façon substantielle les effets de la cocaïne, et allègera aussi le besoin irrésistible de drogue éprouvée par les usagers (= craving), sans provoquer lui-même de dépendance.

Le développement de nouveaux médicaments pour traiter la dépendance à la cocaïne s'est attardé sur la manipulation du système dopaminergique :
-soit par une action directe sur les sites dopaminergiques (transporteurs ou récepteurs),
-soit indirectement en affectant les systèmes des autres neurotransmetteurs qui modulent le système dopaminergique car il est certain que l'interaction de la cocaïne avec le SNC est extrêmement compliquée, et implique au moins les deux autres transporteurs des monoamines, la sérotonine et la NA ainsi que les récepteurs GABAergiques et opioïdergiques, comme nous l'avons expliqué auparavant.

En théorie, au moins quatre approches pharmacologiques sont envisageables pour traiter la dépendance à la cocaïne :

- Les substituts de la cocaïne :

<u>Substitution au sens strict de la cocaïne par une autre substance stimulante qui produirait des effets similaires à la DA.</u>
Il pourrait s'agir d'un autre psychostimulant pour essayer en pratique de trouver un autre équivalent à la cocaïne de ce que la méthadone est à l'héroïne, de façon à contrôler l'usage de la drogue chez le toxicomane ce qui faciliterait sa réintégration sociale. Ces stimulants seraient intéressants car ils diminueraient les symptômes de sevrage et le craving. Cependant,

généralement, ces molécules font l'objet d'abus et de détournement à cause de leur potentiel de dépendance, ce qui freine les recherches.

- Les antagonistes de la cocaïne au niveau présynaptique

Antagonisme sur les sites de fixation de la cocaïne (au niveau du transporteur dopaminergique) qui empêche la liaison de la cocaïne à son site d'action et rend la cocaïne inactive.

Ces molécules antagonistes entraîneraient une extinction des effets renforçants de la cocaïne car cette dernière, prise alors avec ces antagonistes, n'activerait plus le système de la récompense.

Théoriquement, ces produits agiraient de façon moins puissante que la cocaïne et ne donneraient pas lieu, en pratique, à des abus.

Pour illustrer ce cas, prenons un exemple : la naltrexone se lie plus fortement au récepteur opioïde μ que l'héroïne empêchant ainsi cette dernière de s'y fixer et donc empêchant son activité. La naltrexone est donc une thérapie utilisée dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

- Les antagonistes fonctionnels au niveau postsynaptique des effets de la cocaïne

Une substance agissant sur d'autres sites que ceux de la cocaïne pour antagoniser les effets de la cocaïne.

Cela mènerait à une réduction des effets renforçants et/ou du craving de la cocaïne. En effet, puisque les effets renforçants de la cocaïne sont dus principalement à une augmentation de l'activité dopaminergique dans le système de la récompense, cette substance influencerait alors l'activité dopaminergique cérébrale en affectant directement les sites de fixation de la DA ou les autres neurotransmetteurs qui modulent l'activité dopaminergique du système de la récompense.

Les stratégies sont nombreuses car elles concernent potentiellement la DA, la sérotonine, le GABA, les récepteurs aux opiacés et d'autres types encore de neurotransmetteurs et de récepteurs. Pour chacune de ces neuromédiations on peut imaginer un blocage des récepteurs, une augmentation de la synthèse du neuromédiateur, une inhibition de sa recapture présynaptique, une augmentation de son relargage présynaptique, une stimulation directe des récepteurs ou encore une réduction de son catabolisme.

Nous pouvons prendre un exemple : la naltrexone est un des traitements utilisé dans l'alcoolisme. En effet, l'alcool ne se lie pas directement au récepteur μ comme la naltrexone mais l'effet de l'alcool est influencé par une activité opioïde endogène.

- L'approche pharmacocinétique

Une autre stratégie envisagée est une théorie pharmacocinétique qui permettrait de bloquer le passage de la cocaïne au niveau du cerveau et donc d'empêcher son action, puisque l'action pharmacologique de cette drogue est exclusivement située au niveau du cerveau.
C'est pourquoi le développement d'un vaccin "anti-cocaïne" est en cours d'études cliniques. Il s'agit d'AC (anticorps) destinés à modifier la cinétique de la cocaïne. Le complexe cocaïne/anticorps ne passe pas la barrière hémato encéphalique (BHE) de sorte que la quantité de cocaïne qui arrive au cerveau est réduite.

Les études concernant les traitements de sevrage de la dépendance à la cocaïne sont surtout réalisées aux Etats-Unis, principalement par l'US NIDA à travers le programme CREST (Clinical Research Efficacy Screening Trials).
Le CREST a testé à ce jour, 21 molécules actuellement mises sur le marché pour d'autres indications. Ces 21 molécules ont été évaluées, en essais cliniques de phase II standardisés.
Il s'agit d'essais cliniques portant sur 2 à 3 molécules comparées entre elles et/ou versus placebo pendant 14 semaines (2 semaines sans médicaments, 8 semaines de thérapeutique et 4 semaines de suivi).
Ces essais sont randomisés, se déroulent en simple aveugle, sur des groupes d'environ une vingtaine de patients cocaïnomanes.
En général, chaque sujet reçoit en plus, chaque semaine, une psychothérapie ou une thérapie comportementale. Le but de ces essais de phase II est d'évaluer l'efficacité des produits, de déterminer les doses optimales tout en prenant en compte la sécurité des produits.
Des 21 molécules en phase II testées par le CREST, 4 molécules se sont révélées très prometteuses. Il s'agit de la cabergoline, de la réserpine, de la sertraline et de la tiagabine. La réserpine a ensuite été abandonnée par le programme CREST, faute de résultats probants lors du dernier essai clinique. (Montgomery [56])
En outre, 2 autres molécules également identifiées par le CREST sont actuellement en phase III multicentriques. Il s'agit du disulfirame et de la sélégiline transdermique.

Les essais de phase III sont menés sur une large proportion de patients cocaïnomanes. Ils permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe).
Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études).
Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double-aveugle), cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

Des molécules non encore commercialisées et en développement sont aussi en cours d'essai dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et soutenues par le NIDA.

D'autres molécules, actuellement mises sur le marché ou non, sont évaluées dans la cocaïnodépendance en dehors de ce programme CREST mais soutenues par le NIDA, et/ou par des industries pharmaceutiques.

L'efficacité des nouveaux traitements administrés lors des études cliniques est évaluée via l'observation des paramètres suivants (lorsque ceux-ci sont disponibles) :
-Recherche de la benzoylecgonine (métabolite de la cocaïne) dans les urines,
-La rétention du patient dans le programme de traitement ou non (volonté du cocaïnomane de poursuivre ou non l'essais en cours),
-L'usage de cocaïne rapporté par le sujet lui-même et certifié par les analyses urinaires,
-Le taux d'abstinence confirmé par les analyses urinaires,
-Le craving rapporté par le sujet (symptôme prédominant lors du syndrome de sevrage),
-L'amélioration des symptômes cliniques ou psychologiques évaluée par l'auscultation,
-L'évaluation des mesures subjectives (intensité du craving, effet stimulant de la cocaïne, l'euphorie ou "high" ou "flash" provoquée par la drogue...),
-L'index ASI : "Addiction Severity Index", est un entretien semi-structuré d'évaluation des comportements de dépendance mis au point en 1980 par une équipe américaine dirigée par McLellan. L'ASI permet d'établir un profil de sévérité, assimilé ici aux besoins en traitement, d'un patient toxicomane ou d'une population, selon sept dimensions. Son originalité est d'intégrer auto et hétéro-évaluation. Plus le score de l'ASI est élevé, plus le patient est dépendant.

Il est important de préciser que certaines études comprennent des sujets qui ont une dépendance simultanée à la cocaïne, et à une autre drogue, notamment les opiacés et/ou

l'alcool. De plus, certaines études ont également recours à des interventions psychosociales en plus du traitement médicamenteux.
La plupart des études réalisées concernaient les deux sexes avec une proportion de femmes variant de 25 à 30 %.

Nous allons maintenant nous intéresser aux principales molécules à l'essai dans le traitement de sevrage de la dépendance à la cocaïne selon les 4 approches considérées auparavant.

5.3.2 Médicaments existants : Vers de nouvelles indications thérapeutiques ?

Les substituts de la cocaïne [57] [58]

Plusieurs groupes de recherches travaillent actuellement la substitution. Deux molécules sont particulièrement étudiées, en phase II dans la cocaïnodépendance : le méthylphénidate (MPH) (CONCERTA LP®, RITALINE®, RITALINE LP®), et le modafinil (MODIODAL®).
D'autres substances stimulantes du SNC, telles que la pémoline ou la phenmétrazine ont suscitées un vif intérêt auprès de la communauté scientifique avant d'être abandonnées par les experts. En effet, ceux-ci reprochèrent à ces molécules de posséder de trop fortes capacités à créer des dépendances chez les patients concernés, phénomène que l'on observe aujourd'hui avec la méthadone et la buprénorphine dans le traitement de substitution aux opiacés. (Margolin [57])
La molécule la moins susceptible d'être détournée parmi les stimulants étudiés est le modafinil. Une étude réalisée par Deroche-Gamonet [58], conclut que le modafinil ne possède pas de potentiel addictif chez des individus non dépendants aux drogues, mais pourrait avoir des propriétés renforçantes chez les individus cocaïnomanes.

Le MPH [59] [60] [61] [62] [63]

Les études prouvent que le MPH, un stimulant du SNC, indiqué dans le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité) chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge, ne serait pas efficace dans le traitement de sevrage du patient cocaïnomane.
En effet, dans la majorité des études réalisées (versus placebo ou non), le MPH est seulement capable de réduire les symptômes de TDAH chez les cocaïnomanes atteints par ce syndrome, ce qui aiderait alors à la réduction de l'usage de cocaïne. (Somoza [60], Levin [61]) Il est important de savoir qu'environ 25% des patients dépendants aux drogues présentent

simultanément un TDAH. A l'inverse, 30% environ des patients atteints de TDAH ont eu ou ont une dépendance à une drogue. (Schubiner [62])
Une étude ouverte (sans comparaison à un placebo) effectuée sur des cocaïnomanes non atteints de TDAH suggère que l'administration de MPH ne diminue pas l'usage de la cocaïne. (Gawin [63])

Le modafinil [59] [64] [65] [66]

Chez l'homme, le modafinil est un médicament éveillant. Ce médicament est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Le modafinil a des actions qui s'opposent aux neuroadaptations induites par la cocaïne sur les circuits de récompense dopaminergiques et glutamatergiques. Même si son mode d'action n'est pas clairement établi, on sait que le modafinil inhibe le transporteur de la DA et augmente l'activité glutamatergique dans le cerveau. De plus, il semble réduire l'activité gabaergique, produisant ainsi une excitation des neurones dopaminergiques ce qui va reverser la déplétion en DA induite par la cocaïne, et favoriser l'activation noradrénergique et sérotoninergique.
Les études concernant le modafinil dans le traitement de la cocaïnodépendance sont, à ce jour fructueuses. Le modafinil a été testé dans une étude clinique de Dackis [64]. Celle-ci vise à évaluer la sécurité de la co-administration de cocaïne et de modafinil ainsi que les effets du prétraitement au modafinil sur les effets subjectifs de la cocaïne.
Les sujets ont reçu soit un prétraitement avec du modafinil à 200 mg, soit du modafinil à 400 mg, soit un placebo. Les résultats montrent que le modafinil n'exacerbe pas la hausse induite par la cocaïne sur la pression sanguine, le pouls, la température ou sur les mesures à l'ECG (Electrocardiogramme). De plus, dans cette étude, l'euphorie et le besoin irrésistible de cocaïne ne sont pas intensifiés par le modafinil. En fait, le modafinil bloque l'euphorie provoquée par la cocaïne.
Une autre étude clinique de phase II de Dackis [65] a comparé l'efficacité de 400 mg de modafinil, versus placebo, sur des cocaïnomanes qui pratiquent en même temps une psychothérapie. La proportion d'urines négatives, l'abstinence face à la cocaïne et la diminution du craving sont significativement plus importantes dans le groupe modafinil par rapport au groupe placebo durant les huit semaines de traitement.
Cette étude permet aussi de mettre en évidence l'efficacité de l'association modafinil/psychothérapie dans la dépendance à la cocaïne. Les résultats encourageants de cette étude versus placebo sont en adéquation avec les essais cliniques ouverts qui ont été

effectués auparavant et qui montrent une réduction de l'usage de la cocaïne grâce au modafinil. (Malcolm [66])

Les antagonistes de la cocaïne au niveau présynaptique

Dans ce groupe, on connaît deux molécules susceptibles de se fixer sur les mêmes sites que la cocaïne : le mazindol (TERONAC®) et le bupropion (ZYBAN LP®), en essais cliniques de phase II dans la cocaïnodépendance. Pour l'instant, ces 2 molécules donnent des résultats assez décevants.

Le mazindol [59] [67] [68] [69]

Le mazindol est un inhibiteur de la recapture de la DA et de la NA qui se fixe sur les transporteurs de ces neurotransmetteurs.
Le mazindol a plus d'affinité que la cocaïne pour ces transporteurs et empêche ainsi cette dernière de s'y fixer et d'exercer ses effets. Le mazindol est commercialisé dans certains pays dans le traitement de l'obésité. En France, il est disponible sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative lorsqu'il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques dans le traitement de la narcolepsie associée à la cataplexie. Dans les essais cliniques réalisés versus placebo, le mazindol n'a pas été capable de diminuer les effets subjectifs de la cocaïne, l'usage de la cocaïne et le taux de rechute, que ce soit chez les cocaïnomanes exclusifs ou chez les polytoxicomanes. (Stine [67], Margolin [68]) En effet, il semble qu'aux doses tolérables pour l'homme, le mazindol occupe à peine 25% des transporteurs à la DA et il faudrait utiliser de plus fortes doses pour qu'il puisse antagoniser les effets de la cocaïne.
En outre, une étude de Preston [69] démontre que le mazindol pourrait accroître les risques cardiovasculaires de la cocaïne.

Le bupropion [59] [70] [71]

Le bupropion est un inhibiteur non spécifique de la recapture des monoamines (en se fixant sur leurs vésicules de transport), de structure amphétaminique, avec une activité significative sur les R opioïdes. En France, ce médicament est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients adultes présentant une dépendance à la nicotine. Aux Etats-Unis, il est utilisé comme antidépresseur.

Les résultats des études cliniques réalisées ne plaident pas en la faveur de l'usage du bupropion car ceux-ci sont assez discordants.
En effet, un essai clinique randomisé, en double aveugle, mené par Margolin [70], a cherché à comparer l'efficacité du bupropion (300 mg/jour) par rapport à un placebo dans le traitement de la dépendance à la cocaïne chez des sujets sous méthadone. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre le bupropion et le placebo sur l'usage de la cocaïne.
Par contre, un autre essai clinique récent de Poling [71] sur 106 patients cocaïnomanes sous méthadone indique une efficacité du bupropion et de la thérapie comportementale (contingency management) par rapport au groupe placebo+thérapie comportementale (d'après les analyses urinaires) sur la diminution de l'usage de cocaïne.

Les antagonistes postsynaptiques fonctionnels des effets de la cocaïne

Action au niveau de la DA [72]

Nous avons vu que l'une des actions de la cocaïne est l'inhibition de la recapture de la DA qui se traduit par une activation des récepteurs dopaminergiques liée à une accumulation rapide de DA dans les synapses au niveau du système de la récompense.
Cette accumulation est à l'origine des effets euphorisants et de la réaction d'accoutumance relatés lors de l'utilisation du produit. Nous avons aussi expliqué que la consommation chronique de cocaïne conduit, a long terme, à une déplétion en DA au niveau du système de la récompense menant alors au craving.
Ainsi, de très nombreuses études ont impliqué à la fois l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques dans le traitement de sevrage de la cocaïne.

Les agents agonistes (directs ou indirects) ou agonistes partiels dopaminergiques peuvent alléger le craving, mais possèdent cependant eux-mêmes des propriétés renforçantes.
Il faut donc être attentif au profil pharmacologique et pharmacocinétique de ces agonistes afin d'optimiser la suppression du craving tout en minimisant leurs propriétés renforçantes vis-à-vis de la dépendance. Ces agents agonistes seront donc plus utilisés durant les premières phases du sevrage.

Les traitements utilisant des antagonistes dopaminergiques peuvent mener à une baisse des effets euphoriques de la cocaïne et ainsi peuvent aider au maintien de l'abstinence.
L'inconvénient de ces types de traitements est que ces agents ne diminuent pas le craving et peuvent accentuer la dysphorie associée à l'abstinence.

De plus, les patients qui rechuteraient lors d'un traitement de ce type, pourraient augmenter fortement les doses de cocaïne afin de "surpasser" l'effet des antagonistes avec tous les risques cardiovasculaires que cela implique. (Smith [72])

- Les agonistes dopaminergiques indirects

Les agents dopaminergiques indirects les plus étudiés actuellement sont le disulfirame (ESPERAL®), la sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®) et la citicoline (CITICOLINE PANPHARMA®).

- Le disulfirame [18] [59] [73] [74] [75] [76] [77] [78]

Le disulfirame est sans aucun doute l'une des molécules les plus intéressantes identifiées à ce jour par le CREST. Ce médicament a déjà traversé les essais cliniques de phase II et s'apprête à entrer en phase III.

Le disulfirame inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase, enzyme mise à contribution lors de l'élimination de l'alcool de l'organisme.

Cette inhibition est suivie d'une augmentation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique, responsable d'effets ou des manifestations désagréables lors de la consommation de l'alcool, c'est l'effet antabuse.

Ce médicament, à l'origine, est donc indiqué dans la prévention de rechutes chez les alcoolodépendants.

L'efficacité du disulfirame dans le traitement de sevrage de la cocaïne s'explique par sa double action qui s'attaque à la fois à la prise d'alcool, qui majore les effets de la cocaïne, ainsi que par sa faculté à augmenter sensiblement le taux cérébral de DA via l'inhibition de la dopamine-β hydroxylase, enzyme qui catalyse la conversion de la DA en norépinéphrine.

Trois essais récents (Petrakis [73], Carroll [74], George [75]), tous en phase II de recherche clinique, réalisés versus placebo, prouvent qu'une dose journalière de 250 mg de disulfirame durant 12 semaines permet de réduire significativement l'usage de la cocaïne, le besoin irrésistible de cocaïne, les effets subjectifs de la cocaïne et augmente la rétention dans le traitement des sujets.

Cette conclusion s'appuie sur la positivité ou non des urines des patients ayant participé aux essais. Il semble également bon de souligner que dans 2 de ces 3 essais, les patients étaient sujets à une dépendance concomitante aux dérivés opioïdes et bénéficiés, à ce titre, d'une thérapie de substitution (méthadone ou buprénorphine).

Dans une autre étude de phase II versus placebo, menée par Carroll [76], on s'aperçoit (analyses urinaires et éthylotests) que le disulfirame permet de diminuer significativement la consommation de cocaïne et d'alcool jusqu' à un an après la fin du traitement (traitement de 12 semaines par le disulfirame et thérapie comportementale). En outre, cette étude a également souligné le fait que l'association du traitement médicamenteux et de la thérapie comportementale se révèle efficace lors d'une co-dépendance à la cocaïne et à l'alcool.

Si l'on prend en considération le fait qu'environ 60 % à 85 % des cocaïnomanes associent cocaïne et alcool lors de leur consommation, et que ce mélange est à l'origine d'un complexe, le cocaéthylène, au pouvoir addictif encore plus important que celui de la cocaïne elle-même, il est aisé de comprendre que ce médicament se révèle particulièrement intéressant, sachant, de plus, qu'il possède une efficacité à long terme puisque les résultats restent encourageants même un an après l'arrêt du traitement.

Une autre étude clinique, de Nich [77] démontre, elle, que selon le sexe des patients, le degré de réponse au traitement par le disulfirame peut varier. Les hommes dépendants à la cocaïne ont de meilleurs résultats sous disulfirame que les femmes. Les raisons qui expliquent ce mécanisme ne sont pas totalement élucidées. Il s'agit certainement d'une différence de réponse en DA entre les deux sexes.

Malgré ces résultats plus qu'encourageants, une étude récente menée par Mc Cance-Katz [78] vient tempérer l'engouement généré par l'usage du disulfirame car elle démontre qu'une courte utilisation (250mg de disulfirame par jour pendant 3 jours) jumelée à celle de la cocaïne (par voie intranasale) provoque l'augmentation des concentrations plasmatiques en cocaïne, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Bien que, parallèlement, aucune recrudescence des effets subjectifs de la cocaïne (besoin irrésistible de la cocaïne, effet stimulant de la cocaïne, effet intense ou high ou flash) n'ait été observée, ces éléments de pharmacocinétique retardent la poursuites des recherches en phase III.

- La sélégiline [18] [59] [79] [80]

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine-oxydase actuellement indiquée dans la maladie de Parkinson. Elle est également dotée d'un pouvoir neurotrophique et stimule la synthèse de facteurs de croissance neuronaux tout en exerçant un effet neuroprotecteur par son action anti-radicalaire.

A la dose de 10 mg par jour, elle est sélective de la monoamine-oxydase B (MAO B), enzyme (prédominante au niveau du cerveau) qui dégrade la DA, ce qui au final aboutit à une augmentation du taux de DA et de norépinéphrine dans le cerveau.
Une forme transdermique de la sélégiline a été développée dans le cadre des recherches concernant le sevrage des cocaïnomanes. Cette voie d'administration a été privilégiée en vue de diminuer les risques d'interaction de la sélégiline avec l'alimentation ou avec d'autres médicaments. De plus, les deux principaux métabolites de la sélégiline, l'amphétamine et la métamphétamine, pourraient agir comme substituts de la cocaïne.
Bien que dans le cadre du CREST, la sélégiline ait suscité un vif intérêt (houtsmuller [79], Elkashef [80]) en phase III, versus placebo, sur 300 cocaïnomanes, a l'aide d'une administration par patch de 20 mg, sur 8 semaines, montre que la sélégiline n'est pas douée d'une efficacité supérieure à celle du placebo.

- La citicoline [18] [81]

La citicoline est commercialisée en Europe et au Japon dans les chocs ischémiques et les traumatismes crâniens. C'est un mononucléotide naturel qui sert d'intermédiaire dans la biosynthèse des phospholipides membranaires neuronaux.
Elle augmente le taux de DA et est transformée en uridine dans le cerveau, un ligand des récepteurs du GABA.
Une récente étude clinique de phase II, versus placebo de Penetar [81] sur 14 cocaïnomanes a dévoilé que 500 mg de citicoline deux fois par jour durant 8 semaines est bien tolérée, augmente l'humeur et le sommeil, et réduit l'usage et l'envie de cocaïne. Ces premiers résultats sont donc encourageants.

- Les agonistes et antagonistes directs des R dopaminergiques [59] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100]

Selon les différentes études, les mécanismes de stimulation du circuit de la récompense et de sensibilisation comportementale sont médiés par les R D1, D2, D3. (Platt [82]) ce qui explique l'intérêt de la recherche sur ces récepteurs bien que tous les mécanismes d'action ne soient pas entièrement élucidés.
Contrairement aux R D1 et D2 qui sont largement distribués dans le cerveau, le R D3 est essentiellement exprimé dans la zone shell du noyau accumbens, région critique pour les effets de drogue.

Les agonistes des R D3, tels le pramipexole (molécule commercialisée sous le nom de SIFROL®), le quinelorane ou le PD 128907, pourraient être utilisés pour traiter les cas de dépendance à la cocaïne. Il a été rapporté (Le foll [83]) qu'il diminueraient l'auto-administration de cocaïne chez les rats de laboratoire.
En outre, d'après une étude de Ashby [84], l'inhibition des R D3 entraîne une activation du système de récompense dopaminergique.
De plus amples explications concernant ces agonistes R D3 seront fournies dans le prochain chapitre "Les médicaments de demain : molécules à l'étude".

Les mécanismes de récompense et d'auto-administration sont aussi médiés par les R D2, le phénomène n'étant pas totalement compris, des agonistes et antagonistes des R D2 sont à l'essai dans la cocaïnodépendance avec des résultats opposés et souvent insatisfaisants. (Platt [82]).
La cabergoline (DOSTINEX®) notamment, un agoniste des R D2 indiquée actuellement dans les hyperprolactinémies idiopathiques ou liées à des adénomes hypophysaires a été retenue comme potentiellement efficace d'après l'étude clinique de phase II versus placebo du CREST de Shoptaw [85]. Les patients sous cabergoline fournissent plus d'urines négatives et démontrent aussi une réelle amélioration à la huitième semaine par rapport au groupe placebo et par rapport aux deux premières semaines de l'étude, comme l'atteste l'ASI. De plus, dans cette même étude, la diminution de l'usage de cocaïne est plus importante dans le groupe cabergoline. La cabergoline est encore actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase II (Newton [86]) et d'autres études doivent être menées sur de plus grands échantillons de patients. Malgré les résultats positifs obtenus avec la cabergoline, d'autres

agonistes des R D2 ont été étudiés comme la bromocriptine (BROMO-KIN®, PARLODEL®) ou le pergolide (CELANCE®). Ces études révèlent, en général, que les agonistes des R D2 sont auto-administrés chez l'animal et augmentent les effets comportementaux de la cocaïne. (Handelsman [87], Eiler [88], Malcolm [89])

L'amantadine (MANTADIX®), un agoniste des R D1 et D2, est très étudié dans la cocaïnodépendance, et est actuellement en phase II. Elle est initialement indiquée pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenza A chez les populations à risque, notamment les sujets âgés et les insuffisants respiratoires, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et les immunodéprimés ou encore les personnes atteintes de mucoviscidose. L'amantadine est aussi indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson, seule ou en association. Les résultats des études avec cette molécule sont globalement mitigés. Les essais ne montrent, en général, aucune efficacité de l'amantadine vis-à-vis du placebo. (Kampman [90], Shoptaw [91], Gawin [92])
Pourtant, un essai récent dont s'est occupé Kampman [93], explique que l'amantadine versus placebo est efficace dans la toute première phase de sevrage et lorsque les patients ont de sévères symptômes de sevrage puisque les patients sous amantadine ont fourni plus d'urines négatives et diminué durant plus de temps leur consommation de cocaïne par rapport au placebo. De nombreuses études ont aussi été effectuées afin de comparer l'efficacité de l'amantadine versus placebo chez des cocaïnomanes sous traitement de substitution pour une héroïnomanie. Ces études ne dévoilent pas de résultats satisfaisants en terme de réduction de l'usage de la cocaïne ou de réduction du craving (Perez de Los Cobos [94], Handelsman [95], Kosten [96]).

Quant aux antagonistes des R D2, d'après les études, ils ne diminuent pas l'usage de la cocaïne et causent souvent des effets cliniques secondaires tels que dysphorie et dyskinésies. (Ohuoha [97], Grabowski [98])
Pourtant, le flupenthixol (FLUANXOL®), antagoniste des R D1 et D2, appartenant à la famille des thioxanthènes et indiqué dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques), est étudié cliniquement dans le cadre de la cocaïnodépendance. Dans une étude clinique de Evans [99], le flupenthixol semble n'avoir aucun effet, versus placebo, sur les effets subjectifs engendrés par la cocaïne IV.

Par contre, une autre étude ouverte, menée par Levin [100] insiste sur le fait qu'environ 15 à 60% des cocaïnomanes sont atteints de schizophrénie et c'est dans ce cas précis que le décanoate de flupenthixol à 40 mg toutes les deux semaines peut s'avérer utile dans le traitement de sevrage de la cocaïnomanie. Là, il permet de diminuer significativement les urines positives, durant 6 semaines chez des cocaïnomanes schizophrènes, sans compter qu'il est très bien toléré par cette population. Le flupenthixol se montre donc digne d'intérêt pour cette catégorie de cocaïnomanes.

Action au niveau du GABA [101] [102]

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui module le système de la récompense cérébral grâce à l'innervation du nucleus accumbens par des neurones gabaergiques. Chez les animaux, le GABA inhibe la libération de DA et atténue les effets renforçants et stimulants de la cocaïne, propriétés confirmées d'après une étude réalisée par Brebner [101].
Ainsi, les agents gabaergiques pourraient avoir un potentiel thérapeutique en réduisant l'activité du système dopaminergique mésolimbique de la récompense.
Dans ce groupe, les molécules les plus étudiées sont la tiagabine (GABITRIL®), le topiramate (EPITOMAX®), le valproate de sodium (DEPAKINE®, DEPAKOTE®, MICROPAKINE®), le vigabatrin (SABRIL®), la gabapentine (NEURONTIN®) et le baclofène (LIORESAL®).
Pour l'instant, la tiagabine et le topiramate sont les deux seuls agents gabaergiques qui font preuve d'une réelle efficacité dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.
Les autres molécules donnent des résultats mitigés et la toxicité oculaire du vigabatrin limite son utilisation dans les essais.
Cependant, avec cette classe pharmacologique, la prise de drogue peut être diminuée par des mécanismes non spécifiques comme une sédation augmentée. Les substances qui diminuent l'usage de drogue par des mécanismes non spécifiques ont généralement une utilité clinique limitée car ils sont susceptibles d'interférer avec d'autres comportements non liés à la drogue. (Cousins [102])

- La tiagabine [59] [103] [104] [105]

La tiagabine est un médicament initialement prescrit dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondaires généralisées en addition à d'autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

Pharmacologiquement parlant, la tiagabine est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial.
Ainsi, l'administration de cet anticonvulsivant entraîne une augmentation rapide de la concentration en GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur, au niveau du SNC.
Un essai clinique réalisé par Sofuoglu [103] montre que la tiagabine n'affecte pas les effets physiologiques induits par la cocaïne (fréquence cardiaque et pression artérielle) tout en atténuant ses effets subjectifs (désir de cocaïne, etc.).
Un autre essai clinique de phase II (Winhusen [104]) randomisé, versus placebo et en comparaison à 2 autres molécules, prouve, étude statistique à l'appui, l'efficacité de la tiagabine à 20 mg (analyses urinaires, usage de cocaïne).
Gonzalez [105], dans autre étude de phase II de 10 semaines, a démontré que de hautes doses de tiagabine (24 mg par jour) augmentent significativement la proportion d'urines négatives par rapport au placebo chez des patients cocaïnomanes déjà sous méthadone.
A contrario, de faibles doses de tiagabine (12 mg par jour) n'ont aucune efficacité.

- Le topiramate [59] [106]

Le topiramate est indiqué, seul ou en association dans le traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques chez l'adulte et l'enfant ou encore dans le traitement de fond des migraines rebelles chez l'adulte. Cette molécule augmente l'activité GABAergique en se fixant sur les récepteurs du GABA et en les stimulant.
L'efficacité du topiramate a été comparée, aux Etats-Unis, à celle d'un placebo, (étude en double aveugle) chez 20 patients, par Kampman [106] dans une étude de phase II. Dans le groupe des sujets sous topiramate, l'antiépileptique est administré graduellement, chaque jour jusqu'à atteindre une dose de 200 mg par jour, cela durant 8 semaines consécutives. Après la huitième semaine d'étude, les sujets traités par le topiramate ont fait preuve d'une abstinence accrue vis-à-vis de la cocaïne par rapport au groupe placebo.
Actuellement, une étude de phase III concernant ce médicament est en cours.

- Le baclofène [59] [107] [108] [109]

Le baclofène est un analogue du GABA, agoniste des récepteurs GABA B il possède une action antispastique basée sur le ralentissement de la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la mœlle épinière.

Il est particulièrement indiqué dans le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaque et des affections médullaires (d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique ou d'origine cérébrale).
Une administration de baclofène avant prise de cocaïne n'augmenterait pas les effets de renforcement et cardiovasculaires de la cocaïne (Lile [107]).
Les résultats des études cliniques concernant cette molécule donnent des résultats mitigés. En effet, une étude de Haney [108] démontre que le baclofène permet de diminuer l'usage de cocaïne chez des cocaïnomanes exclusifs non traités par méthadone. Cette même molécule n'a aucune efficacité chez les co-dépendants cocaïne/opiacés traités par méthadone.
Dans une autre étude de phase II de Shoptaw [109], le groupe des personnes sous baclofène à 20 mg 2 fois par jour fournit plus d'urines négatives que le groupe sous placebo. Par contre, dans cette même étude, aucune différence significative ne fut trouvée entre le groupe baclofène et placebo en ce qui concerne le craving et la rétention dans le traitement.

Action au niveau de la sérotonine [33] [34] [110] [111] [112] [113] [114]

La sérotonine régule et module la fonction dopaminergique au niveau du système de la récompense. Le métabolisme de ce neurotransmetteur est fortement impacté par la prise de cocaïne qui, à la fois, inhibe sa recapture présynaptique et possède une forte affinité pour ses récepteurs (R 5HT3 surtout). (Muller [33])
Même si toutes les relations entre cocaïne et sérotonine ne sont pas encore totalement élucidées et comprises, donc, sujettes à contreverse (Walsh [34], Bubar [110]), le système sérotoninergique s'avère être une nouvelle voie thérapeutique potentielle dans le traitement de sevrage (Muller [33], Walsh [34]).
Ainsi, les médicaments visant à modifier l'action de la voie sérotoninergique sont devenus une cible pour la recherche. En particulier, un certain nombre d'études précliniques et cliniques ont examiné si les antagonistes des R 5-HT2, comme la ritansérine (TISTERTON®) et les antagonistes des R 5-HT3 tel que l'ondansétron (ZOPHREN®) pouvaient être efficaces pour réduire le craving et l'usage de cocaïne.
La ritansérine est une molécule commercialisée aux Etats-Unis dans le traitement de l'anxiété et de la dépression chez l'adulte. Malgré des débuts encourageants lors des essais précliniques, cette molécule n'a pas montré de différence significative par rapport au placebo chez les humains. (Cornish [111], Johnson [112]).

L'ondansétron, dispensé dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique, donne de bons résultats (essai clinique de phase II versus placebo) car il permet une meilleure rétention dans le traitement des patients et diminue significativement l'usage de la cocaïne. (Johnson [113])

Les ISRS, comme nous l'avons vu dans le chapitre "5.2.2 Les traitements médicamenteux actuels", ont beaucoup été étudiés dans le traitement de sevrage de la cocaïne. Cependant, les résultats n'ont pas du tout été probants. Seule, la sertraline (ZOLOFT®), avait été dénommée prometteuse par le programme CREST, lors des essais cliniques standardisés. Cependant un récent essai de Gonsai [114] indique que la sertraline n'est pas plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes dépressifs et réduire l'usage de la cocaïne chez des cocaïnomanes souffrant d'épisodes dépressifs.

Action au niveau du glutamate [115] [116]

Le glutamate est un acide aminé neuromédiateur mis en jeu dans les transmissions synaptiques excitatrices. La cocaïne favorisant la formation de récepteurs postsynaptiques au glutamate (récepteurs NMDA), l'idée fut donc de développer des antagonistes de ces récepteurs. Le blocage des R NMDA inhibe l'activité de la DA impliquée dans le système de la récompense et, chez le rat, permet de réduire l'auto-administration de cocaïne (Pulvirenti [115]).

La mémantine (EBIXA®) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Il est encore actuellement étudié en phase IIb de recherche clinique bien que, dans une autre étude, en phase IIa, Collins [116] établit que l'administration de 20 mg de mémantine chaque jour à des cocaïnomanes augmente les effets subjectifs de la cocaïne.

Action au niveau calcique [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124]

Les inhibiteurs calciques, par l'inhibition du flux de calcium, permettraient, chez l'animal, de réduire la libération de neurotransmetteurs et notamment de DA induite par la cocaïne et d'améliorer le comportement de renforcement de la cocaïne (Johnson [117]). D'ailleurs, dans cette même étude, il est démontré que l'abus de cocaïne augmente significativement le risque de choc ischémique cérébral. Ce risque est dû au vasospasme des artères cérébrales engendré par une hausse du taux de monoamines, notamment la DA, au niveau extracellulaire, lors de l'administration de cocaïne.

Puisque les études précliniques attestent que les inhibiteurs calciques diminuent le taux de DA extracellulaire, sont-ils efficaces pour traiter la dépendance à la cocaïne ?

L'amlodipine (AMLOR®, VASKYL®), la nifédipine (ADALATE®, CHRONADALATE®) et l'isradipine (ICAZ LP®) sont indiquées dans le traitement préventif de l'angor et dans l'HTA essentielle.
A ce jour, les différentes études cliniques de phase II réalisées avec ces dihydropyridines n'ont pas démontré leur efficacité par rapport au placebo sur la réduction de l'usage de cocaïne ou le craving chez l'homme. (Malcolm [118], Malcolm [119], Roache [120]) Cependant, ces médicaments permettent de diminuer la pression artérielle lors de la prise de cocaïne, et ainsi de diminuer les risques d'accidents vasculaires cérébraux engendrés par cette drogue. (Malcolm [121], Muntaner [122], Sofuoglu [123])

De même pour le diltiazem (BITILDIEM®, MONOTILDIEM®, TILDIEM®), inhibiteur calcique appartenant à la famille des benzothiazépines, les études in vitro et sur animaux relatent le fait qu'il atténue les effets de la cocaïne, pourtant, une fois de plus, les études sur l'homme n'ont rien prouvé. (Rowbotham et al [124]).

Action au niveau du système opioïde [125] [126] [127] [128] [129] [130]

Les peptides endogènes opioïdes se situent au niveau de l'aire tegmentale ventrale du nucleus accumbens et du pallidum ventral ; neurones impliqués dans les mécanismes qui aboutissent au phénomène de craving (Napier [125]). Ils interagissent avec 3 classes majeures de récepteurs : δ, κ et μ.
Même si l'on ignore encore l'essentiel des interactions existantes entre la cocaïne et le système opioïde endogène, le ciblage des R δ, κ, μ constitue une approche thérapeutique intéressante (cf "4.2.2 Actions de la cocaïne")
La buprénorphine, la méthadone et la naltrexone sont les 3 molécules les plus étudiées dans cet objectif, elles sont actuellement en essais de phase II, les agonistes des R opioïdes μ donnant pour l'instant les meilleurs résultats.

La buprénorphine est à la fois un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ et un antagoniste des récepteurs κ, elle est habituellement indiquée chez l'adulte, dans les douleurs intenses comme les douleurs postopératoires ou encore les douleurs d'origine néoplasiques (TEMGESIC®)

Elle est aussi indiquée dans le traitement substitutif (SUBUTEX®) des pharmacodépendances majeures aux opiacés.
Pour l'instant, la buprénorphine a été uniquement testée cliniquement pour la cocaïnodépendance chez les codépendants cocaïne/opiacés à cause de son fort potentiel addictif, son auto-administration chez les humains étant fréquente en l'absence d'héroïne.
Versus placebo, la buprénorphine est efficace à hautes doses (8 à 16 mg) pour réduire l'usage de cocaïne (d'après les analyses urinaires) chez les co-dépendants cocaïne/opiacés (Montoya [126], Compton [127]). La réduction de l'usage de la cocaïne par la buprénorphine semble, d'après ces études, indépendante de celle exercée sur les drogues opioïdes. Par contre, la buprénorphine n'est pas plus efficace que le placebo en terme de rétention du traitement.

La méthadone (METHADONE AP-HP) est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ, elle est également indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.
Les études avec la méthadone sont toujours réalisées sur des sujets polytoxicomanes (co-dépendance cocaïne/opiacés) et sont souvent réalisées en comparaison avec la buprénorphine. Schottenfeld [128] a remarqué (toujours en se basant sur des analyses urinaires) que les polytoxicomanes (cocaïne/opiacés) du groupe méthadone font preuve d'une abstinence pour les drogues, notamment pour la cocaïne, et d'une rétention dans le traitement supérieures au groupe buprénorphine.
Toutefois, comme pour la buprénorphine, l'usage de la méthadone dans le traitement de la cocaïnodépendance reste limité de façon à éviter les abus.

Les antagonistes des récepteurs opioïdes, tels la naloxone (NARCAN®) et la naltrexone (REVIA®) sont eux aussi étudiés chez des patients dépendants à la fois à l'alcool et à la cocaïne, mais les résultats issus de diverses études sont parfois en contradiction.
Selon Hersh [129], la naltrexone (REVIA®) à 50 mg/jour n'est pas plus efficace que le placebo chez les co-dépendants alors que les résultats d'un autre essai clinique (Schmitz [130]) viennent plaider en faveur de l'efficacité d'un traitement par la naltrexone (50mg/jour) appuyé par une thérapie comportementale.

Action au niveau de la CRH (Corticotropin Releasing Hormone) [18] [59] [131] [132] [133] [134] [135] [136] [137] [138] 139]

Certaines recherches soulignent le rôle joué par les glucocorticoïdes dans les comportements compulsifs associés à la consommation de drogues et notamment de la cocaïne (Piazza [131], Majewska [132]).

Des essais précliniques basés sur ces constatations ont eu pour but d'évaluer l'efficience de molécules anti-CRH comme la métyrapone (METOPIRONE®) qui inhibe de façon réversible la biosynthèse du cortisol, de la corticostérone et de l'aldostérone (blocage de l'hydroxylation enzymatique en 11-β sur le noyau stéroïde) avec pour conséquence la disparition du rétrocontrôle exercé par le cortisol sur l'hypophyse et par là amène à une augmentation de la synthèse en ACTH (Adréno-corticotrophic Hormone).

La métyrapone est indiqué dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral) ainsi que dans l'exploration de la sécrétion d'ACTH pour le diagnostic étiologique des syndromes de Cushing et des insuffisances corticotropes.

Chez le rat (Marinelli [133]), la métyrapone administrée 3 heures avant une prise de cocaïne, réduit à hauteur de 50% la réponse locomotrice des rats pour la drogue, le phénomène étant réversible grâce à l'injection de corticostérone.

Chez l'homme, une seule étude clinique (Winhusen [134]) de sécurité a été effectuée sur 20 patients dans le but d'analyser les interactions métyrapone/cocaïne, versus placebo. La métyrapone est très bien tolérée et elle n'exacerbe pas les effets physiologiques et subjectifs induits par la cocaïne. D'autres essais cliniques (phase I) ont été réalisés avec des molécules inhibant la fonction cortico-hypophysaire, comme le kétoconazole ou la déxaméthasone, mais celles-ci n'ont pas démontré le bien-fondé de leur utilisation contre l'usage compulsif de la drogue alors qu'une réduction de la synthèse de cortisol et une inhibition de l'axe cortico-hypophysaire étaient pourtant parallèlement observées (Ward [135] [136]).

La prastérone (DHEA ou déhydroepiandrostérone), un androgène, a été elle aussi testée versus placebo et favoriserait la consommation de cocaïne (Shoptaw et al [137]).

Les résultats sont donc contrastés et mitigent l'enthousiasme pour une approche thérapeutique fondée sur une manipulation de l'axe cortico-hypophysaire.

L'origine des écarts observés, chez l'homme et le rongeur, en terme de réponse thérapeutique, pourrait s'expliquer par le fait que les doses de cocaïne administrées chez le rat, lors de la phase initiale des essais, sont beaucoup plus faibles que celles consommées par les cocaïnomanes (Goeders et al [138]).

D'autres études et recherches avec d'autres molécules anti-CRH devraient être réalisées chez l'humain pour clarifier la situation.

Cependant, toujours dans cette même voie, Pier Vincenzo Piazza [139] a identifié les récepteurs cérébraux (GR pour Glucocorticoids Receptors) sur lesquels les hormones glucocorticoïdes agissent et induisent ainsi une sensibilisation de la réponse de l'organisme à la cocaïne. En effet, l'inactivation sélective du gène codant pour ces récepteurs dans un cerveau de souris ou l'administration d'un antagoniste des GR diminuent profondément l'auto-administration de cocaïne par l'animal.

5.3.3 Les médicaments de demain : molécules à l'étude

Les substituts de la cocaïne

Actuellement, 2 molécules sont à l'étude : les amphétamines et la cocaïne par voie orale mais les recherches sont limitées par crainte du fort potentiel addictif de ces molécules qui peut biaiser les études.

Les amphétamines [12] [140] [141]

Les amphétamines sont des agonistes sympathomimétiques indirects. Elles exercent leur activité directement sur les neurones utilisant la NA et la DA comme neuromédiateurs ; certaines d'entre elles ont une activité préférentielle et presque spécifique sur les neurones à sérotonine.

Les amphétamines ont une double action, si d'une part elles inhibent la recapture de DA et de NA en se fixant sur les transporteurs de ces neuromédiateurs, d'autre part, elles augmentent considérablement leur libération.

L'amphétamine est le chef de file d'une famille de substances chimiquement et pharmacologiquement proches les unes des autres, désignées d'une façon générique comme "amphétamines" ou populairement "speed".

Les effets de ces drogues sont identiques et voisins de ceux induits par l'usage de cocaïne. C'est ainsi qu'elles sont à l'étude pour une approche de substitution dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Les amphétamines sont actuellement évaluées en études cliniques de phase II et enregistrent des résultats convaincants, notamment pour la dextroamphétamine à libération prolongée, qui (analyses urinaires à l'appui…), à la dose de 60 mg par jour, versus placebo (Shearer [140]),

réduirait l'usage, le besoin irrésistible, et la sévérité de la dépendance chez les toxicomanes pratiquant l'injection. Le traitement à la dextroamphétamine se révélerait également efficace en association à une thérapie à la méthadone, elle-même couplée à une thérapie comportementale, mais uniquement pour des doses de méthadone supérieures à 30 mg (Grabowski [141]).

La cocaïne par voie orale [142]

Une étude clinique de phase IIa a été réalisée par Walsh [142] pour évaluer la sécurité et l'utilité de la cocaïne par voie orale chez des cocaïnomanes injecteurs. Le principe de cette étude est le suivant : durant 5 semaines, 8 cocaïnomanes ont reçu des doses orales de cocaïne (0 mg durant 10 jours, 25 mg durant 3 jours, 50 mg pendant 4 jours, 100 mg pendant 10 jours et enfin 0 mg pendant 7 jours). Des injections IV de cocaïne sont administrées parallèlement à ces cocaïnomanes. Des mesures physiologiques, subjectives et pharmacocinétiques sont réalisées avant et après les injections de cocaïne pour évaluer l'interaction entre la cocaïne par voie orale et les injections de cocaïne. Les résultats indiquent que les doses orales de cocaïne combinées à des doses IV ont été bien tolérées. Cependant, la cocaïne par voie orale atténue très modestement les effets physiologiques et subjectifs de la cocaïne par voie IV.

Les analogues de la cocaïne [143]

La cocaïne a servi de matériel de base pour la synthèse d'analogues de propriétés différentes. Ainsi, un de ses analogues : le PTT, ligand du transporteur de la DA de longue durée d'action, fait l'objet d'études. Après une seule injection, il a été observé une réduction de l'auto-administration de cocaïne par des singes rhésus pendant plus de 4 heures. Cette molécule n'a pas en elle-même de potentiel d'abus et apparaît comme un excellent candidat du traitement de la dépendance à la cocaïne. (Stocker [143])

<u>Les antagonistes présynaptiques de la cocaïne</u>

La vanoxerine ou le GBR-12909 [144] [145] [146]

La vanoxerine a été synthétisée dès la fin des années 70 avec vocation initiale à servir d'antidépresseur avant qu'en 1989, des chercheurs suggèrent son utilisation dans le traitement de l'addiction à la cocaïne. (Preti [144])
La vanoxerine est un inhibiteur, non compétitif et de haute affinité (500 fois supérieure à celle de la cocaïne) pour le transporteur présynaptique de la recapture de la DA. Elle agit donc en

augmentant les taux de DA dans la fente synaptique mais de façon plus lente et avec moins d'importance que ne le fait la cocaïne, empêchant ainsi la survenue du stade euphorique.
En 1995, Rothman [145] étudie les effets de la vanoxerine chez le singe rhésus et découvre qu'une injection de vanoxerine diminue considérablement l'auto-administration de cocaïne sans, d'autre part, inhiber les désirs vitaux comme la faim et la recherche de nourriture, ce qui permet de conclure à un atténuement marqué du phénomène de craving.
En phase I de recherche clinique, Cantilena [146] montre que la vanoxerine n'induit pas de comportements addictifs et qu'elle est très bien tolérée et produit une sédation plutôt qu'une excitation.
Une étude d'interaction cocaïne/vanoxerine est en cours. Un essai clinique de phase II pourrait être prévu.

Le NS 23-59 [59]

Le NS 2359 est un autre inhibiteur du transporteur de la DA qui subit actuellement une étude clinique de phase I afin d'évaluer sa sécurité et ses interactions avec la cocaïne. Les études précliniques de ce composé ont été très encourageantes.

Les antagonistes fonctionnels de la cocaïne

Les agonistes des R dopaminergiques

- L'adrogolide (ABT 431, DAS 431) [147] [148]

L'adrogolide est une prodrogue qui est rapidement convertie dans le plasma en un composé nommé A 86929, un agoniste des R D1. Dans les études animales, l'adrogolide réduit l'auto-administration et la dépendance à la cocaïne sans produire de comportements addictifs (Giardina [147]).
Dans une étude clinique de phase IIa de Haney [148], l'adrogolide administré en IV (2 ou 4 mg) est bien toléré par les cocaïnomanes, cette molécule réduit les effets subjectifs induits par la cocaïne et à la dose de 4 mg, elle permet de diminuer le craving.
Par contre, l'adrogolide a l'inconvénient, après administration par voie orale, de subir un très fort effet de passage hépatique diminuant ainsi sa biodisponibilité dans l'organisme (environ 4%).
Le développement d'une forme destinée à la voie pulmonaire d'adrogolide permettrait de résoudre le problème.

- Le BP 897 [83] [149]

Nous avons déjà vu que les agonistes des R D3 constituent une voie thérapeutique prometteuse dans le traitement de la cocaïnodépendance (Le Foll [83]).
Cependant, la capacité à créer des dépendances de ces agonistes est un problème à prendre en considération. Pour cette raison, la recherche s'oriente plutôt vers l'identification et le développement d'agonistes partiels tel le BP 897. (Le Foll [83]) qui pourraient être utile dans le maintien de l'abstinence. (Garcia-Ladona [149]).
Le BP 897 devrait prochainement subir des études cliniques.

Les agonistes des R opioïdes •

- Le U-69593 [150]

Pour déterminer les effets de ces agonistes sur les effets comportementaux associés à la cocaïne, Collins [150] a mené une expérience. Des rats ont été traités avec un agoniste sélectif des R κ : le composé U-69593, seul ou en association avec la cocaïne.
Leur activité locomotrice a été mesurée chaque jour ainsi que la densité cérébrale des transporteurs de la DA et des R dopaminergiques. L'activité locomotrice a été réduite chez les rats traités par U-69593 en association ou non à la cocaïne par comparaison aux rats témoins.
Après 5 jours de traitement, les effets de la cocaïne ont été réduits chez les rats traités. Quand le composé U-69593 est administré 5 fois avec 3 jours d'intervalle, il n'a pas d'effet sur l'activité locomotrice de base, mais réduit quand même l'activité associée à une injection de cocaïne. Après 5 jours d'injection consécutifs, le composé U-69593 diminue la densité des transporteurs de la DA et des R D2. Ces changements de densité ne sont pas observés lors du protocole d'injections avec intervalle de 3 jours.
Ces données indiquent que les effets associés à un traitement journalier au U-69593 sont atténués si la molécule est administrée de manière plus espacée, tout en maintenant un blocage de l'activité induite par la cocaïne.
De plus l'agoniste U-69593 peut bloquer les effets locomoteurs induits par la cocaïne sans perturbation majeure du système dopaminergique.

Les agonistes des R • [151]

Les R σ sont des récepteurs localisés dans les organes cibles des effets σ psychostimulants et toxiques de la cocaïne (comme le cerveau et le coeur).

Un antagonisme fonctionnel des récepteurs σ peut être obtenu en utilisant soit des antagonistes pharmacologiques soit des oligodésoxynucléotides antisens.
Les antagonistes pharmacologiques agissent en interférant avec l'accès de la cocaïne aux R σ tandis que les oligodésoxynucléotides antisens diminuent le nombre de R disponibles en inhibant la synthèse de nouveaux R.
Des études pharmacologiques prouvent que les antagonistes des R σ (particulièrement du sous-type σ1) atténuent un certain nombre de comportements induits par la cocaïne chez des souris, incluant l'activité locomotrice ainsi que les convulsions et la létalité. (Matsumoto [151])

L'ibogaïne [152] [153] [154]

L'ibogaïne est un alcaloïde naturel indolique provenant de la racine de Tabernanthe Iboga, arbuste d'Afrique Equatoriale. Au Gabon en particulier, l'ibogaïne est utilisée à hautes doses pendant des cérémonies, ainsi que lors de rites religieux, et au cours de pratiques de médecine traditionnelle.
L'ibogaïne possède des propriétés hallucinogènes et stimulantes. La prise d'ibogaïne ne facilite pas l'interaction entre les personnes, et occasionne une période de plusieurs heures où le sujet reste allongé et ne peut ou ne veut pas parler. Elle conduit à des états de rêve sans perte de conscience. Le sujet éprouve des impressions fantastiques, sans changement de perception de l'environnement, sans dépersonnalisation ni altération au cours de la pensée. Ainsi, l'ibogaïne pourrait être utilisée comme catalyseur du processus psychothérapeutique. Les effets physiologiques ont une durée de 24 à 36 heures.
Des études révèlent qu'une administration unique ou répétée d'ibogaïne peut réduire l'auto-administration IV de cocaïne chez des rongeurs. La plupart de ces effets ont été rapportées comme durant au moins 24 heures et jusqu'à plusieurs semaines chez certains rats. Les mécanismes précis de l'action anti-addictive de l'ibogaïne ne sont pas connus. Cependant, il est clair que l'ibogaïne peut cibler des aspects variés de l'addiction (craving...). (Szumlinski [152])
Aux Etats-Unis, le NIDA a ainsi ajouté l'ibogaïne à la liste des substances dont l'activité dans le traitement de la dépendance aux stupéfiants doit être examinée.
Les études de liaison par radioligands (Sershen [153], Maisonneuve [154]) suggèrent que l'affinité de l'ibogaïne pour les R κ, σ, μ et NMDA peut être physiologiquement pertinente pour son action. Il est clair que des R non dopaminergiques sont capables de moduler le

relargage de DA et de sérotonine. De tels sites interagissent entre eux pour contrôler le relargage de DA et moduler les réponses à la cocaïne. L'efflux augmenté de sérotonine en présence de cocaïne est atténué par l'ibogaïne. La modulation sérotoninergique de la DA semble être un site d'action primaire. Il semble que ce soit l'effet cumulatif de l'ibogaïne qui altère les réponses à la cocaïne.

Un alcaloïde synthétique de l'iboga, le 18méthoxycoronaridine (18-MC) a été synthétisé par Kuehne. Dans des modèles animaux, le 18MC réduit l'auto-administration IV de cocaïne, de morphine, de méthamphétamine et de nicotine, ainsi que la consommation orale d'alcool et de nicotine.
L'intérêt du 18-MC est qu'il exerce ses effets anti-addictifs sans produire les effets indésirables associés à l'ibogaïne (ataxie, bradycardie, neurotoxicité cérébrale, tremblements). Le 18-MC est donc une stratégie potentiellement plus sûre pour le traitement de formes multiples d'abus.
Des études portant sur des R ont montré que le 18-MC est un antagoniste puissant des R nicotiniques $\alpha 3\beta 4$. Ces R nicotiniques se trouvent principalement dans la voie disencéphalique qui agirait en modulant la voie mésocorticolimbique.
Des antagonistes des R nicotiniques $\alpha 3\beta 4$ pourraient représenter une approche totalement nouvelle dans le traitement des désordres addictifs multiples et le 18-MC pourrait être le premier d'une classe d'agents synthétiques agissant par ce mécanisme.

L'approche pharmacocinétique

Le but de cette approche est d'empêcher la cocaïne d'atteindre son site d'action au niveau du cerveau, plusieurs techniques pharmacocinétiques sont à l'étude :
-L'utilisation d'AC anti-cocaïne qui forment un complexe avec la cocaïne, trop large pour passer la barrière hémato-encéphalique (thérapie vaccinale).
-L'augmentation du catabolisme de la cocaïne grâce à des AC catalytiques ou encore des enzymes (immunothérapie passive).
Ces deux procédés ont été essayés sur des animaux, et ont permis de réduire la concentration en cocaïne dans le cerveau ainsi que de diminuer les effets comportementaux induits par la drogue.
Dans cet exposé, seule la thérapie vaccinale sera abordée car aucune étude concernant l'immunothérapie passive chez l'homme n'a encore été réalisée.

La thérapie vaccinale

- Histoire

L'une des premières observations relative à la mise au point d'un vaccin contre une drogue date de 1974. Des scientifiques ont alors établi qu'une molécule dérivée de l'héroïne, injectée à des singes rhésus rendus dépendants et habitués à l'auto-administration, permet de réduire notablement les phénomènes de manque (craving). En 1996, une équipe de Stanford (Californie) annonce avoir découvert un composé dérivé de la cocaïne qui semble pouvoir faire office d'antigène dans la mise au point d'un vaccin. Celui-ci sera réalisé trois ans plus tard, en août 1999, par un groupe de scientifiques américains, dirigé par Kim D. Janda (The Scrippa Research Institute, La Jolla, Californie). Ils annoncent aussi que les essais sur l'homme débuteront avant la fin de l'année 1999.

- Composition du vaccin [155]

La molécule utilisée dans la mise au point du vaccin est la succinylnormocaïne ; un dérivé de la cocaïne lié à un groupe méthyle ester pour éviter la dégradation de cette dernière en benzoylecgonine. Ce composé est trop petit pour être antigénique, c'est pourquoi il est couplé à la sous-unité d'une toxine cholérique B recombinante (protéine porteuse), le tout étant adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium qui sert d'adjuvant. C'est cette association que la firme Xenova (Grande-Bretagne) nomme TA-CD.
C'est une véritable vaccination, avec production par le patient d'AC immobilisant physiquement la drogue et interdisant à cette dernière de se lier à sa cible centrale, le transporteur de la DA car le complexe anticorps/cocaïne est trop gros pour passer la barrière hémato-encéphalique. (Kosten[155])

- Induction de la réponse AC [156]

Dans une expérience menée par Fox [156] des souris sont immunisées par une série d'injections et les taux d'AC anti-cocaïne mesurés à différents temps. Le taux d'AC augmente significativement durant la succession d'injections et pourrait rester en quantité suffisante durant un an.
De plus, des tests ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) montrent que ces AC se lient peu à la benzoylecgonine et à l'ecgonine méthylester par rapport à la cocaïne. Il n'y a donc pas de risque de saturation des AC par ces métabolites inactifs. Ils reconnaissent aussi la

norcocaïne (métabolite actif) et le cocaéthylène. Ils seraient donc capables de neutraliser tous les composants actifs liés à l'administration de cocaïne.

- Etude clinique de phase I [155]

L'entreprise de biotechnologie Xenova a annoncé que les essais cliniques concernant le TA-CD ont lieu à l'université de Yale aux Etats-Unis, sous la direction du Docteur Kosten et sont soutenus par le NIDA.

Tout d'abord, une étude clinique de phase I a été réalisée par Kosten [155], versus placebo, afin d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité de TA-CD. Celle-ci concernait 34 sujets abstinents (depuis 30 jours) auparavant cocaïno-dépendants (historique de cocaïnomanie entre 3 et 10 ans) vivant dans un centre de désintoxication mais ayant une réelle motivation pour arrêter la drogue.

Huit sujets reçoivent 13 µg de TA-CD, 10 sujets reçoivent 82 µg de TA-CD et 10 autres sujets 709 µg de TA-CD, versus 2 placebos dans chaque groupe. Chaque patient reçoit 3 doses de la quantité indiquée à 0, 4 et 8 semaines.

D'après cette étude, le TA-CD permet aux organismes humains la production d'AC spécifiques ; le pic d'anticorps arrive en moyenne 84 jours après les premières doses de 13 µg et de 82 µg mais 70 jours après la dose de 709 µg, avec cependant des variations inter-individuelles.

La durée d'efficacité de la vaccination serait d'une année entière car chez les 15 sujets qui sont suivis ensuite durant un an, le taux d'anticorps décline en un an pour les 3 groupes et le taux de déclin a été comparable dans tous les groupes.

- Effets secondaires de TA-CD [155]

Dans les études précliniques tout d'abord, TA-CD ne montre aucune toxicité chez l'animal.

Durant l'étude clinique de phase I de Kosten [155], les effets secondaires du vaccin étaient sans danger. Il s'agissait surtout de réactions locales au point d'injection comme des douleurs, des indurations, des érythèmes, et une sensibilité dues à l'hydroxyde d'aluminium, mais celles-ci se sont résolues d'elle même en quelques jours.

Les effets systémiques les plus fréquemment rencontrés furent les suivant : tachycardie, HTA, céphalées, une élévation de température, cependant, il est bon de mentionner que ces effets sont aussi apparus avec le placebo. Les seuls effets secondaires qui ne sont pas apparus avec le placebo, mais qui ont disparu en moins de 48 heures, sont : les crampes (10%) au niveau du

bras de l'injection et les nausées (8%). De plus, le vaccin ne cause pas d'effets semblables à la cocaïne car dans celui-ci, la succinylnormocaine est liée de façon covalente à la protéine porteuse par un lien stable donc ne peut se détacher, et la quantité de succinylnormocaine est environ 1000 fois moindre que la dose habituelle de cocaïne utilisée par les toxicomanes. Ce vaccin est donc dans l'ensemble plus que bien toléré.

- Etudes cliniques de phase II [157] [158]

Le 14 juin 2004, le groupe Xenova a présenté les résultats des deux études cliniques ouvertes de phase IIa réalisées sur l'homme avec le TA-CD. [157]
Ces deux études avaient pour objectif d'évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité clinique de TA-CD chez 22 cocaïnomanes au total.
Dans l'une de ces études, 9 cocaïnomanes ont reçu le vaccin TA-CD pour l'évaluation de ce dernier dans la prévention de la rechute, ces sujets ne devaient pas consommer de cocaïne deux semaines avant l'étude.
Dans la deuxième étude, il n'était pas nécessaire que les 13 sujets cocaïno-dépendants aient des urines négatives avant l'étude car cela permettait d'étudier le rôle de TA-CD dans l'initiation de l'abstinence.
Les sujets recevaient entre 3 doses de 100 microgrammes et 5 doses de 400 microgrammes de TA-CD (maximum de 2000 microgrammes au total).
Les résultats de ces 2 études sont les suivants :
Les AC sont apparus entre 70 et 90 jours après la vaccination et ont persisté durant au moins six mois. De plus, 8 de ces sujets ont reçu une dose de rappel 15 à 18 mois après la première vaccination, l'augmentation du taux d'AC a bien eu lieu chez tous les sujets 2 à 4 semaines plus tard.
Dans l'étude qui traitait de la prévention des rechutes, 75% du groupe révèle une véritable abstinence vis-à-vis de la cocaïne durant les 12 semaines d'étude avec, cependant, un taux de 100% de rechute à 12 mois lors de la disparition des AC de l'organisme.
Dans la deuxième étude, c'est-à-dire le groupe de l'initiation de l'abstinence, 58% des sujets montre une abstinence durant les 12 semaines de l'étude et 42% continue à être abstinent après 6 mois. De plus, les auteurs rapportent que la probabilité de la consommation de cocaïne décroît chez les sujets qui reçoivent une vaccination plus intense, ce qui est à relier directement aux taux d'AC induits par la vaccination.

88 % des sujets dans la première étude et 63% dans la deuxième, ayant rechutés dans les six mois, rapportent une diminution des effets euphoriques de la cocaïne.

Une autre étude clinique de phase IIa, réalisée par Haney [158], poursuivait comme but l'étude de l'impact de la vaccination chez des cocaïnomanes volontaires qui ne cherchaient pas forcément à réduire leur usage de cocaïne. Les résultats publiés en juin 2006 confirment que les patients qui développent un taux élevé d'AC sanguins anti-cocaïne ont une atténuation significative des effets subjectifs de la cocaïne et rapportent aussi un usage plus restreint de cocaïne.

Une autre étude clinique de phase IIb [158] a été réalisée pour évaluer l'efficacité de TA-CD contre placebo, et de façon à pouvoir entrer en phase III. Elle concernait 114 patients cocaïnomanes et héroïnomanes traités par méthadone, la moitié d'entre eux étant traité par le vaccin, l'autre moitié par le placebo. Durant une période de 20 semaines, les sujets ont été examinés 3 fois par semaine afin d'évaluer à la fois l'usage de la cocaïne (tests urinaires) et l'antigénicité du vaccin (prise de sang).

La première source de satisfaction fut l'observation d'une abstinence à la cocaïne durant les 3 semaines consécutives suivant la vaccination. Cependant, l'enthousiasme soulevé par cette première conclusion fut vite mitigé car les cliniciens constatèrent aussi de bons résultats dans le groupe placebo.

L'efficacité du vaccin a tout de même été démontrée à travers cette étude car le groupe vaccin présente une durée d'abstinence à la cocaïne de 50% supérieure à celle du groupe placebo.

- Résultats du vaccin anti-cocaïne dans le traitement de la cocaïnodépendance [156] [159]

Le vaccin mis au point par la société britannique Xenova aide les cocaïnomanes à se libérer de leur dépendance pendant au moins six mois (pour 42 % d'entre eux). Toutefois, si le vaccin ne permet pas de supprimer le désir de la drogue, il élimine par contre les sensations procurées par la drogue. Cela empêche le plaisir ressenti lors de l'administration, interrompant ainsi le cycle de dépendance entretenu à chaque nouvelle consommation.

Si l'absence de problèmes d'observance constitue l'un des points forts de cette voie thérapeutique, le risque de voir des individus augmenter leurs doses de drogue afin de "submerger" les AC est bien réel (Fox [156]). C'est pourquoi cette thérapie est surtout recommandée afin d'aider des sujets déjà en condition d'abstinence.

Il convient aussi de noter que cette approche vaccinale soulève de nombreux problèmes d'ordre éthique. En effet, les AC anti-cocaïne pourraient être utilisés comme marqueurs pour identifier, pénaliser et stigmatiser des individus vaccinés, ce qui constituerait une atteinte à la vie privée...

De même, les questions relatives aux populations à vacciner sont tout aussi délicates. Pourra-t-on utiliser ce vaccin en prévention? Comment définir les populations à risques?

Doit-on se limiter aux individus dépendants ou à ceux à risque de dépendance ? L'immunisation doit-elle être obligatoire ou réservée aux individus volontaires ? (Cohen [159])

En outre, d'autres questions émergent :

-Une fois la cocaïne inefficace, les toxicomanes ne la remplaceront-ils pas par une autre drogue ?

-Quel sera le schéma de vaccination exact ?

-Pourra-t-on utiliser le vaccin chez la femme enceinte ?

-Ce vaccin sera-t-il disponible en officine de ville ?

-Pourra-t-il être utilisé en association à d'autres médicaments contre l'addiction ?

Les réponses à ces questions devraient être données lors des prochaines études cliniques.

Le TA-CD devrait subir des études de phase III prochainement.

Autres voies futures

Le mécanisme cannabinoïde dans la rechute à la cocaïne [160]

Des recherches récentes viennent de montrer que les récepteurs aux cannabinoïdes jouent un rôle important dans les phénomènes de rechute liés à la dépendance à la cocaïne. De Vries [160] indique que des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes pourraient limiter la tendance à la rechute chez des personnes qui suivent un traitement pour leur dépendance à la cocaïne. Deux récepteurs aux cannabinoïdes sont naturellement activés par les endocannabinoïdes (neurotransmetteurs naturels) dans le cerveau. Il est désormais établi que l'action des endocannabinoïdes est impliquée dans la dépendance à la cocaïne. En travaillant sur des rats, De Vries et ses confrères ont étudié deux composés : un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes (HU120) et un antagoniste de ces récepteurs (SR141716A). Leurs résultats indiquent que l'agoniste HU120 stimule les rechutes chez le rat tandis que l'antagoniste SR141716A "atténue les rechutes induites par une nouvelle exposition à la cocaïne, mais pas les rechutes liées au stress". L'ensemble de ces données révèle donc un lien important entre le

système cannabinoïde et les mécanismes de rechutes vers la cocaïne. D'un point de vue médical, ce travail laisse entendre que des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes pourraient être envisagés dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne.

DCI	Classe pharmacologique	Phase Clinique	Résultats				Commentaires	P.
			RT	DU	DB	AMP		
Désipramine	Antidépresseur imipraminique (tricyclique)	II					Etudes prometteuses au départ, les récentes études n'ont pas été satisfaisantes	53
Imipramine	Antidépresseur imipraminique (tricyclique)	II		×	×	×	Résultats prometteurs uniquement chez les consommateurs par voie nasale et les cocaïnomanes dépressifs	54
Fluoxétine	ISRS	II					Pas de différence avec le placebo chez les cocaïnomanes dépressifs	54
MPH	Agent stimulant	II		×			Diminue l'usage uniquement chez les cocaïnomanes atteints de TDAH	59
Modafinil	Agent stimulant	II	×	×	×	×	Très bonne tolérance	60
Mazindol	Inhibiteur recapture DA & NA	II					Pourrait accroître les symptômes cardiovasculaires de la cocaïne	61
Bupropion	Inhibiteur recapture DA & NA	II					Résultats mitigés selon les études. Etudes réalisées uniquement chez des polytoxicomanes.	61
Disulfirame	Agent dopaminergique	II	×	×	×	×	Très intéressante chez les co-dépendants alcool/cocaïne. Problème de sécurité pharmacocinétique.	63
Sélégiline	Agent dopaminergique	III					Très prometteuse au départ mais récente étude non probante	64
Citicoline	Agent dopaminergique	II		×	×	×		65
Cabergoline	Agoniste dopaminergique	II		×		×		66
Bromocriptine & Pergolide	Agoniste dopaminergique	II					Auto-administration chez l'animal	66
Amantadine	Agoniste dopaminergique	II		×			Diminue l'usage seulement chez les cocaïnomanes exclusifs, au tout début du sevrage	67
Flupenthixol	Neuroleptique	II		×			Résultats positifs chez les cocaïnomanes atteints de schizophrénie dans une étude ouverte	67

Tableau I : Molécules commercialisées et nouvelles indications thérapeutiques

Tiagabine	Anticonvulsivant	II		×				68
Topiramate	Anticonvulsivant	III		×			Etude de phase III en cours	69
Baclofène	Anticonvulsivant	II		×			Résistance des polytoxicomanes	69
Ritansérine	Antagoniste R 5-HT2	II					Etudes insatisfaisantes chez les humains malgré des études précliniques encourageantes	70
Ondansétron	Antagoniste R 5-HT3	II	×	×				71
Sertraline	ISRS	II					Prometteuse au départ mais récente étude insatisfaisante	71
Mémantine	Antagoniste R NMDA	II					Résultats non probants	71
Amlodipine Nifédipine Isradipine & diltiazem	Inhibiteurs calciques (Dihydropyridines)	II					Inefficaces dans le traitement de sevrage mais efficaces dans la prise en charge clinique du cocaïnomane	71
Buprénorphine	Morphinomimétique agoniste/antagoniste	II		×			Etudes réalisées uniquement chez les co-dépendants cocaïne/opiacés. Risque d'addiction	72
Méthadone	Morphinomimétique agoniste pur	II	×	×			Etudes réalisées uniquement chez les co-dépendants cocaïne/opiacés. Risque d'addiction	73
Naltrexone & naloxone	Antagonistes opiacés	II					Résultats mitigés selon les études. Etudes réalisées chez les co-dépendants (cocaïne/alcool)	73
Métyrapone	Anti-CRH	I					La métyrapone n'exacerbe pas les effets de la cocaïne dans l'étude de sécurité	74
Dexaméthasone Kétoconazole Prastérone	Anti-CRH	I					Etudes précliniques prometteuses mais résultats décourageants chez les humains	74

Légende	
RT	Rétention dans le Traitement du patient
DU	Diminution de l'Usage de la cocaïne
DB	Diminution du Besoin de la cocaïne
AMP	Amélioration Médicale et Psychologique

Tableau II : Molécules commercialisées et nouvelles indications thérapeutiques (suite)

DCI	Classe pharmacologique	Phase Clinique & Résultat	Page
Amphétamines	Agent stimulant	Phase II Résultas des études versus placebo satisfaisants chez les cocaïnomanes (et polytoxicomanes avec des doses > 30 mg)	75
Cocaïne par voie orale	Agent stimulant	Phase IIa Cocaïne orale bien tolérée mais résultats de la dernière étude très modestes	76
PTT	Ligand du transporteur de la DA	Etudes précliniques Résultats satisfaisants	76
Vanoxerine (GBR-12909)	Inhibiteur du transporteur présynaptique de la DA	Phase I Résultats des études précliniques satisfaisants. Très bonne tolérance en phase I. Une étude de phase II est prévue	76
NS-2359	Inhibiteur du transporteur présynaptique de la DA	Phase I Résultats des études précliniques satisfaisants. Phase I en cours.	77
Adrogolide	Agoniste des R Daergiques D1	Phase IIa Résultats des études précliniques et cliniques satisfaisants mais problème de biodisponibilité si voie orale	77
BP-897	Agoniste partiel des R D3	Etudes précliniques Résultats des études précliniques satisfaisants, études cliniques prévues	78
U-69593	Agoniste des R opioïdes κ	Etudes précliniques Résultats satisfaisants	78
	Antagonistes des R opioïdes σ	Etudes précliniques Résultats prometteurs	78
Ibogaïne	Mécanisme d'action imprécis à ce jour-Affinité pour les R opioïdes et NMDA	Etudes précliniques Résultats satisfaisants, le NIDA a ajouté cette molécule à la liste des molécules qui doivent subir des études cliniques	79
18-MC	Dérivé de l'ibogaïne-antagoniste des R nicotiniques	Etudes précliniques Résultats satisfaisants-potentiellement plus sûr que l'ibogaïne	80
TA-CD	Thérapie vaccinale	Phase II Résultats des études de phase II très prometteurs-problèmes éthiques à résoudre	80

Tableau III : Molécules à l'étude, les stratégies thérapeutiques de demain

5.4 Approche non médicamenteuse

5.4.1 Opération de neurochirurgie [161]

Des chercheurs du CNRS, ont montré que, par une opération de neurochirurgie, la motivation des rats peut être diminuée pour la cocaïne, alors qu'elle est augmentée pour les "récompenses naturelles" comme la nourriture. Cette intervention chirurgicale est actuellement pratiquée chez les patients parkinsoniens pour améliorer leurs capacités motrices. Le même type d'intervention pourrait être envisagé chez les sujets dépendants à la cocaïne.

En effet, depuis la fin des années 1990, le noyau subthalamique (une aire du cerveau associée à la motricité) est la cible privilégiée des traitements de la maladie de Parkinson. Mais on s'est aperçu que les patients traités présentent souvent des prises de poids importantes (plusieurs dizaines de kilogrammes en quelques mois). Les chercheurs se sont alors mis à étudier les implications de cette structure du cerveau dans les processus cognitifs et notamment dans les processus de récompense.

Pour cela, les chercheurs ont utilisé deux tests comportementaux. Dans le premier, on apprend à des rats à appuyer sur un levier pour s'auto-administrer de la cocaïne ou pour obtenir une boulette de nourriture. Puis on augmente le nombre d'appuis nécessaires pour obtenir ces "récompenses" et ainsi estimer le prix que l'animal leur accorde. Dans cette expérience, les rats dont le noyau subthalamique est détruit déploient moins d'efforts pour obtenir de la cocaïne que les rats témoins, mais en déploient plus pour obtenir de la nourriture. Dans le deuxième test, on place le rat dans une boîte à deux compartiments, l'un où il reçoit de la cocaïne, l'autre où il reçoit du sérum physiologique. Le premier compartiment est ainsi associé au plaisir de la drogue et l'autre non. Lorsqu'ils ont le choix entre les deux compartiments, les rats témoins préfèrent rester dans le compartiment où ils ont reçu la cocaïne, tandis que les rats dont le noyau subthalamique est lésé se promènent d'un compartiment à l'autre. Le même test, conduit avec de la nourriture, donne des résultats inverses. Dans le cas de la dépendance aux drogues, on pourrait envisager le même type d'intervention, après évaluation du bénéfice thérapeutique par rapport aux risques et aux effets secondaires liés à l'intervention. [161]

6 DISCUSSION

Le travail présenté à travers cet exposé se veut être un bilan exhaustif et une synthèse des dernières avancées concernant les recherches en la matière. Sur la base de publications, il tente de faire le point, d'apporter un regard objectif, mais tout de même critique, sur l'ensemble des travaux en cours de réalisation, en vue de les départager aussi bien en terme d'efficacité que de plausibilité. Pour cela, il essaie de s'appuyer de façon continue sur l'argumentation de ces mêmes publications, sans pour autant pouvoir attester de la véracité de leur contenu.

En effet, le marché du médicament est un secteur extrêmement compétitif, où des investissements colossaux ne sont rentabilisés qu'au bout de plusieurs années. Il peut être alors tout a fait opportun, pour un groupe pharmaceutique, de trouver une nouvelle niche, dans la gamme des indications, à l'un de ses produits, lui assurant ainsi une seconde vie via le dépôt d'un nouveau brevet. A la vue du grand nombre de candidats à l'extension d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans ces études cliniques, cette constatation, de façon à garder un esprit critique, est donc, plus que jamais, à prendre en considération.

Comme nous l'avons déjà étudié, les résultats sont variés. Quelques molécules, qu'elles soient étudiées dans le cadre d'une nouvelle indication ou encore en phase de recherche pré-clinique, suscitent de réels espoirs, du fait de leur efficacité aussi bien au moment du sevrage que lors du maintien de l'abstinence, et ceci chez tous les cocaïnomanes. Pour d'autres, les résultats sont plus mitigés, car plus spécifiques à telle ou telle catégorie de consommateurs (exemple du MPH, du flupenthixol ou de l'imipramine), ou encore, faisant preuve de résistance chez les co-dépendants (exemple de l'amantadine). Enfin, à défaut de pouvoir servir dans le traitement de sevrage de la cocaïnomanie, certaines molécules pourraient être utilisées dans le traitement d'autres types de dépendances (alcool, nicotine ou héroïne).

Dans tous les cas, pour toutes ces molécules, une préoccupation demeure, celle du détournement et de l'addiction thérapeutique tel que l'on peut l'observer aujourd'hui avec le traitement de sevrage de l'héroïne utilisant la buprénorphine ou la méthadone.

Il convient également de s'intéresser à d'autres aspects plus pragmatiques et à caractères socio-économiques. Devant les comptes "danaïdesques" de la sécurité sociale, déjà accablée par tant d'autres problématiques, pourra-t-elle se permettre de financer une nouvelle médication spécifique à coût potentiellement élevé au vu de la petitesse du marché ? La prise

en charge précoce des toxicomanies contribue, sans aucun doute, à posteriori, à la diminution des cas de contamination virale. Mais lorsque l'on sait que la majorité des cocaïnomanes, et toxicomanes sont polytoxicomanes, sans compter le problème du détournement thérapeutique et de l'observance thérapeutique...l'enjeu en vaut-il la chandelle? Lorsque l'on sait que la France est l'un des plus gros pays consommateur de médicaments au monde, ne serait-il pas aussi judicieux de miser beaucoup plus sur l'éducation et la prévention ?

7 CONCLUSION

La cocaïne est une drogue dure à forte morbidité associée, il est donc impératif de mettre rapidement au point un traitement de sevrage. La recherche est très active et les publications nombreuses. Après une étude approfondie et synthétique, cet exposé laisse entrevoir les molécules, qui demain, ont de grandes chances d'être utilisées pour pallier au vide thérapeutique actuel. Ainsi le modafinil, le disulfirame et le vaccin anti-cocaïne par exemple, comptent parmi les élus (cf. tableau I et tableau II). Mais la sortie d'un nouveau traitement médicamenteux dans cette indication n'est pas dénué de complexité. Observance, addiction et détournement thérapeutique...Autant de problématiques, qui ne sauraient se résoudre sans le rôle primordial de veille et de garde-fou que joue le pharmacien d'officine dans la prévention, la délivrance, et le suivi des patients et du médicament.

8 BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

[1] Académie Nationale de Médecine (page consultée le 24 juillet 2007). *Les dangers du cannabis chez les jeunes,* [En ligne]. Adresse URL : http ://cnid.typepad.com/les_dangers_du_cannabis_c/2007/03/academie_nationa.html

[2] FABREGAS B. VELEA D. Fiche addictions : 4-la cocaïne. Revue Soins, 2003, n° 63, p.57-58

[3] GARNIER M., DELAMARE V. Le Garnier-Delamare, Dictionnaire des termes de médecine. 24ème édition. Paris : Maloine, 1997, 1095 p.

[4] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé. 2e édition. Paris : Masson, 2004, 1064 p.

[5] DOMIC Z. L'Etat cocaïne : science et politique de la feuille à la poudre. Paris : PUF, 1992, 298 p.

[6] Faculté de médecine Necker (page consultée le 27 juillet 2007). *Les addictions en 2004.* [En ligne]. Adresse URL : http ://www.educ.necker.fr/cours/medecinegenerale/toxicologie.pdf

[7] STEIN, P. Tout savoir sur la cocaïne : l'histoire, le trafic, le dossier médical, etc. Lausanne : Favre, 1986, 127 p.

[8] URSULET G., CHARLES-NICOLAS A. Une drogue nouvelle : le crack. Revue Soins, 1994, n° 587-588, p.25-26

[9] BELLO P-Y., ABDALLA T., GANDILHON M. et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Sixième rapport du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Paris : 2005, 176 p.

[10] BELLO P-Y., ABDALLA T., GANDILHON M. et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Cinquième rapport du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Paris : 2004, 277 p.

[11] SAUVAIN M. (page consultée le 24 juillet 2007). *Consommer des feuilles de coca : quels effets sur la santé ?* [En ligne]. Adresse URL : http ://www.mpl.ird.fr/suds-ligne/fr/plantes/pdf/4B_coca.pdf

[12] Le Moniteur Internat Toxicologie.Tome 1. 2e Ed. Paris : Groupe liaisons santé, 2001, 470 p.

[13] DOMIC Z., RICHARD D., SENON J-L. (page consultée le 31 juillet 2007) *La cocaïne*. [En ligne]. Adresse URL : http ://www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_coke.pdf

[14] Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Cocaïne et crack. Revue Indicateurs et tendances 2002, 2002, p.115-132

[15] International Criminal Police Organization (Interpol) (page consultée le 6 août 2007) *Cocaïne*. [En ligne]. Adresse URL : http ://www.interpol.int/Public/Drugs/cocaine/defaultFr.asp

[16] Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie (OEDT) (page consultée le 9 août 2007) *Rapport annuel de la drogue 2006 : état du phénomène de la drogue en Europe. Chapitre 5 : Cocaïne et crack* [En ligne]. Adresse URL : http ://ar2006.emcdda.europa.eu/fr/page001.fr.html

[17] GANDILHON M. Le petit trafic de cocaïne en France. Revue Tendances de l'OFDT, 2007, n° 53, 4 p.

[18] DAVID A. GORELICK, ELIOT L. GARDNER, ZHENG-XIONG XI. Agents in Development for the Management of Cocaine Abuse. Revue Drugs, 2004, vol. 14, n° 64, p. 1547-1573

[19] Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Rapport annuel de l'OICS 2006. Paris : Publication des Nations Unies, 2006, 115 p.

[20] OFDT (page consultée le 16 août 2007) *Accueil* [En ligne]. Adresse URL : http://www.ofdt.fr/

[21] CADET-TAÏROU A, ABDALLA T., GANDILHON M. et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005. Septième rapport du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Paris : 2007, 106 p.

[22] CADET-TAÏROU A., LOPEZ D., MARTINEAU H. Drogues et Dépendances, données essentielles (OFDT). Paris : La Découverte, 2005, 103 p.

[23] OFDT. *Evolution du nombre de décès par surdose (depuis 1990)* (page consultée le 25 août 2007) [En ligne]. Adresse URL : http ://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00003.xhtml

[24] LOPEZ D., MARTINEAU H., PALLE C. Mortalité des personnes interpellées pour usage d'héroïne de cocaïne ou de crack. Revue Tendances de l'OFDT, 2004, n°36, 6 p.

[25] Wikipedia. *La cocaïne* (page consultée le 27 août 2007) [En ligne]. Adresse URL : http ://fr.wikipedia.org/wiki/Coca%C3%AFne

[26] DORVAULT F. L'officine. 23e Ed. Paris: Vigot, 1994. 2089 p.

[27] Ministère Français de la Santé. *L'action des drogues et du cerveau* (page consultée le 27 août 2007) [En ligne]. Adresse URL : http ://www.drogues.gouv.fr/IMG/pdf/action_drogues.pdf

[28] Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Neurobiologie* (page consultée le 29 août 2007) [En ligne]. Adresse URL : http ://www.centrespharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.htm

[29] Université de Montpellier II. *Psychopharmacologie de la toxicomanie* (page consultée le 1 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL : http ://schwann.free.fr/toxico.html

[30] DE BIE E., VAN MEERTEN R. Cracked by coke : la cocaïne, les effets, les problèmes et le traitement. Revue Interventions, 1998, n°63, p.28- 41

[31] DACKIS DA., O'BRIEN CP. Cocaine dependence : a disease of the brain's reward centers. J Subst Abuse Treat. 2001, 21, 3, p.111-117

[32] CNSforum. *The mechanism of action of cocaine* (page consultée le 5 novembre 2007) [En ligne]. Adresse URL : http://www.cnsforum.com/imagebank/section/substance_abuse/default.aspx

[33] MULLER CP., CAREY RJ., HUSTON JP. Serotonin as an important mediator of cocaine's □ehavioural effects. Drugs Today (Barc). 2003, 39, 7, p.497-511

[34] WALSH SL., CUNNINGHAM KA. Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing and subjective effects of cocaine. Psychopharmacology (Berl). 1997,130, 1, p.41-58

[35] SPANAGEL R. Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid systems. Behav Brain Res. 1995, 70, 1, p.37-49

[36] CARLEZON WA Jr., NESTLER EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? Trends Neurosci. 2002, 25, 12, p.610-615

[37] KALIVAS PW. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. Brain Res Brain Res Rev.1993, 18, 1, p.75-113

[38] 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

[39] NESTLER EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology. 2004, 47, Suppl 1, p.24-32

[40] BARROT M., OLIVIER JD., PERROTTI LI. Et al. CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of □ehavioural responses to emotional stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99, 17, p.11435-11440

[41] HOPE B., KOSOFSKY B., HYMAN SE. Et al. Regulation of immediate early gene expression and AP-1 binding in the rat nucleus accumbens by chronic cocaine. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992, 89, 13, p.5764-5768

[42] OFDT. *Cocaïne et crack : conséquences* (page consultée le 4 septembre 2007) [En ligne].Adresse URL : http ://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cocaine/consequ.html

[43] OFDT. *Héroïne et autres opiacés : consommation* (page consultée le 4 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL: http ://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/opiaces/conso.html

[44] DOROSZ P. Guide Pratique des Médicaments 2007. Paris : Maloine, 2006, 1893 p.

[45] Totalmédia. *Cocaïnomanie* (page consultée le 4 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL : http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cocainomanie_pm

[46] National Institute of Drugs Abuse (NIDA). *A Cognitive-Behavioral Approach: Treating Cocaine Addiction* (page consultée le 10 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL: http://www.drugabuse.gov/TXManuals/CBT/CBT1.html

[47] Psychiatr. Uniklinik Zürich. *Kokainbehandlung* (page consultée le 12 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL: http://www.kokainbehandlung.ch/fr/content/glossaire/glossaire.html#_Toc170530515

[48] GIBIER L. Prises en charge des usagers de drogues. Rueil-Malmaison : Doin-Groupe Liaisons S.A, 1999, 170 p.

[49] LIMA MS., REISSER AA., SOARES BG., FARRELL M. Antidepressants for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2003, 2

[50] GAWIN FH., KLEBER HD., BYCK R et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry. 1989 Feb; 46, 2:117-21

[51] McDOWELL D., NUNES EV., SERACINI AM. et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend. 2005, 80, 2, p.209-221

[52] GALLOWAY GP., NEWMEYER J., KNAPP T. et al. Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence. J Addict Dis. 1994, 13, 4, p.201-216

[53] NUNES EV., McGRATH PJ., QUITKIN FM. et al. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. Drug Alcohol Depend. 1995, 39, 3, p.185-195

[54] SCHMITZ JM., AVERILL P., STOTTS AL. et al. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. Drug Alcohol Depend. 2001, 63, 3, p.207-214

[55] AURIACOMBE M. *Modalités de sevrage des dépendances associées. Excitants : amphétamines, cocaïne* (page consultée le 11 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL: http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/conftox/auriacombe.html

[56] MONTGOMERY A., ELKASHEF A., CIRAULO DA. et al. 2004 update of NIDA phase II medications development program for treatment of cocaine dependence. College on Problems of Drugs Dependance, 66th Annual Scientific Meeting, 2004 Jun, San Juan

[57] MARGOLIN A., AVANTS SK., KOSTEN TR. Pemoline for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. J Psychoactive Drugs. 1996 Jul Sep, 28, 3, p.301-304.

[58] DEROCHE-GAMONET V., DARNAUDERY M., BRUINS-SLOT L. et al. Study of the addictive potential of modafinil in naive and cocaine-experienced rats. Psychopharmacology (Berl). 2002, 161, 4, p.387-395

[59] Site internet de la banque de données sur le médicament Thériaque (page consultée en novembre 2006) [En ligne]. Adresse URL : http://www.theriaque.org/

[60] SOMOZA EC., WINHUSEN TM., BRIDGE TP. et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. J Addict Dis. 2004; 23, 1, p.77-92.

[61] LEVIN FR., EVANS SM., BROOKS DJ. et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. Drug Alcohol Depend., 2006

[62] SCHUBINER H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. CNS Drugs., 2005, 19, 8, p.643-55

[63] GAWIN F., RIORDAN C., KLEBER H. Methylphenidate treatment of cocaine abusers without attention deficit disorder: a negative report. Am J Drug Alcohol Abuse. 1985, 11, 3-4, p.193-197

[64] DACKIS CA., LYNCH KG., YU E. et al. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. Drug Alcohol Depend. 2003, 70, 1, p.29-37

[65] DACKIS CA., KAMPMAN KM., LYNCH KG. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. Neuropsychopharmacology. 2005, 30, 1, p.205-211

[66] MALCOLM R., BOOK SW., MOAK D. et al. Clinical applications of Modafinil in stimulant abusers : low abuse potential. Am J Addict 2002, 11, p. 247-249

[67] STINE SM., KRYSTAL JH., KOSTEN TR. et al. Mazindol treatment for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 1995, 39, 3, p.245-252

[68] MARGOLIN A., AVANTS SK., KOSTEN TR. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone-maintained patients. Am J Drug Alcohol Abuse.1995, 21, 4, p.469-481

[69] PRESTON KL., SULLIVAN JT., BERGER P. et al. Effects of cocaine alone and in combination with mazindol in human cocaine abusers. J Pharmacol Exp Ther. 1993, 267, 1, p.296-307

[70] MARGOLIN A., KOSTEN TR., AVANTS SK. et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients.Drug Alcohol Depend. 1995, 40, 2, p.125-131

[71] POLING J., OLIVETO A., PETRY N. et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. Arch Gen Psychiatry. 2006, 63, 2, p.219-228

[72] SMITH MP., HOEPPING A., JOHNSON KM. et al. Dopaminergic agents for the treatment of cocaine abuse. DDT, 1999, 4, 7, p. 322-330

[73] PETRAKIS IL., CARROLL KM., NICH C. et al
Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Arch Gen Psychiatry., 2004, 61, 3, p.264-272

[74] CARROLL KM., FENTON LR, BALL SA. et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2004, 61, 3, p.264-272

[75] GEORGE TP., CHAWARSKI MC., PAKES J. et al. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biol Psychiatry., 2000, 47, 12, p.1080-1086

[76] CARROLL KM., NICH C., BALL SA. et al. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. Addiction., 2000, 95, 9, p.335-349

[77] NICH C., MC CANCE-KATZ EF., PETRAKIS IL. et al. Sex differences in cocaine-dependent individuals' response to disulfiram treatment. Addict Behav., 2004, 29, 6, p.1123-1128

[78] MC CANCE-KATZ EF., KOSTEN TR., JATLOW P. et al. Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. Biol Psychiatry., 1998, 43, 7, p.540-543

[79] HOUTSMULLER EJ., NOTES LD., NEWTON T. et al. Transdermal selegiline and intravenous cocaine: safety and interactions. Psychopharmacology 2004; 172: 31-40

[80] ELKASHEF A., FUDALA PJ., GORGON L. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of selegiline transdermal system (STS) for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend., 2006

[81] PENETAR D., RODOLICO J., EATON J. et al. Citicoline treatment for cocaine dependence: safety and effects on sleep and subjective mood states. Presented at College on Problems of Drug Dependence, 65th Annual Scientific Meeting, 2003, Bal Harbour

[82] PLATT DM., ROWLETT JK., SPEALMAN RD. et al. Behavioral effects of cocaine and dopaminergic strategies for preclinical medication development; Psychopharmacology (Berl). 2002, 163, 3-4, p.265-282

[83] LE FOLL B., SCHWARTZ JC., SOKOLOFF P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. Eur Psychiatry. 2000, 15, 2, p.140-6

[84] ASHBY CR Jr., MINABE Y., STEMP G. et al. Acute and chronic administration of the selective D(3) receptor antagonist SB-277011-A alters activity of midbrain dopamine neurons in rats: an in vivo electrophysiological study. J Pharmacol Exp Ther. 2000, 294, 3, p.1166-1174

[85] 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

[86] NEWTON T., WATSON DW., SHOPTAW S. et al. *Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Cabergoline for the Treatment of Cocaine Dependence* (page consultée le 20 octobre 2007) [En ligne].Adresse URL: http://www.uclaisap.org/projects/newton05E.html

[87] HANDELSMAN L., ROSENBLUM A., PALIJ M. et al. Bromocriptine for cocaine dependence. A controlled clinical trial. Am J Addict., 1997, 6, 1, p.54-64

[88] EILER K., SCHAEFER MR., SALSTROM D. et al. Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse., 1995, 21, 1, p.65-79

[89] MALCOLM R., HERRON J., SUTHERLAND SE. et al. Adverse outcomes in a controlled trial of pergolide for cocaine dependence. J Addict Dis. 2001, 20, 1, p.81-92

[90] KAMPMAN K., VOLPICELLI JR., ALTERMAN A et al. Amantadine in the early treatment of cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend. 1996, 41, 1, p.25-33

[91] SHOPTAW S., KINTAUDI PC. CHARUVASTRA C. et al. A screening trial of amantadine as a medication for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 2002, 66, 3, p.217-224

[92] GAWIN FH., MORGAN C., KOSTEN TR. et al. Double-blind evaluation of the effect of acute amantadine on cocaine craving. Psychopharmacology (Berl). 1989, 97, 3, p.402-403

[93] KAMPMAN KM., VOLPICELLI JR., ALTERMAN AI. et al. Amantadine in the treatment of cocaine-dependent patients with severe withdrawal symptoms. Am J Psychiatry., 2000, 157, 12, p.2052-2054

[94] PEREZ DE LOS COBOS J., DURO P., TRUJOLS J. et al. Methadone tapering plus amantadine to detoxify heroin-dependent inpatients with or without an active cocaine use disorder: two randomised controlled trials. Drug Alcohol Depend. 2001, 63, 2, p.187-95

[95] HANDELSMAN L., LIMPITLAW L., WILLIAMS D. et al. Amantadine does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone maintenance patients. Drug Alcohol Depend., 1995, 39, 3, p.173-180

[96] KOSTEN TR., MORGAN CM., FALCIONE J. et al. Pharmacotherapy for cocaine-abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. Arch Gen Psychiatry. 1992, 49, 11, p.894-898

[97] OHUOHA DC., MAXWELL JA., THOMSON LE 3rd et al. Effect of dopamine receptor antagonists on cocaine subjective effects: a naturalistic case study. J Subst Abuse Treat. 1997, 14, 3, p.249-258

[98] GRABOWSKI J., RHOADES H., SILVERMAN P. et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. J Clin Psychopharmacol. 2000, 20, 3, p.305-310

[99] EVANS SM., WALSH SL., LEVIN FR. et al. Effect of flupenthixol on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. Drug Alcohol Depend. 2001, 64, 3, p.271-283

[100] LEVIN FR., EVANS SM., COOMARASWAMMY S. et al
Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study
Am J Drug Alcohol Abuse. 1998, 24, 3, p.343-360

[101] BREBNER K., CHILDRESS AR., ROBERTS DC. A potential role for GABA(B) agonists in the treatment of psychostimulant addiction. Alcohol Alcohol. 2002, 37, 5, p.478-484

[102] COUSINS MS., ROBERTS DC., DE WIT H. GABA (B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. Drug Alcohol Depend. 2002, 65, 3, p.209-220

[103] SOFUOGLU M., POLING J., MITCHELL E. et al. Tiagabine affects the subjective responses to cocaine in humans. Pharmacol Biochem Behav. 2005, 82, 3, p.569-573

[104] WINHUSEN TM., SOMOZA EC., HARRER JM. et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. Addiction. 2005 Suppl. 1, 100, p.68-77

[105] GONZALEZ G., SEVARINO K., SOFUOGLU M. et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. Addiction. 2003 Nov, 98, 11, p.1625-1632

[106] KAMPMAN KM., PETTINATI H., LYNCH KG.et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend., 2004, 75, 3, p.233-240

[107] LILE JA., STOOPS WW., ALLEN TS. et al. Baclofen does not alter the reinforcing, subject-rated or cardiovascular effects of intranasal cocaine in humans. Psychopharmacology (Berl). 2004, 171, 4, p.441-449

[108] HANEY M., HART CL., FOLTIN RW. Effects of baclofen on cocaine self-administration: opioid- and nonopioid-dependent volunteers. Neuropsychopharmacology., 2006, 31, 8, p.1814-1821

[109] SHOPTAW S., YANG X., ROTHERAM-FULLER EJ. et al. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. J Clin Psychiatry. 2003, 64, 12, p.1440-1448

[110] BUBAR MJ., MCMAHON LR., DE DEURWAERDERE P. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors enhance cocaine-induced locomotor activity and dopamine release in the nucleus accumbens. Neuropharmacology. 2003, 44, 3, p.342-353

[111] CORNISH JW., MAANY I., FUDALA RN. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ritanserin pharmacotherapy for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 2001, 61, 2, p.183-189

[112] JOHNSON BA., CHEN YR., SWANN AC. et al. Ritanserin in the treatment of cocaine dependence. Biol Psychiatry. 1997, 42, 10, p.932-940

[113] JOHNSON BA., ROACHE JD., AIT-DAOUD N. et al. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 2006, 84, 3, p.256-263

[114] GONSAI K., OLIVETO A., POLING J. et al. Efficacy of sertraline in depressed, recently abstinent, cocaine-dependent patients. Drug Alcohol Depend. 2002; 66, Suppl.1: S67

[115] PULVIRENTI L., BALDUCCI C., KOOB GF et al. Dextromethorphan reduces intravenous cocaine self-administration in the rat. Eur J Pharmacol. 1997, 321, 3, p.279-283

[116] COLLINS ED., WARD AS., McDOWELL DM. et al. The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans. Behav Pharmacol. 1998, 9, 7, p.587-598

[117] JOHNSON BA., DEVOUS MD., RUIZ P. et al. Treatment advances for cocaine-induced ischemic stroke: focus on dihydropyridine-class calcium channel antagonists. Am J Psychiatry. 2001, 158, 8, p.1191-1198

[118] MALCOLM R., LAROWE S., COCHRAN K. et al. A controlled trial of amlodipine for cocaine dependence: a negative report. J Subst Abuse Treat. 2005, 28, 2, p.197-204

[119] MALCOLM R., BRADY KT., MOORE J. et al. Amlodipine treatment of cocaine dependence. J Psychoactive Drugs. 1999, 31, 2, p.117-120

[120] ROACHE JD., JOHNSON BA., AIT-DAOUD N. et al. Effects of repeated-dose isradipine on the abuse liability of cocaine. Exp Clin Psychopharmacol. 2005, 13, 4, p.319-326

[121] MALCOLM R., LIAO J., MICHEL M. et al. Amlodipine reduces blood pressure and headache frequency in cocaine-dependent outpatients. J Psychoactive Drugs. 2002, 34, 4, p.415-419

[122] MUNTANER C., KUMOR KM., NAGOSHI C. et al. Effects of nifedipine pretreatment on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. Psychopharmacology (Berl). 1991, 105, 1, p.37-41

[123] SOFUOGLU M., SINGHA A., KOSTEN TR. et al. Effects of naltrexone and isradipine, alone or in combination, on cocaine responses in humans. Pharmacol Biochem Behav. 2003, 75, 4, p.801-808

[124] ROWBOTHAM MC., HOOKER WD., MENDELSON J. et al. Cocaine-calcium channel antagonist interactions. Psychopharmacology (Berl). 1987, 93, 2, p.152-154

[125] NAPIER TC., MITROVIC I. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. Ann N Y Acad Sci. 1999, 877, p.176-201

[126] MONTOYA ID., GORELICK DA., PRESTON KL. et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. Clin Pharmacol Ther. 2004, 75, 1, p.34-48

[127] COMPTON PA., LING W., CHARUVASTRA VC. et al. Buprenorphine as a pharmacotherapy for cocaine abuse: a review of the evidence. J Addict Dis. 1995, 14, 3, p.97-114

[128] SCHOTTENFELD RS., CHAWARSKI MC., PAKES JR. et al. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. Am J Psychiatry. 2005, 162, 2, 340-9

[129] HERSH D., VAN KIRK JR., KRANZLER HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. Psychopharmacology (Berl). 1998, 139, 1-2, p.44-52

[130] SCHMITZ JM., STOTTS AL., RHOADES HM. et al. Naltrexone and relapse prevention treatment for cocaine-dependent patients. Addict Behav. 2001, 26, 2, p.167-80

[131] PIAZZA PV., LE MOAL M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. Brain Res Brain Res Rev. 1997, 25, 3, p.359-372

[132] MAJEWSKA MD. HPA axis and stimulant dependence: an enigmatic relationship. Psychoneuroendocrinology. 2002, 27, 1-2, p.5-12

[133] MARINELLI M., ROUGE-PONT F., DE JESUS-OLIVEIRA C. et al. Acute blockade of corticosterone secretion decreases the psychomotor stimulant effects of cocaine. Neuropsychopharmacology. 1997, 16, 2, p.156-161

[134] WINHUSEN T., SOMOZA E., HARRER JM. et al. Metyrapone and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. Pharmacol Biochem Behav. 2005, 80, 4, 631-638

[135] WARD AS., COLLINS ED., HANEY M. et al. Ketoconazole attenuates the cortisol response but not the subjective effects of smoked cocaine in humans; Behav Pharmacol. 1998, 9, 7, p.577-586

[136] WARD AS., COLLINS AD., HANEY M. et al. Blockade of cocaine-induced increases in adrenocorticotrophic hormone and cortisol does not attenuate the subjective effects of smoked cocaine in humans. Behav Pharmacol. 1999, 10, 5, p.523-529

[137] SHOPTAW S., MAJEWSKA MD. WILKINS J. et al. Participants receiving dehydroepiandrosterone during treatment for cocaine dependence show high rates of cocaine use in a placebo-controlled pilot study. Exp Clin Psychopharmacol. 2004, 12, 2, p.126-35

[138] GOEDERS NE. Stress and cocaine addiction J Pharmacol Exp Ther. 2002, 301, 3, p.785-789

[139] PIAZZA PV., DEROCHE-GAMONET V., SILLABER I. et al. The glucocorticoid receptor as a potential target to reduce cocaine abuse. J Neurosci. 2003 Jun, 23, 11, p.4785-4790

[140] SHEARER J., WODAK A., VAN BEEK I. et al. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. Addiction. 2003, 98, 8, p.1137-1141

[141] GRABOWSKI J., RHOADES H., STOTTS A. et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. Neuropsychopharmacology. 2004, 29, 5, p.969-981

[142] WALSH SL., HABERNY KA., BIGELOW GE. Modulation of intravenous cocaine effects by chronic oral cocaine in humans. Psychopharmacology (Berl). 2000, 150, 4, p.361-373

[143] STOCKER S. Compounds show strong promise for treating cocaine addiction. News 1997, 12, 3

[144] PRETI A. Vanoxerine National Institute on Drug Abuse. Curr Opin Investig Drugs. 2000, 1, 2, p.241-251

[145] ROTHMAN RB., GLOWA JR. A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development.Focus on GBR 12909. Mol Neurobiol. 1995, 11, 1-3, p.1-19

[146] CANTILENA LR., HAIGNEY M., ELKASHEF A. et al. Clinical safety of multiple escalating doses of GBR 12909 in healthy volunteers. Drug Alcohol Depend. 2002 Suppl.1, 66

[147] GIARDINA WJ., WILLIAMS M. Adrogolide HCl (ABT-431; DAS-431), a prodrug of the dopamine D1 receptor agonist, A-86929: preclinical pharmacology and clinical data. CNS Drug Rev. 2001, 7, 3, p.305-16

[148] HANEY M., COLLINS ED., WARD AS. et al. Effect of a selective dopamine D1 agonist (ABT-431) on smoked cocaine self-administration in humans. Psychopharmacology (Berl). 1999, 143, 1, p.102-10

[149] GARCIA-LADONA FJ., COX BF. BP 897, a selective dopamine D3 receptor ligand with therapeutic potential for the treatment of cocaine-addiction. CNS Drug Rev. 2003, 9, 2, p.141-58

[150] COLLINS SL., D'ADDARIO C., IZENWASSER S..Effects of kappa-opioid receptor agonists on long-term cocaine use and dopamine neurotransmission. Eur J Pharmacol. 2001, 426, 1-2, p.25-34

[151] MATSUMOTO RR., LIU Y., LERNER M. et al. Sigma receptors: potential medications development target for anti-cocaine agents. Eur J Pharmacol. 2003, 469, 1-3, p.1-12

[152] SZUMLINSKI KK., MAISONNEUVE IM., GLICK SD. Iboga interactions with psychomotor stimulants: panacea in the paradox?. Toxicon. 2001, 39, 1, p.75-86

[153] SERSHEN H., HASHIM A., LAJTHA A. Ibogaine and cocaine abuse: pharmacological interactions at dopamine and serotonin receptors. Brain Res Bull. 1997, 42, 3, p.161-8

[154] MAISONNEUVE IM., GLICK SD. Anti-addictive actions of an iboga alkaloid congener: a novel mechanism for a novel treatment. Pharmacol Biochem Behav. 2003, 75, 3, p.607-18

[155] KOSTEN T., BIEGEL D. Therapeutic vaccines for substance dependence. Expert Rev. 2002, 1, 3, p.363-71

[156] FOX BS. Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. Drug and alcohol dependence 1997, 48, p.153-58

[157] Medical News. *New vaccine for cocaine addiction* (page consultée le 16 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL : http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=9529

[158] Medical news. *Celtic Pharma Reports Preliminary Results Of Phase 2 Clinical Trials With TA-CD. Cocaine addiction vaccine* (page consultée le 16 septembre 2007) [En ligne]. Adresse URL : http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=45654

[159] COHEN PJ. Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. Drug Alcohol Depend. 1997, 48, 3, p.167-174

[160] DE VRIES TJ., SHAHAM Y., HOMBERG JR. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. Nat Med. 2001, 7, 10, p. 1151-4

[161] BAUNEZ C., DIAS C., CADOR M. et al. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. Nat Neurosci. 2005, 8, 4, p.484-9

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 décembre 2007

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Aude MUNOS**

Sujet :

Cocaïnomanie et traitement de sevrage : "Nouvelles avancées thérapeutiques"

Vu,

Nancy, le 15 NOV. 2007

Le Président du Jury *M. Gérald CATAU,* Maître de Conférences

Le Directeur de Thèse *M. Gabriel TROCKLE* Maître de Conférences

Jury :

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences

Juges : M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences

Mme Valérie GIBAJA, Pharmacien au CEIP

Vu et approuvé,

Nancy, le 15/11/07

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Vu,

Nancy, le 20.11.2007

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - LE PRESIDENT

BIBLIOTHEQUE

N° d'enregistrement : 2941.

N° d'identification : 83

TITRE

Cocaïnomanie et traitement de sevrage : "Nouvelles avancées thérapeutiques"

FACULTE DE PHARMACIE, Nancy

Thèse soutenue le 05/12/07

Par Aude Munos

RESUME :

"La consommation de cocaïne n'est pas un phénomène nouveau puisque, historiquement, son introduction et sa consommation en Europe, remontent au tout début du XVI siècle, époque à laquelle les grands navigateurs la rapportèrent de leurs expéditions vers le nouveau monde.
Si son commerce et son administration sont restés des faits marginaux et anecdotiques en France pendant des décennies, son interdiction au début du siècle dernier a progressivement conduit à l'explosion de son trafic et de sa consommation.
Bien que la perception positive de l'usage de cocaïne contribue à sa croissance régulière, celle-ci reste tout de même minime, surtout par rapport aux autres toxicomanies. Cependant, la forte morbidité associée à cette dépendance, notamment les problèmes de contaminations par les virus du sida et des hépatites, en ont fait un problème de santé publique majeur.
A ce jour, médecins et pharmaciens ne disposent d'aucun traitement médicamenteux spécifique en vue de pallier à cette toxicomanie, les seuls éléments constituant l'arsenal thérapeutique sont des traitements purement symptomatiques complétés par des thérapies comportementales. Devant la faible efficacité de ces derniers, il devient urgent de mettre au point de nouveaux médicaments dédiés au traitement de sevrage de la cocaïnomanie, cet ouvrage traite de l'avancée des dernières recherches en la matière"

MOTS CLES

COCAÏNE, COCAÏNOMANIE, DEPENDANCE, STUPEFIANT, TRAITEMENT DE SEVRAGE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Gabriel TROCKLE	Laboratoire de Pharmacodynamie	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes		
	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	X – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle