

**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 21 septembre 2015 à POITIERS  
par Monsieur MARTY Jean-Eudes  
né le 13 décembre 1989

Prise en charge thérapeutique de la dépendance à la cocaïne, place des  
antiépileptiques

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Membres : Madame BONENFANT Lise, Pharmacien répartiteur

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences



# Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2014-2015

## Liste des enseignants en PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

### PAST - Maître de Conférences

#### Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

#### Professeur 2<sup>nd</sup> degré

- DEBAIL Didier

#### Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite,

## Remerciements

A mon président de thèse, **Mr FAUCONNEAU Bernard**, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, **Mme DEJEAN Catherine**, pour avoir accepté de diriger ce travail et de me l'avoir proposé. Merci de vous être rendue disponible pour que je puisse tenir les délais dans l'optique de valider ma candidature en troisième année de médecine. Merci d'avoir partagé vos points de vue ainsi que vos connaissances pour l'établissement de ce travail. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Au membre du jury, **Mlle BONENFANT Lise**, je me doute que le « Mlle » ne te plaira pas, mais étant assez vieille France, je le laisse. Ne t'en fais pas, je vais essayer de convaincre Thomas de remédier à ça au plus vite ! Merci sincèrement d'avoir accepté d'être le troisième membre du jury de thèse, ta présence m'honore et tu as toute ma sincère gratitude.

Au vice doyen de l'université, **Mr SEGUIN François**, de m'avoir orienté et écouté dans ma démarche de candidature en troisième année de médecine. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon respect.

## Mes remerciements s'adressent également :

A **mes parents**, pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma scolarité dans les moments les plus joyeux comme dans les plus sombres. Merci de m'avoir poussé à faire des études, de me soutenir dans tous les moments, à n'importe quelle heure et dans toutes mes passions. Vous m'avez permis, par votre amour et votre expérience, de devenir qui je suis et de croire en moi. Vous m'avez montré comment reconnaître en moi la capacité de développer mon potentiel et de ne pas écouter ce que de mauvaises langues pouvaient raconter. Je ne choisis peut-être pas toujours le chemin le plus facile et j'ai parfois tort, mais j'ai appris à prendre mes propres décisions en me basant sur ce que je crois être bien à ce moment-là sachant pertinemment que ma décision changera peut-être avec le temps. Bien qu'il ne vous soit pas toujours possible de comprendre mes agissements, n'oubliez jamais, mes très chers parents, qu'au plus profond de moi vous avez et vous aurez toujours une place spéciale. Peu importe le chemin que je choisirai, je respecterai toujours votre jugement, même si je ne l'accepte pas toujours.

A **ma sœur Adeline**, pour m'avoir soutenu, écouté, aidé, aimé et être présente au quotidien. Merci pour tout ce que tu as fait, fais et feras pour moi. Merci de m'avoir orienté dans la réussite de ma passerelle. C'est aussi grâce à toi que tout a été possible ! Même si tu n'as pas eu mention très bien au BAC (à cause du sport, tu n'as eu que 11.....parce que tu ne sais pas faire du cheval comme Kévin Koster !) sache que je t'aime beaucoup !!!! Si jamais ton métier ne te plaît plus, tu as une place de choix en tant que cascadeur, catcheur et pilote de rallye, c'est du kif-kif bourricot !

A **ma sœur Alexandrine**, malgré nos nombreux désaccords, nos énervements respectifs, nos caractères si semblables, je te remercie du fond du cœur pour tout. Si tu n'avais pas été là, je n'aurais probablement pas réussi ma demande de passerelle. Merci d'avoir été un jury blanc de nombreuses fois. Puisse Polo le bon compagnon être celui que tu cherches tant depuis de si nombreuses années. Pour moi c'est loin, je ne peux plus tomber amoureux, mais toi, toi.. tu mérites le meilleur !

A **mon beauf, le comédien, Adrien**, on choisit ses copains mais rar'ment sa famille y'a un gonze mine de rien qu'a marié ma frangine depuis c'est mon beau-frère alors faut faire avec mais c'est pas une affaire qu'c't'un sacré pauvre mec mon beauf mon beauf.. Tu es jardinier portugais non ?

A **ma nièce Clotilde et à mon neveu Louis**, merci d'être des enfants aussi adorables, aimants et réconfortants !!! Je vous souhaite le meilleur avenir et l'épanouissement que vous méritez !

A **mon oncle Alain et ma tante Mireille**, merci de m'accueillir quand je veux venir, de relire mes travaux à chaque fois, de m'accompagner dans mes délires les plus fous, de me supporter, de m'appeler, d'être là pour moi tout simplement. Merci.

A **Isabelle**, ça ne fait pas si longtemps que tu partages ma vie, mais j'ai l'impression que nous nous connaissons depuis toujours. Merci de m'avoir soutenu en cette fin d'année qui a été particulièrement stressante, merci de me supporter au quotidien, merci de m'écouter dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour les jours heureux que nous avons passés ensemble et pour ceux que nous passerons.

\*\*\*\*\*

Au **club d'aviron**, pour tous les bons moments que j'ai passés depuis l'année 2005. Merci de m'avoir appris la vie associative, de m'avoir fait connaître le dépassement de soi et le bonheur inhérent à une victoire en course! PS : spécial dédicace au tintin, à l'abbé tonière, la maria de l'abbé : Cindy, au papy et à sa mamie : la véro, au Stéphane et à tous les autres. Mâcon ça va faire très très très mal... on tape l'enlevage au 750m !!!

A **Thomas BleuZe**, de réussir à me supporter, ça relève d'un effort surhumain j'en conviens, mais tu es toujours là après toutes ces années !! Merci pour tout !!!! PS : tu te maries quand avec Lise ? Elle n'attend que ça !!! Et les enfants c'est pour quand ?

A **Marc-Antoine Patout**, merci de ne pas être là le jour LE PLUS IMPORTANT DE MA VIE (après la rencontre avec ta maman je te l'accorde). Merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études. Merci pour toutes les soirées que nous avons vaincues haut les mains, mais souvent la tête dans les toilettes! Merci d'être mon ami !!!!!!! Compte sur moi pour ne pas venir le jour de ta soutenance! Allez gros bisous kiss kiss mdr PTDR lol kikoo ouais voilà salut.

A **Mélanie LesTrèsGros**, merci de rendre heureux Marc-Antoine. Et surtout merci pour l'invitation à la Réunion avec Isabelle quand vous y serez !!!!!!!!!!!

A **Philippe Cuvillier**, la première rencontre de mes études, ça veut dire qu'on est des coupaings ça non ? Merci d'avoir été présent tout au long de celles-ci et d'être présent dans celles que je commence ! Le chemin de l'amitié est parfois semé d'embûches mais tu es toujours là !! Merci pour tout, d'ailleurs je viens gamer à GTA ce soir prépare les bières ! T'es Moddeur toi non ?

A **Alexandre Olry**, .. oh la vache ! Vous avez vu les eckmass qu'elle a cette josabac ?! Ça vous dirait un p'tit rail de blarache? Je ne bois pas en conduisant. Je conduis en buvant. Nuance!

**PY Caron, Patrick Sicaire**, vous êtes vraiment les plus gros des bons FDP et des moddeurs mais vous êtes présents et ça c'est cool !!! Merci la ptite copine !!! Shalom

A **Marie-Annick Cuvillier**, pour les moments de joie que nous avons passés ensemble et que nous passerons encore.

A **Julien Pigeau**, pour ta petite taille et les bons moments passés ces 3 dernières années.

A **Thomas Lhervoit**, pour les soirées traquenards ou on sait quand on arrive mais jamais quand on ressort !

A **Emilie Aubert**, d'avoir vu plus loin qu'une première impression négative !

A **Etienne Burguy**, pour les moments passés ensemble au lycée, durant nos études et pour ceux que nous passerons dans le futur ! Nous sommes souvent en désaccord mais sache que tu comptes vraiment beaucoup pour moi.

A **Kylian, dit aussi le président, Rémy Chapouil**, pour tous les bons moments et nos dimanches soir en mode loque humaine à refaire le monde.

Merci aux autres que je n'ai pas cité ici, mais qui ont fait que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui, Romain, Gaëtan, Rémy Cuviteux, Jean-Baptiste, Damien, David, Cloé, Sarah, Axel, Alix, Quentin, Hugo, Clara, Alice, Camille, Mathilde, Aurore, Simon Etc..

\*\*\*\*\*

**Je vous donne à tous et à toutes, rendez-vous dans 6 ans pour ma thèse de docteur en médecine !**

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS EN PHARMACIE .....</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>PREMIERE PARTIE : COCAÏNE ET DEPENDANCE.....</b>	<b>13</b>
<b>1. DE LA COCA A LA COCAÏNE .....</b>	<b>13</b>
1.1. <i>Caractères botaniques et classification .....</i>	<i>13</i>
1.2. <i>Composition chimique de la feuille de coca.....</i>	<i>16</i>
1.3. <i>Extraction de la cocaïne .....</i>	<i>16</i>
1.4. <i>Les modes d'administration de la cocaïne.....</i>	<i>17</i>
1.4.1. <i>La mastication et l'ingestion des feuilles de coca .....</i>	<i>17</i>
1.4.2. <i>La cocaïne inhalée.....</i>	<i>18</i>
1.4.3. <i>La cocaïne injectée.....</i>	<i>18</i>
1.4.4. <i>La cocaïne fumée .....</i>	<i>18</i>
<b>2. PHARMACOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
2.1. <i>Voie orale.....</i>	<i>19</i>
2.2. <i>Voie parentérale.....</i>	<i>19</i>
2.3. <i>Voie trans-muqueuse .....</i>	<i>19</i>
2.4. <i>Voie pulmonaire .....</i>	<i>20</i>
2.5. <i>Métabolisme .....</i>	<i>20</i>
<b>3. MECANISME D'ACTION DE LA COCAÏNE .....</b>	<b>21</b>
3.1. <i>Mécanisme dopaminergique.....</i>	<i>23</i>
3.1.1. <i>Inhibition de la recapture .....</i>	<i>23</i>
3.1.2. <i>Action sur les récepteurs dopaminergiques .....</i>	<i>23</i>
3.2. <i>Mécanisme sérotoninergique.....</i>	<i>25</i>
3.3. <i>Mécanisme noradrénergique .....</i>	<i>26</i>
<b>4. NEUROBIOLOGIE DE LA DEPENDANCE A LA COCAÏNE .....</b>	<b>27</b>
4.1. <i>Modifications neurochimiques .....</i>	<i>27</i>
4.1.1. <i>Le système de récompense.....</i>	<i>27</i>
4.1.2. <i>Rôle des neurones dopaminergiques.....</i>	<i>28</i>
4.1.3. <i>Rôle de la noradrénaline et sérotonine .....</i>	<i>29</i>
4.1.4. <i>Rôle des interneurons gabaergiques de l'aire tegmentale ventrale .....</i>	<i>30</i>
4.1.5. <i>Variation de la transmission synaptique glutamatergique dans l'aire tegmentale ventrale .....</i>	<i>30</i>
<b>5. LA DEPENDANCE .....</b>	<b>31</b>
5.1. <i>Définition et notion de dépendance .....</i>	<i>31</i>
5.2. <i>Le sevrage .....</i>	<i>32</i>
5.3. <i>Notion de « craving » .....</i>	<i>33</i>
5.4. <i>Complications liées à la consommation de cocaïne.....</i>	<i>35</i>
5.5. <i>Epidémiologie.....</i>	<i>36</i>
5.6. <i>Nécessité d'une prise en charge .....</i>	<i>37</i>
5.7. <i>Les approches psychothérapeutiques.....</i>	<i>38</i>
<b>6. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ACTUELS .....</b>	<b>39</b>
6.1. <i>Les agents glutamatergiques .....</i>	<i>39</i>
6.1.1. <i>Le modafinil .....</i>	<i>39</i>
6.1.2. <i>La N-acétylcystéine .....</i>	<i>39</i>
6.2. <i>Les agents dopaminergiques.....</i>	<i>41</i>
6.2.1. <i>Le disulfirame.....</i>	<i>41</i>
6.3. <i>Les neuroleptiques et les antipsychotiques .....</i>	<i>42</i>
6.3.1. <i>L'aripiprazole .....</i>	<i>42</i>
6.3.2. <i>La L-dopa carbidopa.....</i>	<i>42</i>
6.3.3. <i>Le bupropion.....</i>	<i>43</i>
6.4. <i>Les agents de substitution.....</i>	<i>44</i>

6.4.1.	Le méthylphénidate .....	44
6.4.2.	La dextro-amphétamine .....	44
6.5.	<i>Les agents gabaergiques</i> .....	45
6.5.1.	Le baclofène.....	45
6.6.	<i>Intérêt des antiépileptiques</i> .....	45
<b>7.</b>	<b>ANTIÉPILEPTIQUES ET ETUDES REALISEES DE NOS JOURS</b> .....	46
<b>8.</b>	<b>RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ACTUELS</b> .....	50
<b>DEUXIEME PARTIE : PLACE DES ANTIÉPILEPTIQUES</b> .....		<b>51</b>
<b>1.</b>	<b>LA GABAPENTINE</b> .....	<b>52</b>
1.1.	<i>Présentation</i> .....	52
1.1.1.	Indications.....	52
1.1.2.	Structure moléculaire .....	52
1.1.3.	Mode d'action et pharmacologie Clinique.....	52
1.1.3.1.	Pharmacodynamie .....	52
1.1.3.2.	Pharmacocinétique .....	53
1.1.4.	Principaux effets indésirables .....	53
1.2.	<i>Différentes études menées</i> .....	54
1.2.1.	Etude réalisée par Adam B. et al. [65].....	54
1.2.1.1.	Résultats.....	54
1.2.2.	Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [66] .....	54
1.2.2.1.	Résultats.....	55
1.3.	<i>Conclusion</i> .....	55
<b>2.</b>	<b>LA TIAGABINE</b> .....	<b>56</b>
2.1.	<i>Présentation</i> .....	56
2.1.1.	Indications.....	56
2.1.2.	Structure moléculaire .....	56
2.1.3.	Mode d'action et pharmacologie clinique .....	56
2.1.3.1.	Pharmacodynamie .....	56
2.1.3.2.	Pharmacocinétique .....	57
2.1.4.	Principaux effets indésirables .....	57
2.2.	<i>Différentes études menées</i> .....	58
2.2.1.	Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [71] .....	58
2.2.1.1.	Résultats.....	58
2.2.2.	Etude réalisée par Winhusen T. et al. [72]. .....	59
2.2.2.1.	Résultats.....	59
2.2.3.	Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [73] .....	59
2.2.3.1.	Résultats.....	59
2.3.	<i>Conclusion</i> .....	60
<b>3.</b>	<b>LE TOPIRAMATE</b> .....	<b>61</b>
3.1.	<i>Présentation</i> .....	61
3.1.1.	Indications.....	61
3.1.2.	Structure moléculaire .....	61
3.1.3.	Mode d'action et pharmacologie clinique .....	62
3.1.3.1.	Pharmacodynamie .....	62
3.1.3.2.	Pharmacocinétique .....	62
3.1.4.	Principaux effets indésirables .....	62
3.2.	<i>Différentes études menées</i> .....	63
3.2.1.	Etude réalisée par Kanpman KM. et al. [76] .....	63
3.2.1.1.	Résultats.....	63
3.2.2.	Etude réalisée par Marianii JJ. et al. [77]. .....	63
3.2.2.1.	Résultats.....	64
3.2.3.	Etude réalisée par Johnson BA. et al. [78]. .....	64
3.2.3.1.	Résultats.....	64
3.2.4.	Etude réalisée par Mascha N. et al. [79]. .....	64
3.2.4.1.	Résultats.....	64
3.3.	<i>Conclusion</i> .....	65
<b>4.</b>	<b>LE VALPROATE</b> .....	<b>66</b>

4.1.	<i>Présentation</i> .....	66
4.1.1.	Indications.....	66
4.1.2.	Structure moléculaire .....	66
4.1.3.	Mode d'action et pharmacologie clinique .....	66
4.1.3.1.	Pharmacodynamie .....	66
4.1.3.2.	Pharmacocinétique .....	67
4.1.4.	Principaux effets indésirables .....	67
4.2.	<i>Différentes études menées</i> .....	69
4.2.1.	Etude préliminaire par Myrick H. et al. [84].....	69
4.2.1.1.	Résultats.....	69
4.2.2.	Etude réalisée par Malcolm S. et al. [85] .....	69
4.2.2.1.	Résultats.....	70
4.3.	<i>Conclusion</i> .....	70
<b>5.</b>	<b>LA VIGABATRINE</b> .....	<b>71</b>
5.1.	<i>Présentation</i> .....	71
5.1.1.	Indications.....	71
5.1.2.	Structure moléculaire .....	71
5.1.3.	Mode d'action et pharmacologie clinique .....	71
5.1.3.1.	Pharmacodynamie .....	71
5.1.3.2.	Pharmacocinétique .....	72
5.1.4.	Principaux effets indésirables .....	72
5.2.	<i>Différentes études menées</i> .....	73
5.2.1.	Etude réalisée par Brodie JD. et al. [89].....	73
5.2.1.1.	Résultats.....	74
5.2.2.	Etude réalisée par Eugen C. et al. [90] .....	74
5.2.2.1.	Résultats.....	74
5.3.	<i>Conclusion</i> .....	75
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>76</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>79</b>
	<b>RESUME</b> .....	<b>86</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	<b>87</b>

## Liste des figures

FIGURE 1: <i>Erythroxylum coca</i> Lam d'après <i>Berg OC et al.</i> .....	14
FIGURE 2: Calice/ Sépales/ Pétales / Pistils <i>Erythroxylum coca</i> Lam.....	15
FIGURE 3: Structure chimique de la cocaïne.....	17
FIGURE 4: Feuille de coca.....	17
FIGURE 5: Chlorhydrate de cocaïne.....	18
FIGURE 6: Inhibition de la recapture au niveau synaptique d'après <i>TASSIN JP</i> .....	21
FIGURE 7: La cocaïne et ses métabolites.....	22
FIGURE 8: Effet de la cocaïne sur la neurotransmission cérébrale d'après <i>KARILA L</i> .....	24
FIGURE 9: Mécanisme de la recapture de la sérotonine sans/ avec cocaïne.....	25
FIGURE 10: Localisation de la noradrénaline et de la sérotonine.....	26
FIGURE 11: Système de récompense.....	28
FIGURE 12: Innervation des neurones dopaminergiques dans le système de récompense.....	29
FIGURE 13: Critères DSM-IV-TR du sevrage à la cocaïne d'après HAS 2010.....	32
FIGURE 14: Fréquence de l'expérimentation (essai au moins une fois dans la vie) et de l'usage récent (au cours du mois précédent) de la cocaïne sous forme de chlorhydrate et sous forme de base.....	37
FIGURE 15: Figure développée de la gabapentine.....	53
FIGURE 16: Ressemblance de la Gabapentine avec le GABA adapté d'après Nature Reviews drug discovery.. ..	54
FIGURE 17: Tiagabine.....	57
FIGURE 18: Formule développée du topiramate.....	62
FIGURE 19: Formule développée du valproate.....	66
FIGURE 20: S-vigabatrine ( haut ) et R-vigabtrine ( bas ).....	71

## Introduction

En France, la consommation de cocaïne est restée modérée et n'a jamais été considérée comme un problème majeur de santé publique. Cependant, depuis la deuxième moitié des années 1990, la disponibilité de la cocaïne n'a cessé de s'élargir, obligeant les autorités à prendre diverses mesures.

La réorientation des réseaux de production (Bolivie, Pérou, Colombie) vers l'Europe, à l'origine d'une offre de plus en plus abondante, s'accompagne d'une diffusion à des sphères toujours plus larges de la société, responsable d'une véritable démocratisation de ce produit autrefois réservé à l'élite. La diffusion de la cocaïne base, le crack, a permis d'atteindre les milieux les plus pauvres.

En parallèle, toujours dans les années 1990, de nombreux nouveaux antiépileptiques avec une meilleure pharmacocinétique, une meilleure tolérance et des mécanismes d'action beaucoup plus ciblés ont été découverts. Cette perpétuelle évolution dans la recherche de médicaments antiépileptiques et la compréhension plus profonde de leurs mécanismes permettent aujourd'hui aux chercheurs d'étudier de nouvelles indications pour ces médicaments.

Les propriétés addictogènes de la cocaïne sont à l'origine du maintien de sa consommation. Elles peuvent être de nature positive ou négative. Un renforcement positif correspond à un effet direct de la substance sur les voies cérébrales de la récompense. Le renforcement négatif, par le maintien de l'usage, permet par exemple d'éviter les effets désagréables du sevrage. Dans les deux cas, la poursuite de la consommation peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence d'administration. Cette augmentation correspond à une consommation récréative, toxicomaniaque ou pour gérer une dépendance.

Ce désir constant de récurrence peut être destiné à une recherche d'effets plus importants ou à atténuer des effets de descente liés à la consommation de cocaïne et qui se caractérisent par différents symptômes : dysphorie, fatigue, irritabilité, anxiété.

Les connaissances sur les mécanismes qui sous-tendent les processus d'addiction ont beaucoup progressé au cours des dernières années. Les données acquises permettent aujourd'hui d'appréhender de façon plus concrète les risques de dépendance, d'autant plus que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la cocaïne sont bien définies.

L'usage occasionnel ne requiert, sauf demande spontanée du patient, aucun traitement. En revanche, l'instauration d'un suivi est nécessaire et délicat chez l'utilisateur chronique, surtout chez le consommateur de crack, compte tenu du potentiel addictif de la drogue et de la facilité avec laquelle le patient rechutera.

Sur le plan médical, il n'existe pas de traitement de substitution spécifique à la cocaïne, comme la méthadone pour l'héroïne. Plus de soixante molécules ont été expérimentées ou sont en cours de tests, mais aucune n'a actuellement d'autorisation de mise sur le marché pour cette dépendance.

Parmi les molécules expérimentées, on retrouve un nombre important d'agents gabaergiques tels que les antiépileptiques.

Ces agents présentent l'avantage d'inverser certains phénomènes neurobiologiques provoqués par la consommation régulière et prolongée de cocaïne comme la dysrégulation du

plaisir, le sevrage ou le « *craving* ». En effet, les médicaments gabaergiques sembleraient réduire les propriétés addictives de la cocaïne en atténuant les effets de la libération massive de dopamine dans le noyau accumbens et le striatum lors d'une consommation de cocaïne [1] [2].

Dans la première partie de cette thèse nous présenterons les caractéristiques de la cocaïne : la plante dont elle est extraite, les modifications neurochimiques que sa consommation entraîne puis nous introduirons la notion de dépendance et les traitements utilisés actuellement pour traiter l'addiction à la cocaïne.

Enfin, dans une seconde partie, nous verrons la place des antiépileptiques dans la prise en charge thérapeutique de la dépendance à la cocaïne.

## Première partie : Cocaïne et dépendance

### 1. De la coca à la cocaïne

#### 1.1. Caractères botaniques et classification

La famille des « *Erythroxylaceae* » fait partie des plantes dicotylédones comprenant environ 250 espèces réparties en quatre genres, dont le genre « *Erythroxylum* ». Le nom « *Erythroxylum* » provient de la couleur rougeâtre de l'écorce, du grec « *erythros* », rouge, et « *xylon* », bois.

Ce sont des arbres ou des arbustes des régions subtropicales et tropicales. De nombreuses espèces du genre « *Erythroxylum* » servent à des usages domestiques. Au Brésil, « *Erythroxylum anguifugum* » s'emploie comme traitement de la morsure des serpents et « *Erythroxylum campestre* » comme purgatif. L'écorce d' « *Erythroxylum aerolatum* » est un tonique et ses fruits, une fois écrasés, sont utilisés comme purgatifs et diurétiques.

Les cocaïers habituellement retrouvés en Amérique du Sud, dont les feuilles sont traditionnellement mastiquées par les populations locales, appartiennent à cette famille.

Aujourd'hui, la classification botanique utilisée pour les Angiospermes est la classification phylogénétique établie par l' « Angiosperm Phylogeny Group<sup>10</sup> ». C'est la classification APG III, troisième version de 2009, qui place « *Erythroxylum coca* » dans l'ordre des Malpighiacées [3].

La classification d' « *Erythroxylum coca* » est la suivante :

- Clade des Angiospermes
- Clade des «Eudicotylédones»
- Clade des «Eudicotylédones supérieures »
- Clade des *Rosidées*
- Clade des *Fabidées* ou *Eurosidées I*
- Ordre des *Malpighiacées*
- Famille *Erythroxylaceae*
- Genre *Erythroxylum*
  - Espèce *Erythroxylum coca* Lam.

Le cocaïer se présente sous la forme d'un petit arbrisseau de moins de trois mètres de hauteur. Il tire son origine de Bolivie et du Pérou. Actuellement il est fréquemment cultivé dans la cordillère des Andes. Pour faciliter la culture des feuilles, l'arbrisseau est rabattu à un mètre.

Sa racine forme une touffe peu serrée qui se termine par une ramification très abondante et très fine. Il possède une tige principale de laquelle partent de nombreux rameaux rougeâtres, portant des feuilles ovales et des petites fleurs d'un blanc jaunâtre qui donnent des fruits charnus ovoïdes de couleur rouge [4] [5].

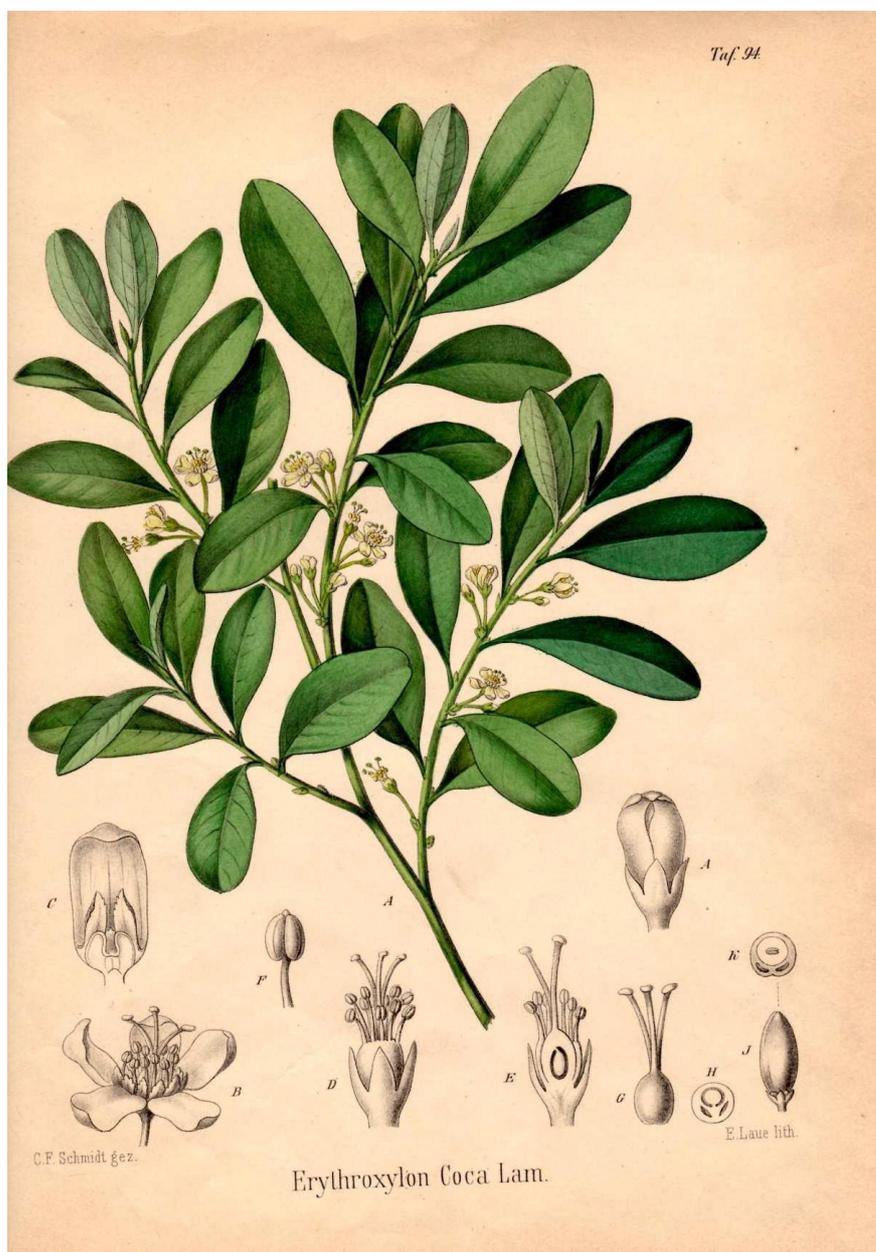


FIGURE 1: *Erythroxylon coca* Lam d'après Berg OC et al. [6].

Les feuilles alternes sont placées de telle manière que leur surface supérieure regarde le sommet du tronc, tandis que la surface inférieure s'en éloigne. Elles présentent une zone médiane elliptique autour de leurs nervures centrales légèrement plus foncées que le reste.

Les boutons floraux se développent à l'aisselle des feuilles par groupe de deux ou de dix et sont de forme ovoïde.

Les fleurs quant à elles mesurent un centimètre de long et sont de couleur blanc crème. Le calice est vert, composé de cinq sépales lobés, lisses, ovales et se terminant en pointe triangulaire. La corolle est formée de cinq pétales couleur crème alternant avec les sépales.

Les étamines sont au nombre de dix, érigées en filaments de couleur jaunâtre.

L'ovaire qui se situe au-dessus du calice est de couleur vert pâle et possède trois compartiments [4] [5].

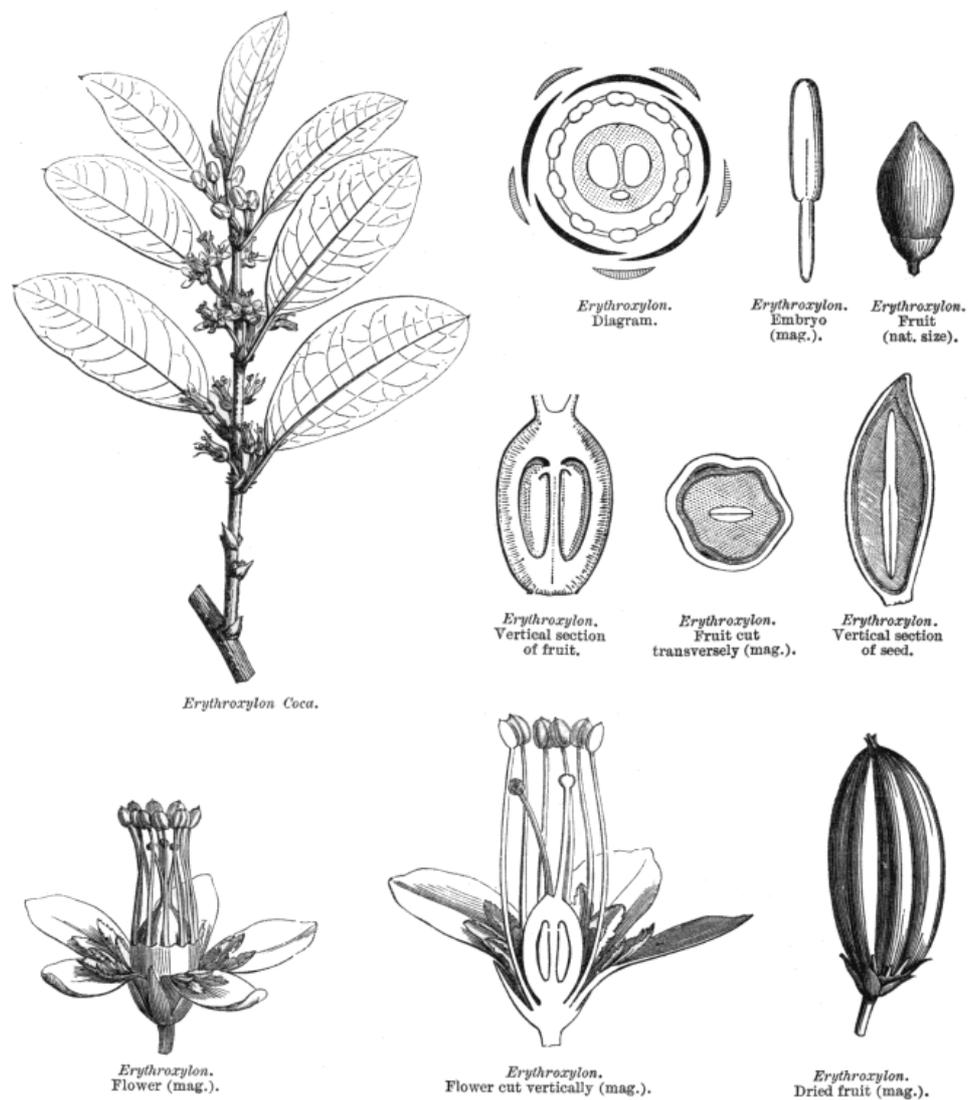


FIGURE 2: Calice/ Sépales/ Pétales / Pistils *Erythroxylum coca* Lam. [7].

## 1.2. Composition chimique de la feuille de coca

La feuille renferme une quantité variable d'huiles essentielles à salicylate de méthyle, ainsi que des flavonoïdes et des tanins. La teneur en alcaloïdes varie entre 0,5 et 1,5% selon l'espèce, la variété et l'origine géographique.

Le méthyl-benzoyl-ecgonine (cocaïne) est le constituant majoritaire, il est présent en quantité variable : de 30 à 50%. C'est un alcaloïde ester, volatil à l'état de base, de faible poids moléculaire (303,4 g/mol) que l'on retrouve aussi dans d'autres variétés de plantes issues de la famille *Erythroxylum*.

La feuille renferme d'autres dérivés de l'ecgonine : les cinnamylcocaïnes et les truxillines principalement [8] [9] :

- ✓ L'ecgonine methyl ester (EME)
- ✓ L'ecgonine
- ✓ La tropacocaïne
- ✓ La cis et la trans cinnamoylecgonine methyl
- ✓ La benzoylecgonine.

Le taux de cocaïne varie dans la journée. Des études montrent qu'il est plus fort le matin et en fin d'après-midi. La cocaïne étant extrêmement fragile, les feuilles doivent être rapidement séchées pour éviter la fermentation [4] [5].

## 1.3. Extraction de la cocaïne

C'est en 1859 que le Dr Albert Niemann (1834-1864), chimiste et pharmacien allemand, isole la cocaïne. Pour isoler la cocaïne, il épuisa des feuilles de coca grossièrement broyées dans un mélange contenant 85% d'alcool et un cinquième d'acide sulfurique.

Après filtration, il traita la liqueur obtenue avec du lait de chaux et la neutralisa par de l'acide sulfurique. Il enleva ensuite l'alcool présent dans la liqueur par distillation et obtint une masse sirupeuse, d'où il sépara la résine par des lavages successifs à l'eau.

Il traita ensuite la masse épurée par le carbonate de soude pour précipiter l'alcaloïde, ce qui déposa une substance qui fut dissoute dans l'éther.

Après élimination de l'éther par distillation il obtint alors un alcaloïde qu'il nomma « cocaïne » d'après la plante d'où il fut tiré. Il lui donna la formule  $C_{32}H_{20}NO_3$  [5].

En 1865 Wilhelm Lossen reprit les études des substances contenues dans les feuilles de coca : il revint alors sur la formule établie par Niemann en établissant la suivante :  $C_{17}H_{21}NO_4$ . Il décrivit la cocaïne comme étant un corps organique et cristallin, composé avec du méthylecgonine de benzoyle, un ester d'ecgonine, un amino-alcool base et un acide benzoïque [5] [10].

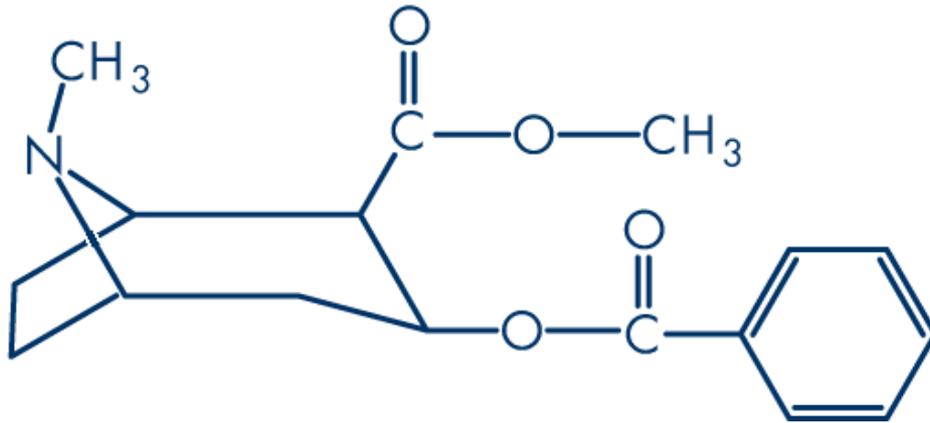


FIGURE 3: Structure chimique de la cocaïne [11].

Cette formule établie par Lossen est exacte :  $C_{17}H_{21}NO_4$ . Le poids moléculaire de la cocaïne est de 303,4 g/mol. C'est un alcaloïde tropanique et sa dénomination systématique (UICPA) est « ester méthylique de l'acide [1R-(exo,exo)]-3-(benzoyloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylique » [11].

La cocaïne est l'ester méthylique de « l'acide 3 $\beta$ -hydroxy-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ -H-tropane-2 $\beta$ -carboxylique ». Il existe 4 paires d'énantiomères. Cependant un seul existe à l'état naturel le l-cocaïne.

La structure de la cocaïne est apparentée à celle de l'atropine et de la scopolamine qui sont également des alcaloïdes tropaniques de propriétés pharmacologiques très différentes [5] [10].

#### 1.4. Les modes d'administration de la cocaïne

La cocaïne a d'abord été obtenue par extraction à partir des feuilles de coca. Puis de nouvelles méthodes ont été inventées pour augmenter les effets euphoriques de la drogue, jusqu'à la création de sa forme la plus accoutumante : le crack.

##### 1.4.1. La mastication et l'ingestion des feuilles de coca

De nos jours, la mastication des feuilles de coca est perpétuée dans les Andes. Ce mode de consommation ne fournit que de très faibles quantités de cocaïne à l'organisme et la stimulation induite est à peine supérieure à celle de la caféine. Toutefois, il semblerait que cette mastication aide les habitants en situation précaire à supporter la vie rude et le manque d'oxygène des hauts plateaux [5] [12].



FIGURE 4: Feuille de coca [14].

### 1.4.2. La cocaïne inhalée

En Europe et en Amérique du Nord, la prise nasale ou « *sniff* » est la pratique la plus courante d'utiliser la cocaïne. Seul le sel de cocaïne, appelé aussi chlorhydrate de cocaïne a un intérêt à être sniffé. La poudre n'est pas transportée dans les poumons, mais elle recouvre les muqueuses nasales le long des sinus. Seulement 60 à 80% de la quantité « *sniffée* » pénètrent dans la muqueuse, le reste aboutit dans l'estomac.

Pour que l'effet soit le plus puissant possible, la cocaïne doit être réduite en une poudre très fine. Les prises sont ainsi préparées sur une surface lisse et l'arasage en ligne est réalisé à l'aide d'une membrane fine et rigide. Le « rail » est ensuite inhalé à l'aide d'un tube fin [12] [13].



FIGURE 5: Chlorhydrate de cocaïne [15].

### 1.4.3. La cocaïne injectée

La voie intraveineuse permet à la cocaïne d'agir en quelques secondes en atteignant rapidement les centres nerveux. Il en résulte, instantanément, un flash euphorique décrit par certains consommateurs comme « un orgasme corporel ». L'injection pose le problème de l'embolie ou de l'empoisonnement par les produits de coupe de la cocaïne [12] [13].

### 1.4.4. La cocaïne fumée

Le chlorhydrate de cocaïne ne peut être fumé. La forme inhalable en fumée s'appelle la cocaïne base plus connue sous le nom de crack ou « *freebase* ». Le crack et la « *freebase* » ne se différencient que par leur mode de préparation.

Pour obtenir cette cocaïne base, le chlorhydrate est dissout dans l'eau. Le bicarbonate de sodium est ajouté dans des proportions identiques à celle de l'eau, puis on réalise un léger chauffage du mélange obtenu.

La cocaïne base se présente souvent à un degré de pureté très élevé étant donné qu'elle est préparée à partir de chlorhydrate de cocaïne déjà très pur.

Le crack ne se fume pas comme une cigarette, mais parfois on le fume mélangé avec du cannabis dans un joint. Les grains de crack obtenus par agglomération avec le bicarbonate de sodium sont chauffés jusqu'à leur fonte. Il s'en dégage une vapeur qui est alors inhalée.

Le crack est la forme de cocaïne la plus populaire de nos jours de par son faible coût à l'achat.

L'effet du crack est bref, environ 15 minutes, provoquant une frustration de voir l'euphorie retomber. Cette rapidité d'action provoque l'envie de reprendre une dose immédiatement, faisant du crack une drogue extrêmement addictive en comparaison à la cocaïne sniffée [12] [13].

## 2. Pharmacologie

### 2.1. Voie orale

Par voie orale, l'élévation de la concentration sanguine en cocaïne est lente, le pic plasmatique survient en plus d'une heure : les risques de toxicité aiguë sont donc limités. L'alcaloïde sera rapidement hydrolysé par les enzymes salivaires et digestives, avec production de benzoylecgonine et d'ecgonine. La majorité de la cocaïne est détruite lors du premier passage hépatique [12] [13].

### 2.2. Voie parentérale

Cette voie nécessite une effraction des barrières cutanées ou muqueuses de l'organisme. L'administration intraveineuse de la drogue induira un effet en quelques secondes, 30 à 120 secondes suivant les cas. Les taux sériques maximaux sont obtenus en moins de deux minutes et sont, à dose égale, deux fois plus élevés qu'après un « *sniff* » par voie nasale.

L'injection par voie intramusculaire ou sous-cutanée dite technique des « *skin-poppers* » est très rare, due à un risque important de nécrose locale par vasoconstriction. Une injection de ce type agit comme un réservoir de cocaïne distillant son effet lentement [12] [13].

### 2.3. Voie trans-muqueuse

La cocaïne est résorbée au niveau de toutes les muqueuses, faisant de la voie nasale la plus populaire. Le chlorhydrate de cocaïne utilisé se présente sous forme d'une poudre qui se dépose sur la muqueuse nasale et passe ensuite dans le sang. Il ne s'agit donc pas d'un passage pulmonaire.

L'action est obtenue en seulement deux à trois minutes et persiste pendant 30 à 60 minutes ; le pic plasmatique est atteint en quinze minutes. Son utilisation sur la muqueuse rectale, vaginale et pénienne a également été décrite. La cocaïne a aussi été utilisée en ophtalmologie pour son effet anesthésiant.

L'activité de la drogue par cette voie est très réduite, le premier passage hépatique détruisant environ 70% de la dose inhalée [12] [13] [16].

## 2.4. Voie pulmonaire

La cocaïne est généralement présentée sous forme de chlorhydrate. Cependant, en mélangeant celui-ci avec du bicarbonate de soude ou de l'ammoniaque (technique du « *free basing* ») la cocaïne libère la base libre. Le produit peut alors être sublimé à une température beaucoup plus basse 98° contre 195°C. L'utilisateur inhale alors les vapeurs qui gagnent les alvéoles pulmonaires où l'alcaloïde passe dans le sang [12] [13] [16].

L'absorption est variable, de 20% à 60% en raison de la vasoconstriction secondaire mais la base libre ne subit pas de premier passage hépatique induisant des concentrations plasmatiques élevées. Les effets surviennent après quelques secondes mais sont de courte durée environ cinq à dix minutes, ce qui contraint l'utilisateur à réitérer très fréquemment l'administration.

Lors de l'inhalation, le circuit veineux est court-circuité, le sang artériel quitte les poumons pour transiter par le cœur puis l'aorte et gagne directement le cerveau, ce qui explique l'action plus rapide que lors d'une injection intraveineuse.

## 2.5. Métabolisme

Une fois présente dans l'organisme, la cocaïne est rapidement catabolisée par des enzymes présentes au niveau hépatique et sanguin, en produits hydrosolubles excrétés dans l'urine.

Son volume de distribution est d'environ 21 L/Kg. Cependant, la cocaïne entraîne une vasoconstriction des capillaires limitant la vitesse de son action lorsqu'elle est administrée par voie nasale ou trans-muqueuse.

La demi-vie d'élimination moyenne de la cocaïne est d'environ une heure, ce qui correspond au temps nécessaire pour que soit éliminée la moitié de la dose administrée. Celle des catabolites est de trois à huit heures [12].

### 3. Mécanisme d'action de la cocaïne

La cocaïne bloque la régulation des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques en inhibant la recapture de la dopamine. Cette inhibition provoque alors une accumulation de la dopamine dans les synapses qui est responsable d'une intense activité neuronale.

Ces neurones agissent principalement sur les émotions, les comportements et la motivation. Ceci explique, que lors d'un « *sniff* » la première réaction des consommateurs de cocaïne est une euphorie intense appelée le « *high* ».

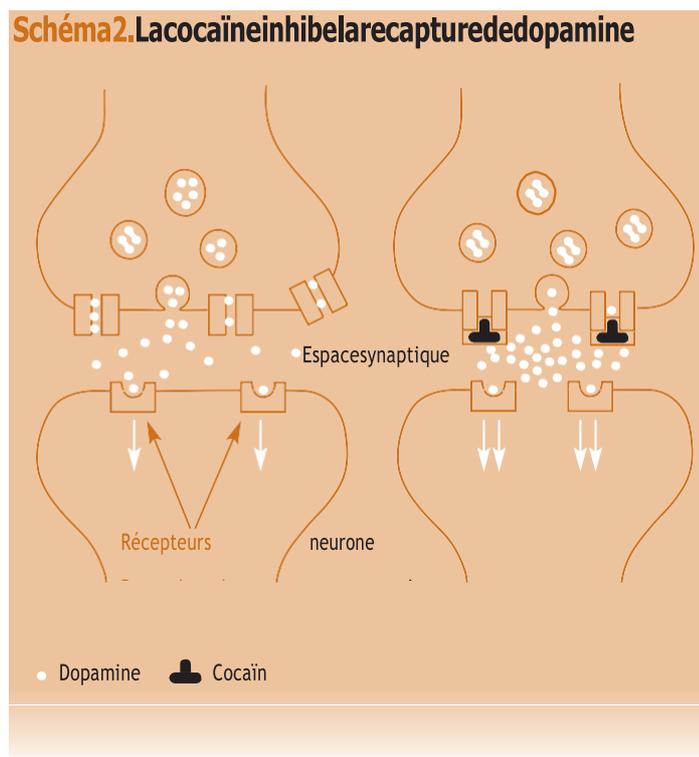


FIGURE 6: Inhibition de la recapture au niveau synaptique d'après TASSIN JP [17].

La cocaïne agit également au niveau de la noradrénaline et de la sérotonine en augmentant leur concentration cérébrale. La cocaïne se concentre dans le cerveau (jusqu'à vingt fois plus élevée que les concentrations sanguines) mais est rapidement dégradée dans l'organisme par des enzymes présentes dans le sang. En une heure environ, la moitié de la dose utilisée est détruite. Une faible partie de la quantité consommée est éliminée dans l'urine sous forme inchangée et le reste est transformé en produits dont certains sont également actifs dans l'organisme. Cette transformation est variable suivant l'efficacité enzymatique propre à chaque individu.

La drogue agit rapidement, en quelques secondes après inhalation pour le crack et en une vingtaine de minutes par voie nasale traditionnelle [12] [13].

Les propriétés provoquant une dépendance à la cocaïne ont été associées à la voie mésocorticolimbique et au noyau accumbens: le noyau de la récompense [19]. L'inhibition de la recapture de la dopamine élève sa concentration extracellulaire dans le striatum [20] [21].

La présence de nombreux récepteurs à la dopamine dans cette zone et l'augmentation de son taux suite à la prise de cocaïne sont associées aux manifestations comportementales de la récompense et du plaisir chez l'homme [22] [23] [24].

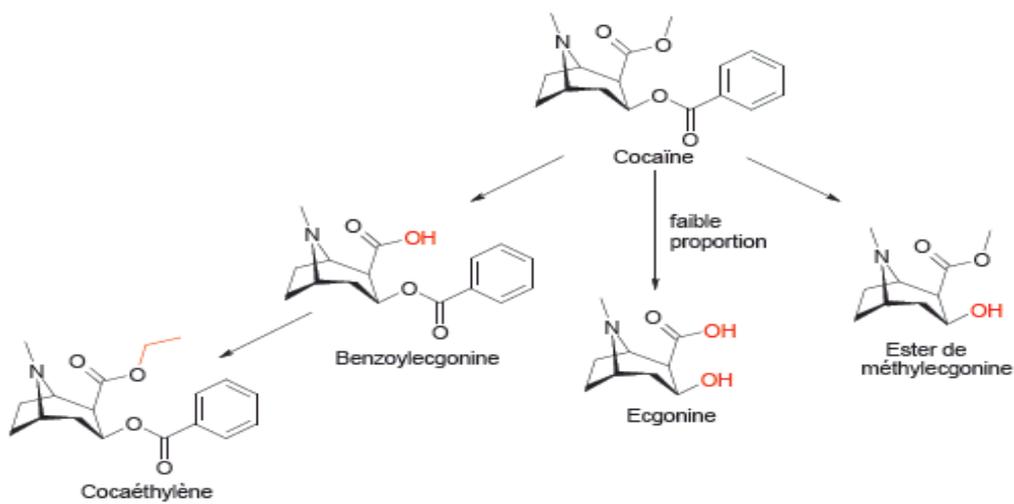


FIGURE 7: La cocaïne et ses métabolites [18].

### 3.1. Mécanisme dopaminergique

Il existe cinq types de récepteurs de la dopamine. Ces récepteurs sont des récepteurs couplés aux protéines G : les récepteurs de type 1 (D1), incluant les D1 et les D5 et les récepteurs de type 2 (D2) incluant les D2, D3 et D4. Les récepteurs D1 et D2 sont les plus largement exprimés dans le cerveau. Ils sont présents dans les structures recevant des afférences dopaminergiques, en particulier dans le striatum dorsal, le tubercule olfactif et le noyau accumbens et de façon moins importante dans l'hippocampe, le néocortex, l'hypothalamus, le thalamus et l'amygdale. Les récepteurs D3, D4 et D5 sont quant à eux exprimés de façon beaucoup moins importante dans le cerveau et ont une distribution ciblée.

#### 3.1.1. Inhibition de la recapture

Au niveau physiologique, la cocaïne inhibe la recapture de la dopamine. Ce neurotransmetteur s'accumule donc plus longtemps dans la fente synaptique, ce qui provoque une augmentation de son activité.

Lorsque la cocaïne entre en interaction avec des neurones impliqués dans le contrôle des mouvements, elle produit une augmentation de l'activité motrice.

Au niveau du système de récompense, comme la dopamine ne peut pas être récupérée après avoir été libérée dans la fente synaptique, son effet est anormalement prolongé [22] [23].

#### 3.1.2. Action sur les récepteurs dopaminergiques

L'augmentation de la concentration en dopamine dans la fente synaptique provoquerait une hyper-activation des récepteurs à la dopamine post-synaptique, particulièrement les récepteurs D3. Les données actuelles suggèrent un rôle prépondérant des récepteurs de types D2 dans l'effet produit par la cocaïne [25].

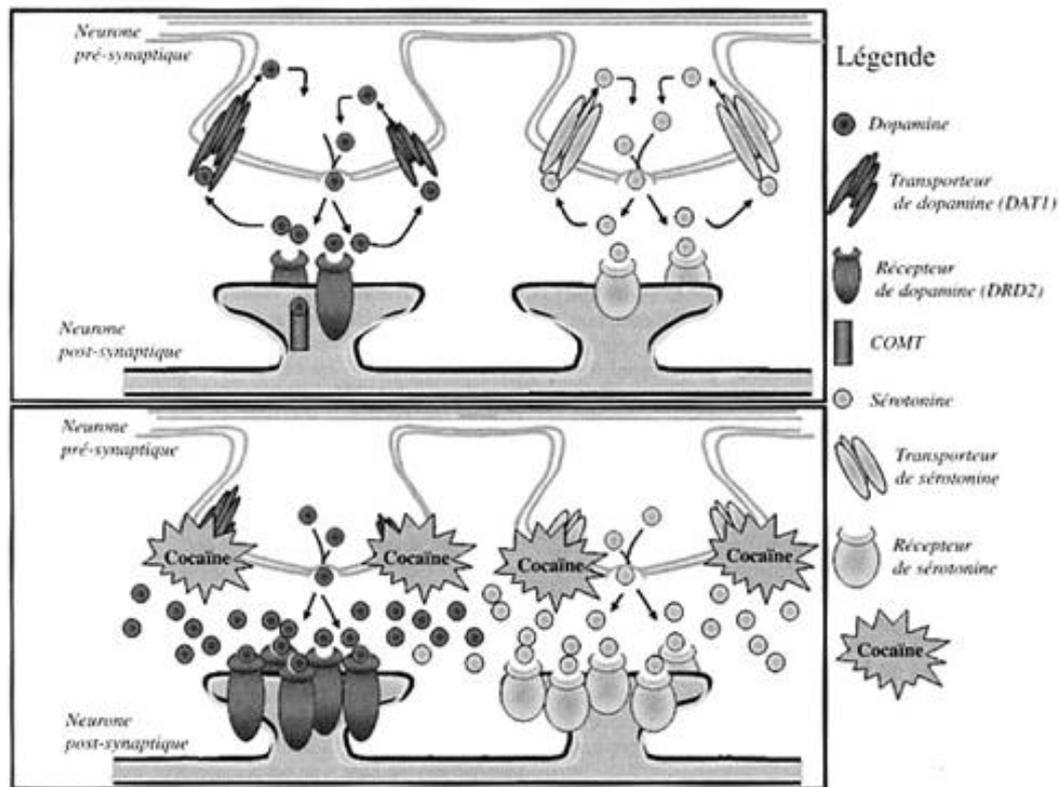


FIGURE 8: Effet de la cocaïne sur la neurotransmission cérébrale d'après KARILA L. [26].

- 1- La dopamine et la sérotonine sont libérées par le neurone présynaptique ou recapturées, respectivement, par le transporteur de la dopamine DAT1 et le transporteur de la sérotonine.
- 2- Les récepteurs de la dopamine DRD2 et de la sérotonine fixent spécifiquement leur neurotransmetteur.
- 3- La présence de cocaïne bloque la recapture de dopamine et de sérotonine au niveau de leurs transporteurs présynaptiques et entraîne une accumulation de neurotransmetteurs qui augmentent leur action dans le circuit de récompense du cerveau.

### 3.2. Mécanisme sérotoninergique

La cocaïne bloque la régulation des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques en inhibant la recapture des monoamines comme la sérotonine.

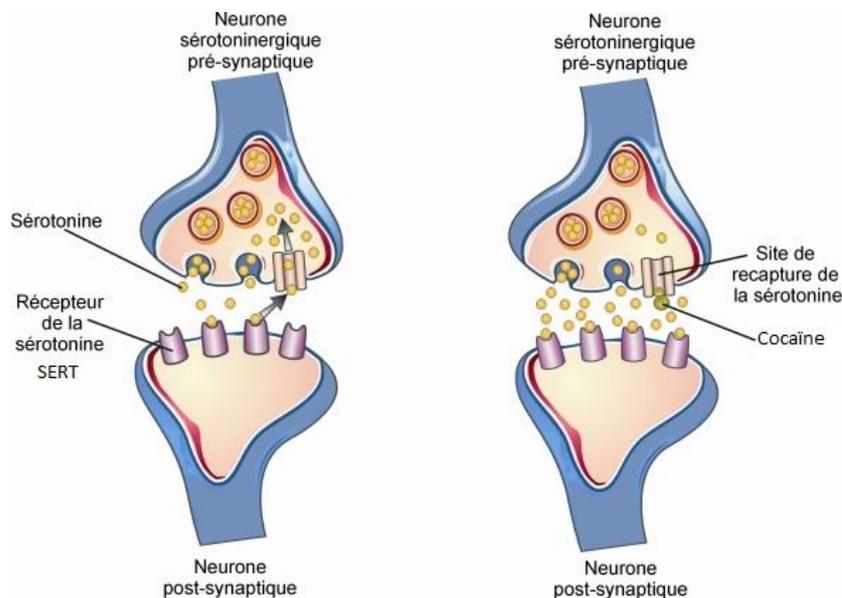


FIGURE 9: Mécanisme de la recapture de la sérotonine sans/avec cocaïne [27].

En temps normal, la sérotonine est dégradée dans la synapse après sa recapture dans le neurone présynaptique. La cocaïne va inhiber la recapture de la sérotonine, il y a alors une augmentation du taux de sérotonine libre dans l'espace interneuronal. La hausse du taux de sérotonine provoque l'activation des récepteurs SERT post-synaptiques entraînant une accumulation de 5-hydroxytryptamine (5-HT) dans le neurone. L'adaptation des récepteurs à la sérotonine ainsi que les modifications fonctionnelles qui en résultent traduisent toutes une diminution du tonus sérotoninergique central en réponse à une imprégnation chronique par la cocaïne.

Ainsi, les modifications de la neurotransmission sérotoninergique centrale observées lors de la prise chronique de cocaïne s'apparentent à celles que l'on peut observer chez certains sujets déprimés.

### 3.3. Mécanisme noradrénergique

La noradrénaline (NAD) est un neurotransmetteur qui intervient dans les processus suivants: l'attention, les émotions, le sommeil, le rêve et l'apprentissage. La noradrénaline est aussi libérée comme une hormone dans le sang où elle contracte les vaisseaux sanguins et augmente la fréquence cardiaque. Les récepteurs adrénergiques sont en contact avec des terminaisons sympathiques, la noradrénaline libérée agit essentiellement sur les organes où elle est libérée et ne passe que secondairement dans la circulation générale.

Elle est libérée par les terminaisons sympathiques lors d'un influx nerveux. La consommation de cocaïne va inhiber la recapture de celle-ci au niveau post synaptique ce qui va avoir pour conséquence une augmentation du taux de NAD.

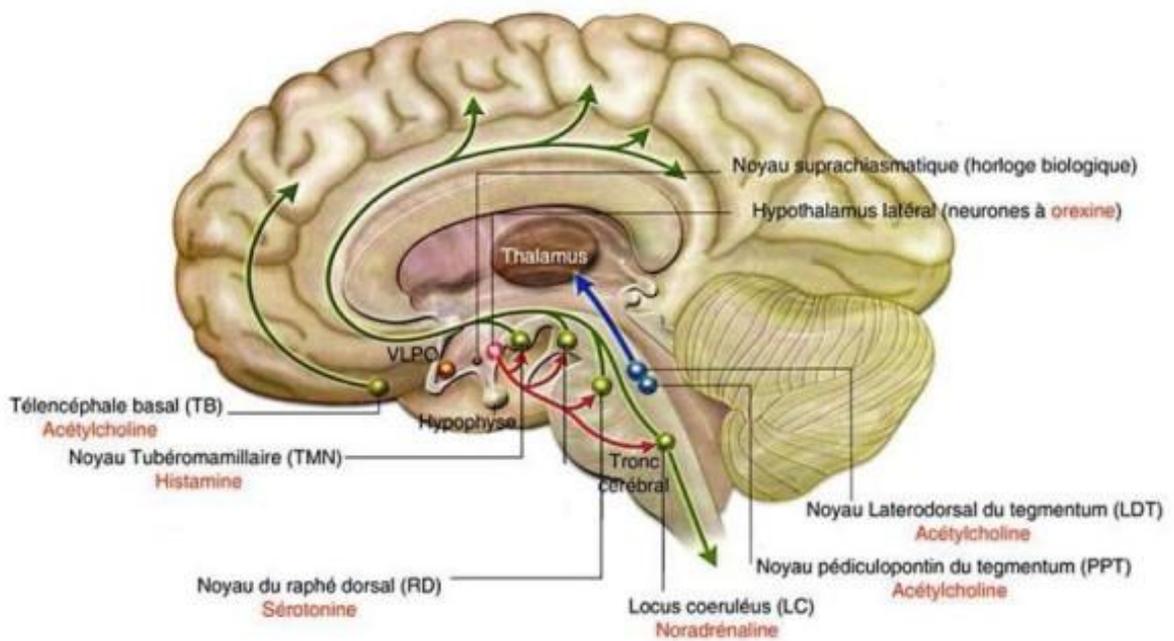
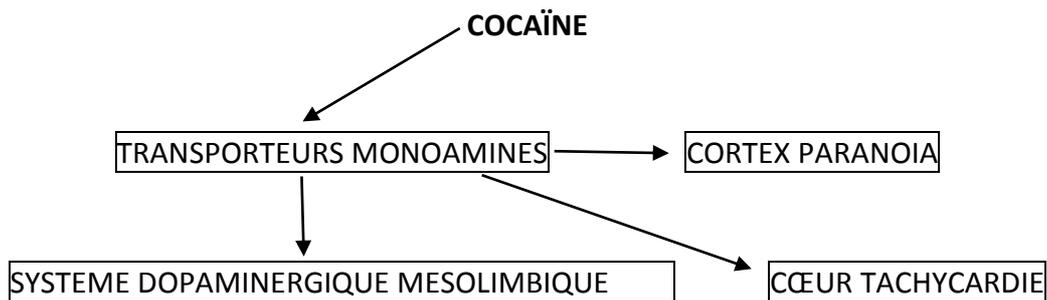


FIGURE 10: Localisation de la noradrénaline et de la sérotonine [28].

## 4. Neurobiologie de la dépendance à la cocaïne

Toutes les substances psychoactives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central : le système du plaisir et de la récompense aussi appelé système mésolimbique, conduisant à une augmentation extracellulaire de dopamine. Ce système représente en quelque sorte le « centre qui donne du sens », il signale à l'organisme que l'expérience qu'il vient de vivre est bénéfique et il transcrit la motivation en action.



### 4.1. Modifications neurochimiques

#### 4.1.1. Le système de récompense

Toutes les substances addictives ont en commun d'agir sur une partie spécifique du système limbique, le système de récompense. En particulier, elles activent une région appelée « aire tegmentale ventrale », située en plein centre du cerveau.

Cette structure reçoit l'information des données de plusieurs autres régions du système limbique qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux (respiration, alimentation, élimination, maintien de la température, repos et sommeil, activité musculaire et neurologique, intégrité corporelle, contact social, sexualité) et les transmet ensuite à une autre structure cérébrale située plus en avant du cerveau, le noyau accumbens.

Grâce à ce circuit, les actions intéressantes pour l'individu sont repérées et renforcées dans le but de les voir, à l'avenir, reproduites dans le même contexte. Le neurotransmetteur utilisé par ces neurones est la dopamine [29].

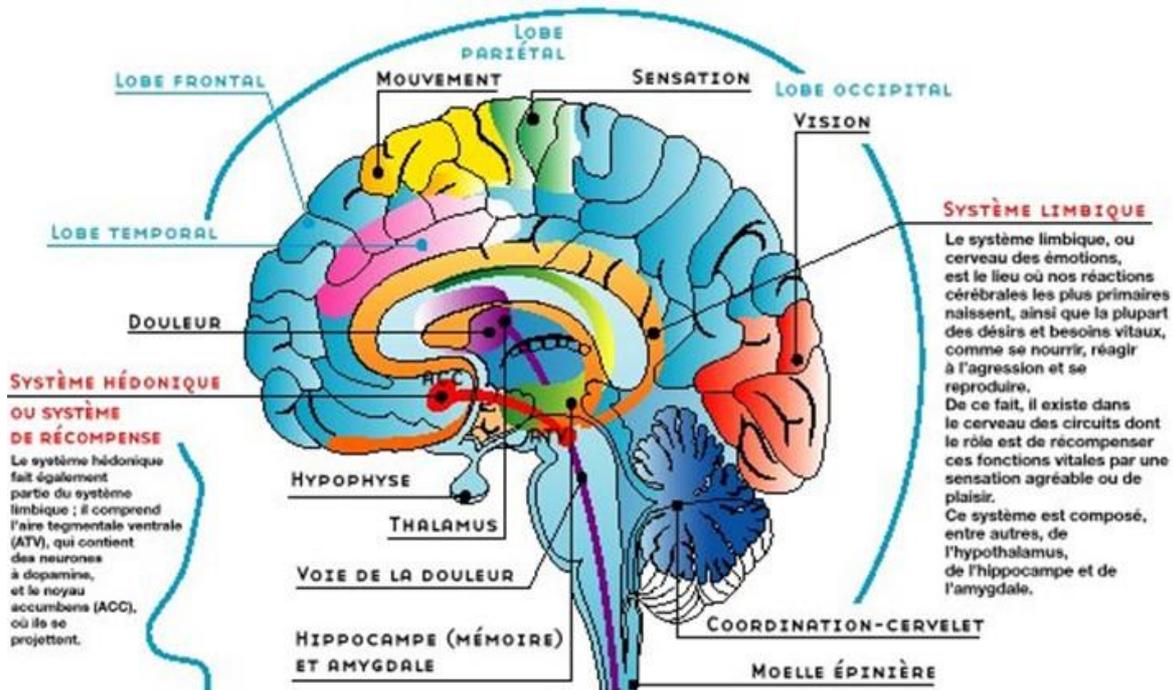


FIGURE 11: Système de récompense [30].

#### 4.1.2. Rôle des neurones dopaminergiques

Les neurones dopaminergiques constituent en grande partie le système de récompense. Les corps cellulaires de ces neurones sont situés dans l'aire tegmentale ventrale et leurs axones atteignent le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le cortex frontal et l'amygdale. Ce système est indispensable au fonctionnement des comportements vitaux, induisant la motivation et provoquant chez l'individu un sentiment de plaisir.

Comme vu précédemment, la cocaïne inhibe la recapture de la dopamine. Cette inhibition est responsable d'une augmentation du taux de dopamine au niveau synaptique. L'effet qui en résulte est un flash de plaisir intense appelé le « *high* ».

La dopamine est libérée par le cerveau lorsqu'un comportement particulier aboutit à une conséquence positive et inattendue dans un contexte précis correspondant à un véritable signal d'apprentissage. De cette manière, le cerveau fait en sorte que la probabilité de voir se renouveler ce comportement soit augmentée [29].

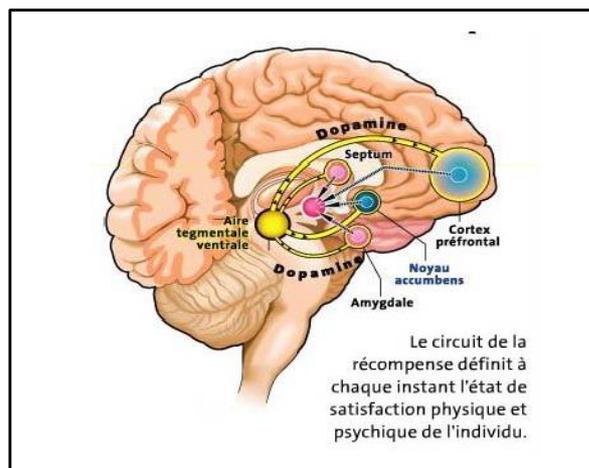


FIGURE 12: Innervation des neurones dopaminergiques dans le système de récompense [31].

#### 4.1.3. Rôle de la noradrénaline et sérotonine

La noradrénaline est un neurotransmetteur important pour l'attention, les émotions, le sommeil, le rêve et l'apprentissage. La noradrénaline est aussi libérée comme une hormone dans le sang où elle contracte les vaisseaux sanguins et augmente la fréquence cardiaque. La noradrénaline joue un rôle dans les troubles de l'humeur comme la maniaque-dépression [12] [29] [32].

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques comme le sommeil, l'agressivité, les comportements alimentaires et sexuels, ainsi que dans la dépression. Elle est produite par un groupe de neurones sérotoninergiques. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont rassemblés en plusieurs noyaux situés dans le tronc cérébral. Une baisse de l'activité de ces neurones serait associée à diverses formes de dépression, en particulier celles conduisant au suicide [12] [29] [32].

L'action de la cocaïne ne se résume pas à l'inhibition de la dopamine, elle est aussi reconnue comme bloquant la recapture de :

- la noradrénaline avec augmentation de sa synthèse, ce qui expliquerait les actions périphériques de la drogue, comme les effets sympathomimétiques sur le système cardiovasculaire
- la sérotonine ainsi que de son précurseur, le tryptophane, en induisant une diminution pouvant résulter d'un rétrocontrôle négatif lié à l'augmentation du taux de sérotonine dans l'espace synaptique, expliquant ainsi l'effet euphorisant de la drogue.

Les neurones sérotoninergiques sont localisés dans le raphé; ils exercent une inhibition sur les noyaux dopaminergiques du ganglion basal expliquant certaines détresses respiratoires lors de prises à répétitions [32] [33] [34].

#### 4.1.4. Rôle des interneurons gabaergiques de l'aire tegmentale ventrale

L'*acide  $\gamma$ -aminobutyrique* (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur très répandu dans les neurones du cortex. Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : les récepteurs canaux GABA<sub>A</sub> à réponse rapide, et les récepteurs GABA<sub>B</sub> liés aux protéines G à réponse plus lente. Ces derniers sont impliqués dans différentes pathologies psychologiques comme l'anxiété, la dépression et l'addiction.

Les neurones dopaminergiques sont sous l'influence inhibitrice des interneurons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale. La cocaïne va ainsi inhiber les récepteurs GABA<sub>B</sub> [35].

#### 4.1.5. Variation de la transmission synaptique glutamatergique dans l'aire tegmentale ventrale

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur ubiquitaire du système nerveux central. Il agit sur les récepteurs « *N-méthyl-D-aspartate* » (NMDA) et non-NMDA « *amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique acide* » (AMPA). Parmi les différentes sous-unités qui constituent les récepteurs AMPA, il y a la présence d'une sous unité GluR1, qui induit une sensibilisation au glutamate. La cocaïne augmente la synthèse de cette sous unité.

Cette surexpression liée à la consommation de cocaïne entraîne une baisse de l'efficacité de la transmission glutamatergique qui sera responsable des conduites addictives [36].

La mise en place ainsi que le maintien de l'addiction s'explique par une variation de la transmission synaptique glutamatergique. Après une exposition à la cocaïne, la transmission glutaminergique est renforcée : les synapses sont potentialisées par la sensibilisation des récepteurs AMPA.

Si on administre à nouveau de la cocaïne à ce stade, une réponse est déclenchée, d'intensité deux fois plus importante que celle qui est observée lors de la première exposition [37].

## 5. La dépendance

### 5.1. Définition et notion de dépendance

L'addiction vient du latin «*ad-dictum*» signifiant «*abandonné à*». Ce terme peut se définir comme la dépendance d'une personne à une substance ou à une activité génératrice de plaisir, dont elle ne peut plus se passer contre le gré de sa volonté. C'est une conduite qui repose sur une envie irrésistible, en dépit de la motivation, des efforts pour s'en défaire et de la connaissance des risques et des conséquences [38] [39].

Le terme «*addiction*» ne peut se définir de façon précise, car il est très difficile de déterminer la limite entre un comportement normal, excessif ou pathologique. L'addiction entraîne une dépendance qui se définit par l'ensemble des symptômes résultant de la prise d'une substance spécifique.

La dépendance reflète un état psychique et parfois physique qui est la conséquence de l'interaction entre un être vivant et un produit. Elle se caractérise par des réponses comportementales ou autres qui entraînent toujours une contrainte à prendre le produit de façon régulière pour ressentir ses effets psychiques et pour éviter l'inconfort de son absence .

Une personne est dite dépendante lorsqu'elle ne peut plus se passer de consommer, sous peine d'un mal être physique et psychique. Le quotidien de la personne tourne alors exclusivement autour de la recherche et de la prise du produit. La dépendance peut être brutale ou progressive, mais elle dépend souvent de la substance consommée ainsi que de la force mentale de l'individu.

La dépendance, qui peut être physique et/ou psychique, se caractérise par :

- l'impossibilité de résister au besoin de consommer,
- l'accroissement d'une tension interne, d'une anxiété avant la consommation habituelle,
- le soulagement ressenti lors de la consommation,
- le sentiment de perte de contrôle de soi pendant la consommation.

La dépendance psychique se traduit par la privation d'un produit entraînant une sensation de malaise, d'angoisse pouvant entraîner une dépression. On parle alors de «*craving*» : c'est une envie très puissante de se droguer, associée à une forte stimulation corticale par le système de la récompense, des obsessions de consommer de la drogue responsables des dysphories.

La dépendance physique se traduit par la privation de certains produits tels que les opiacés, entraînant un état de manque qui se définit par des symptômes physiques relatifs au produit consommé. Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles du comportement (anxiété, irritabilité, angoisse, agitation...) [38] [39] [40].

## 5.2. Le sevrage

A l'arrêt de la consommation, un syndrome de sevrage peut être observé. Les symptômes apparaissent quelques jours après l'arrêt de la cocaïne et peuvent persister pendant plusieurs semaines. Plus ils sont sévères, plus le pronostic de la dépendance est défavorable [39].

Les consommateurs gèrent ces symptômes avec de l'alcool, du cannabis, des opiacés ou même des médicaments, qui peuvent être à l'origine de syndrome de dépendance secondaire.

Il s'agit rarement d'un état dépressif grave avec des idées suicidaires nécessitant une hospitalisation.

### ENCADRE 1. CRITERES DSM-IV-TR DU SEVRAGE DE LA COCAÏNE

Humeur dysphorique, avec au moins deux des symptômes suivants se développant en quelques heures à quelques jours :

- fatigue
- rêves intenses et déplaisants
- sommeil perturbé (insomnie ou hypersomnie)
- appétit augmenté
- agitation ou ralentissement psychomoteur

Symptômes à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants

Ces symptômes ne sont pas dus à une cause organique ou psychiatrique.

FIGURE 13: Critères DSM-IV-TR du sevrage à la cocaïne d'après HAS 2010 [41].

Le traitement de ce syndrome de sevrage est relativement facile car souvent les manifestations cliniques sont modérées à faibles. La plupart des cocaïnomanes sevrés sont fatigués pendant quelques jours et récupèrent progressivement avec du repos.

Dans les cas plus rares de manifestations sévères de dépression avec danger suicidaire, une hospitalisation s'impose dans un centre spécialisé.

### 5.3. Notion de « *craving* »

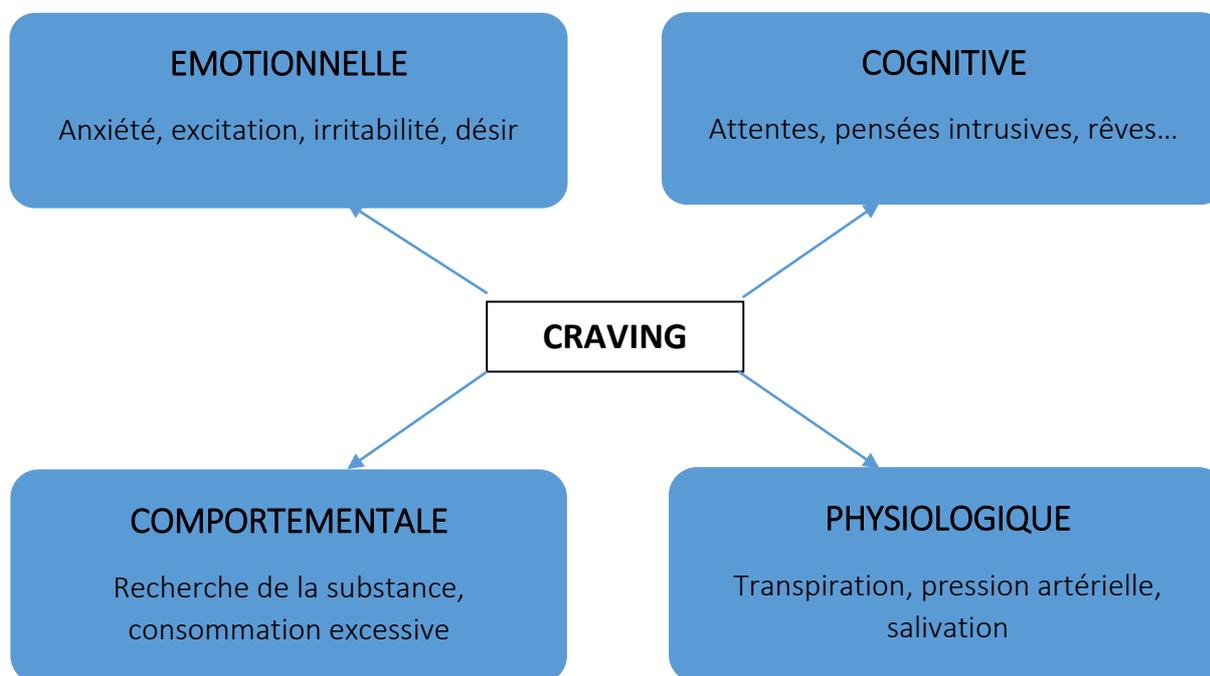
Le « *craving* » peut se traduire littéralement par « *désir ardent* » ou « *appétit insatiable* ». Il est ressenti comme un besoin irrésistible ou irrépressible de « consommer ». Il est assimilé parfois à la dépendance psychologique car très important dans l'addiction à la cocaïne. C'est un moment déplaisant, qui est soulagé par la consommation de cocaïne. Il va entraîner des pensées obsessionnelles sur le produit pouvant durer de quelques minutes à quelques heures.

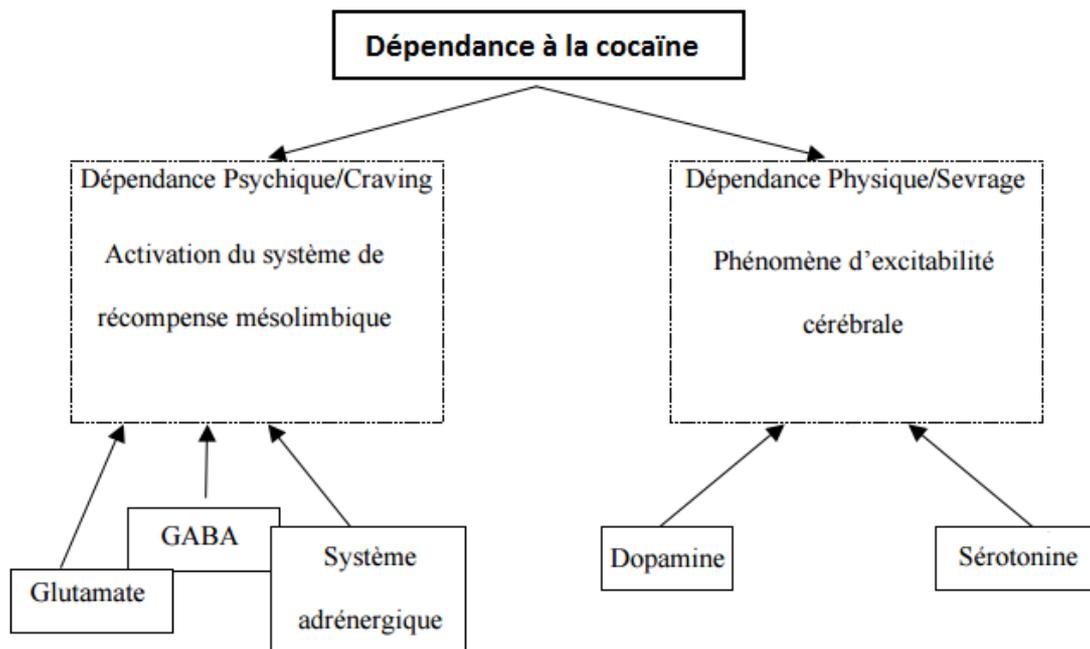
Les régions cérébrales impliquées dans le « *craving* » sont principalement : l'amygdale, le cortex préfrontal, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens.

Le *craving* est induit par des déclencheurs environnementaux et psychologiques classiques associés à la consommation de cocaïne:

- émotions négatives,
- environnement visuel,
- pensées négatives,
- lieux festifs,
- gestes habituels associés à la prise de la substance,
- le matériel utilisé pour la consommation.

Le « *craving* » est un indicateur important à prendre en compte. La HAS recommande de l'évaluer régulièrement en termes de fréquence, d'intensité et de durée.





*Médiateurs impliqués dans la dépendance physique et psychique*

La dépendance à la cocaïne est caractérisée par la répétition en boucle de la consommation et l'impossibilité de s'arrêter malgré la connaissance des conséquences négatives, l'ambivalence forte entre le désir d'arrêter et l'attrance du produit, l'orientation du comportement quotidien vers la recherche de substance, la fréquence et l'intensité des rechutes même après une période d'abstinence prolongée.

La phase d'euphorie qui suit la consommation de cocaïne dure en général quelques minutes. Il s'agit du principal effet recherché par la majorité des consommateurs de cocaïne. Ensuite, vient un syndrome de sevrage avec des manifestations physiques et psychologiques. Puis c'est le « *craving* », l'envie irrésistible ou incompressible de consommer. L'étape suivante est la perte de contrôle avec un déni et souvent une altération de la prise de décision.

Les personnes dépendantes à la cocaïne privilégient la récompense immédiate en dépit des conséquences négatives à long terme. Puis c'est un nouveau cycle qui débute. Les cycles se rapprochent au fur et à mesure que le patient entre dans la dépendance.

#### 5.4. Complications liées à la consommation de cocaïne

La consommation de cocaïne est associée à une augmentation de nombreuses complications décrites dans les tableaux ci-dessous. La polyconsommation augmente le risque de certaines complications.

Complications	Evénements
<b>Respiratoires</b>	Bronchospasme Pneumothorax Hémorragies Crack lung (distension de cavité pulmonaire)
<b>ORL</b> <b>Voie nasale</b>	Lésions de la muqueuse nasale (usage chronique) Infections sinusiennes liées aux lésions de la cloison nasale
<b>Dermatologiques</b>	Syndromes mains-pieds : réaction inflammatoire qui fragilise les micros-vaisseaux chez les consommateurs de <i>crack</i>
<b>Psychiatriques</b>	Pharmacopsychose (état délirant induit par la cocaïne) Paranoïa induite par la cocaïne liée avec le « <i>craving</i> » Dépression et tentatives de suicide Attaques de panique
<b>Obstétricales et périnatales</b>	<p><b>Complications maternelles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cardio-vasculaires : HTA, arythmie, AVC, cardiopathie ischémique</li> <li>- hémorragiques</li> <li>- risque accru d'éclampsie</li> <li>- hématome rétroplacentaire</li> <li>- avortements spontanés</li> </ul> <p><b>Complications fœtales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retard de croissance intra-utérin dose-dépendant, touchant poids, taille et périmètre crânien</li> <li>- prématurité</li> </ul>

Complications	Evénements
<b>Cardio-vasculaires</b>	Syndrome coronarien aigu Troubles du rythme cardiaque Dysfonction ventriculaire gauche Thromboses artérielle et veineuse
<b>Neurologiques</b>	Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique Abaissement du seuil épileptogène
<b>Infectieuses en lien avec des comportements à risque</b>	Infections virales : VIH, VHB et VHC Infections bactériennes : abcès locaux, endocardites, Pneumopathies, septicémies Infections sexuellement transmissibles

### 5.5. Epidémiologie

En France, l'usage de la cocaïne et du crack est de plus en plus démocratisé. La prise de cocaïne, au moins une fois au cours de la vie dans la population générale, reste faible en comparaison avec le tabac, l'alcool ou le cannabis. La cocaïne est aujourd'hui une des drogues illicites les plus consommées après le cannabis. En 2010, son expérimentation concernait 3,8% des 18-64 ans. On remarque une tendance plus élevée chez les hommes (5,5%) que chez les femmes (2,2%).

Ce produit a connu une diffusion croissante au cours des années 1990. La part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a été multipliée par trois en deux décennies passant de 0,8% en 1992 à 3,8% en 2010. L'usage régulier, lui, est passé de 0,2% en 1992 à 0,9% en 2010.

L'utilisation de la cocaïne touche principalement les jeunes adultes, en particulier les 26-34 ans (8%), tandis que 6% des 18-25 ans et 2,2% des 45-64 ans ont déclaré l'avoir expérimenté au moins une fois.

Actuellement, le nombre d'expérimentations de cocaïne en France parmi les 13-75 ans est estimé à plus de 1,5 millions de personnes et le nombre d'usagers courants au cours d'une année à 400 000 personnes.

Toutes les classes sociales sont touchées par la diffusion de la cocaïne. Par conséquent il est difficile aujourd'hui de dresser un portrait type du consommateur. Il existe surtout une polyconsommation avec l'alcool et le cannabis quelles que soient les classes sociales.

Les usagers pourront être classés en deux groupes. D'une part, ceux socialement insérés dont la consommation régulière est due à la fréquentation d'un espace festif ou à la recherche d'un stimulant intellectuel. D'autre part, les personnes pouvant être semi-insérées, avec une situation professionnelle instable comprenant les usagers précaires que sont les consommateurs de crack. Le crack concerne une population en situation instable car son coût est inférieur à celui de la cocaïne [42] [43] [44].

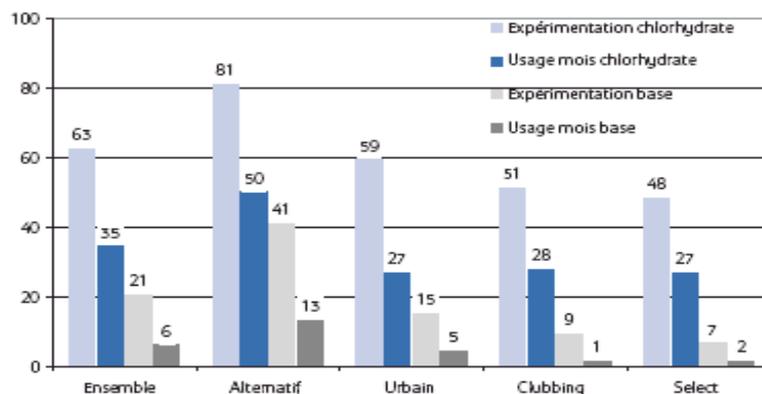


FIGURE 14: Fréquence de l'expérimentation (essai au moins une fois dans la vie) et de l'usage récent (au cours du mois précédent) de la cocaïne sous forme de chlorhydrate et sous forme de base [45].

## 5.6. Nécessité d'une prise en charge

De nos jours la prise de cocaïne est de plus en plus démocratisée et le nombre de personne s'administrant cette substance ne cesse de croître.

Les complications liées à la consommation abusive de cocaïne sont conséquentes et posent un réel problème de santé publique.

Cependant, la prise en charge de la dépendance à la cocaïne en France, reste encore trop disparate et peu développée. La Haute Autorité de Santé a pourtant publié, en mai 2010, un communiqué portant sur les recommandations de prise en charge clinique concernant le traitement des sujets souffrant de l'addiction à ce psychostimulant.

A l'heure actuelle, aucun traitement pharmacologique n'est validé pour la dépendance à la cocaïne. Nonobstant, il existe de nombreuses pistes pharmacologiques qui doivent être combinées à différentes formes de psychothérapies selon la phase de la maladie.

L'addiction à la cocaïne est très complexe par sa présentation clinique particulière et la multitude des patients. Les traitements pharmacologiques ainsi que les thérapies comportementales utilisées dans le traitement de l'addiction à la cocaïne doivent cibler principalement le « *craving* » et le maintien de l'abstinence.

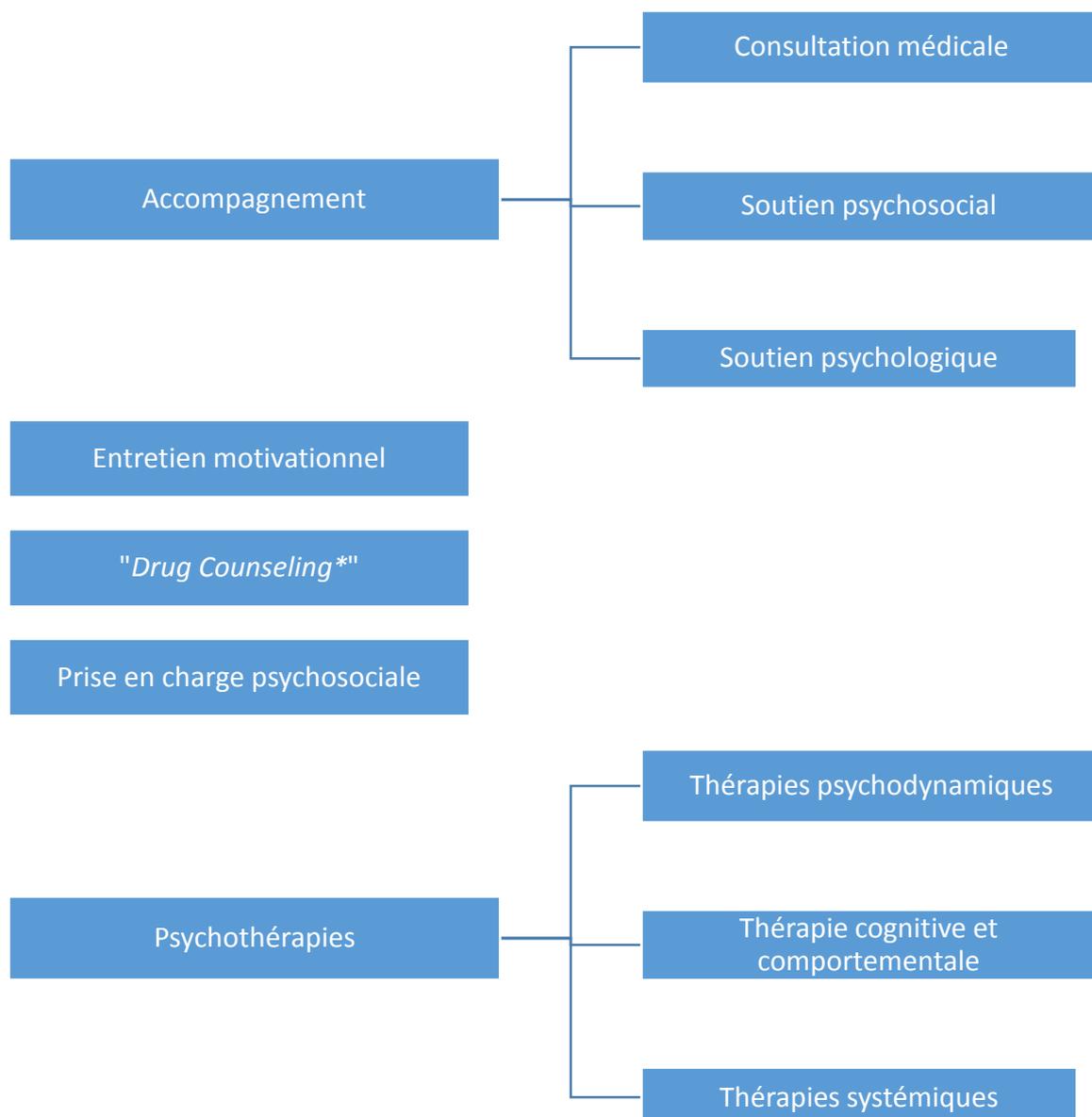
La prise en charge thérapeutique s'inscrit dans un programme multimodal prenant en compte le patient dans sa globalité.

Comme pour d'autres traitements de la polytoxicomanie, ce n'est pas forcément la substance consommée qui fait la spécificité des objectifs de traitements.

Chez un sujet dépendant à la cocaïne, l'objectif du traitement reste, outre la réduction de la consommation, le maintien de la santé, la réduction des risques et un soutien à l'intégration sociale. En parallèle du traitement de la consommation, les problèmes associés, somatiques, psychiatriques, motivationnels doivent faire l'objet d'une investigation aussi complète que possible.

Pour aider la motivation du patient dépendant et prévenir la rechute, de nombreuses études font part d'associer une méthode psychothérapeutique au suivi habituel. Il faut néanmoins souligner la diversité des approches existantes et relever qu'aucune méthode n'a démontré de réelle supériorité jusqu'ici.

### 5.7. Les approches psychothérapeutiques



\* **Conseiller en toxicomanie** : ancienne personne dépendante parlant de son expérience à des toxicomanes ayant la volonté de s'en sortir.

## 6. Les traitements pharmacologiques actuels

Actuellement en France, aucun agent pharmacologique n'a d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Cependant de nombreux essais cliniques ont permis d'identifier des médicaments qui peuvent être utilisés dans certaines phases de la prise en charge des consommateurs de cocaïne : euphorie, symptômes de sevrage, « *craving* » ou encore le maintien d'abstinence. La prescription de tels médicaments doit se faire dans le cadre d'un programme structuré, par une équipe spécialisée en addictologie, incluant une psychothérapie adaptée au patient avec en parallèle un suivi sur l'insertion sociale du patient.

Différents objectifs peuvent être recherchés en ayant recours à ces agents pharmacologiques : la diminution du syndrome de sevrage, le maintien de l'abstinence, la réduction du « *craving* » et le traitement d'une intoxication aiguë à la cocaïne.

### 6.1. Les agents glutamatergiques

#### 6.1.1. Le modafinil

Le modafinil, Modiodal®, est indiqué chez l'adulte dans le traitement des hypersomnies idiopathiques et les narcolepsies avec ou sans cataplexie.

Le modafinil exerce une action stimulante sur la vigilance, de nature non amphétaminique et dont le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé. Il semblerait que l'effet soit lié à une augmentation de l'activité  $\alpha$ -adrénergique cérébrale, sans composante périphérique cardio-vasculaire mais avec une action inhibitrice de la recapture de la noradrénaline.

L'action stimulante du modafinil jouerait un rôle dans la réduction du syndrome de sevrage de la cocaïne à une dose de 400 mg/j. Il agirait donc sur l'asthénie, la dysphorie, l'anhédonie, l'anergie, le ralentissement psychomoteur et les troubles cognitifs liés à une consommation problématique de cocaïne [46].

#### 6.1.2. La N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine, NAC, pourrait présenter un intérêt pour le sevrage de la cocaïne ainsi que dans le « *craving* ». C'est un mucolytique, utilisé comme fluidifiant bronchique en traitement des toux grasses.

La NAC exerce une action fluidifiante sur les sécrétions des muqueuses par dépolymérisation de mucoprotéines. Cette activité est due au groupe thiol qui coupe les liaisons disulfures, elle permet de diminuer la viscosité des sécrétions. La NAC de par son apport en cystéine, restaure le glutathion. Il semblerait que cet acide aminé permette de rétablir la concentration de glutamate extracellulaire dans le noyau accumbens et, par conséquent, serait intéressant dans la réduction du « *craving* » et du sevrage [47].

Aux doses modérées et sur de courtes périodes, il présente peu d'effets indésirables (gastro-intestinaux et cutanés). Une première équipe, en Caroline du Sud, a utilisé la N-acétylcystéine, à la dose de 600 mg toutes les 12 heures, pendant 48 heures, avec une très bonne tolérance et une réduction des symptômes de sevrage par rapport au placebo [48].

Dans une étude récente, des chercheurs ont utilisé la N-acétylcystéine, chez une quinzaine de patients nécessitant un sevrage au crack. Le protocole a été défini sur 12 jours : 1 sachet de 200 mg trois fois par jour pendant 10 jours, puis 1 sachet matin et midi le 11e jour et 1 sachet matin le 12e jour, en association avec un traitement sédatif le soir : de l'alimémazine associé ou non à un hypnotique. Les résultats furent encourageant quant à l'abstinence des patients en hospitalisation pendant la période décidée, sans besoin particulier d'administrer des doses supplémentaires d'anxiolytiques pour contrôler le sevrage [49].

Dans une autre étude à court terme, son efficacité dans le traitement de la dépendance à la cocaïne, a été démontrée à 3 posologies différentes 1200 mg/j, 2400 mg/j et 3600 mg/j chez 23 sujets. Les résultats suggèrent une tendance à la réduction du « *craving* », du désir et de la consommation de cocaïne. L'efficacité était plus marquée aux deux dosages les plus forts [50].

## 6.2. Les agents dopaminergiques

Les antagonistes dopaminergiques réduiraient le « *craving* » et aideraient les patients cocaïnomanes à maintenir une abstinence. Plusieurs molécules interagissant avec la dopamine ont ainsi été étudiées et ont montré une efficacité dans des études préliminaires, sur la consommation de cocaïne : le disulfirame Esperal®, l'aripiprazole, Abilify®, l'halopéridol Haldol®, la rispéridone Risperdal®, la L-Dopa Carbidopa Sinemet® et le bupropion Zyban®.

### 6.2.1. Le disulfirame

Le disulfirame est utilisé comme adjuvant en prévention des rechutes lors de l'alcoolodépendance.

C'est un inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase et de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase ainsi qu'un agoniste dopaminergique. Son mécanisme d'action entraîne une augmentation des taux cérébraux de la dopamine et une diminution de ceux de la noradrénaline.

Une étude randomisée, en double aveugle a été menée pendant douze semaines pour comparer l'efficacité du disulfirame avec celle d'un placebo dans la réduction de la consommation de cocaïne. Cet essai portait sur 121 patients dépendants à la cocaïne et ayant une co-dépendance à l'alcool. Ils furent répartis en deux groupes, un groupe recevant 250 mg/j de disulfirame, un autre recevant le placebo. En parallèle du traitement pharmacologique les deux groupes recevaient une thérapie cognitive. Les résultats furent très encourageants, 63% des patients recevant le disulfirame ont réduit leur consommation de cocaïne contre seulement 41% pour le groupe recevant le placebo. Le Disulfirame permettrait donc de réduire la consommation de cocaïne chez des personnes co-dépendantes à l'alcool [51].

Une autre étude menée en double aveugle, randomisée et contre placebo, étalée sur douze semaines, a montré l'intérêt du disulfirame à une dose de 250 mg/j chez les patients dépendants à la cocaïne non co-dépendants à l'alcool mais recevant de la buprénorphine [52].

### 6.3. Les neuroleptiques et les antipsychotiques

L'halopéridol réduirait l'anxiété et le « *craving* » déclenchés par une consommation excessive de cocaïne [53]. La rispéridone quant à elle, agirait sur l'euphorie. Mais, pour ces deux molécules, les études sont anciennes, contradictoires et ne démontrent pas un intérêt majeur.

D'autres molécules ont été essayées dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et se sont avérées inefficaces. C'est le cas, par exemple, de la lamotrigine Lamictal®.

#### 6.3.1. L'aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement, de la schizophrénie, des épisodes maniaques modérés à sévères, des troubles bipolaires de type I et la prévention de récurrences d'épisodes maniaques.

C'est un antagoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 ; il possède une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, ainsi qu'une activité antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Chez l'homme, des études portant sur de faibles effectifs montrent une réduction du « *craving* » [54].

#### 6.3.2. La L-dopa carbidopa

La consommation de cocaïne peut modifier profondément le fonctionnement dopaminergique par épuisement et par des modifications des récepteurs. Basée sur ces faits, la lévodopa pourrait être utile en régulant le taux de dopamine.

Un essai randomisé en double aveugle et contre placebo a été mené sur 67 sujets cocaïnomanes pendant cinq semaines. Les sujets ont été répartis en deux groupes, le premier groupe a reçu un placebo, le deuxième groupe a reçu le Sinemet® LP au dosage suivant : 400 mg de L-dopa, 100 mg de l'inhibiteur de la décarboxylase périphérique : carbidopa.

Dans une deuxième étude, randomisée en double aveugle contre placebo, 122 sujets cocaïnomanes ont été traités pendant neuf semaines, soit par un placebo, soit par du Sinemet® à 400/100 mg, soit par du Sinemet® à 800/200 mg.

Malheureusement, dans ces essais, la L-dopa carbidopa n'a eu aucun effet sur la consommation de cocaïne et sur le « *craving* » [55].

### 6.3.3. Le bupropion

Le bupropion Zyban® est un antidépresseur indiqué comme aide au sevrage tabagique. C'est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Son action est minime sur la recapture de la sérotonine.

Une étude menée sur 25 semaines, contre placebo, en double aveugle et randomisée portait sur 106 personnes dépendantes à la cocaïne et aux opiacés. Les patients furent répartis en 4 groupes : un groupe recevant le bupropion à un dosage de 300 mg/j et du chlorhydrate de méthadone (CM), un groupe recevant le placebo et du CM, un groupe recevant uniquement le bupropion et un groupe recevant uniquement le chlorhydrate de méthadone.

Les résultats observés dans cette étude suggèrent que la combinaison du bupropion avec le chlorhydrate de méthadone a un apport bénéfique sur la dépendance à la cocaïne, les patients traités ont notablement diminué leur consommation de cocaïne [56].

## 6.4. Les agents de substitution

Il n'existe actuellement aucun traitement de substitution à la cocaïne validé. Cependant, des agents agonistes sont au banc d'essai. Parmi les molécules testées on retrouve le modafinil, le méthylphénidate, la dextro-amphétamine, la L-dopa carbidopa, et la cocaïne orale (administrée sur de très faibles doses de façon graduelle).

### 6.4.1. Le méthylphénidate

Le méthylphénidate est indiqué dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Le mécanisme d'action du méthylphénidate n'est pas, à l'heure actuelle, encore complètement élucidé. De par sa ressemblance avec les amphétamines c'est un puissant inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline provoquant une stimulation du système nerveux central au niveau du striatum.

Une étude menée pendant quatorze semaines, en double aveugle et contre placebo, comparait l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée, à un placebo comme traitement de la dépendance à la cocaïne. Les patients inclus dans cette étude étaient dépendants et avaient un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : TDHA. Les 106 participants ont reçu une thérapie cognitive en parallèle du traitement pharmacologique ou du placebo.

L'étude réalisée a montré que le méthylphénidate à libération prolongée permettrait d'obtenir une diminution significative de la consommation de cocaïne chez les sujets dépendants [57].

### 6.4.2. La dextro-amphétamine

Une étude, menée en double aveugle et contre placebo, a testé cette molécule en comparaison avec de la risperdone, chez des sujets co-dépendants à la cocaïne et à l'héroïne. Les tests ont été effectués pendant 26 semaines sur 120 patients répartis en deux groupes : l'un recevant le placebo, l'autre la d-amphétamine. La d-amphétamine a été administrée à une dose de 30 mg deux fois par jour, soit 60 mg/j. En parallèle du traitement pharmacologique, un suivi psychologique personnel a été mis en place dans chacun des groupes. Les résultats ont mis en évidence une diminution notable de la consommation de cocaïne avec l'administration de dextro-amphétamine [58].

Une deuxième étude, réalisée en double aveugle et contre placebo, a inclus 30 patients répartis en deux groupes : un groupe placebo et un groupe recevant 60 mg/j de d-amphétamine. L'étude s'est déroulée sur 14 semaines. Les résultats furent très encourageants : 46% des patients appartenant au groupe recevant la d-amphétamine étaient abstinents contre 21% dans le groupe recevant le placebo. Ainsi, l'utilisation de dextro-amphétamine permettrait de réduire la dépendance à la cocaïne [59].

## 6.5. Les agents gabaergiques

Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur, il module l'activité dopaminergique et aussi les effets de la cocaïne. Ainsi, le système gabaergique constitue une cible thérapeutique majeure pour le traitement de la dépendance à la cocaïne. De nombreuses molécules agissant sur le système gabaergique ont été testées, notamment le baclofène ainsi que les antiépileptiques.

### 6.5.1. Le baclofène

Le baclofène est indiqué contre les contractures spastiques de la sclérose en plaque et contre les contractures spastiques d'origine médullaire ou cérébrale. Depuis le mois de Mars 2014, le baclofène a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'alcool-dépendance.

C'est un analogue structural du GABA. Le baclofène possède une action antispastique avec un point d'impact médullaire: il ralentit la transmission des réflexes mono et poly synaptiques en induisant une stimulation des récepteurs GABAB de la moelle épinière.

Un essai réalisé, pendant 16 semaines, en double aveugle, contre placebo a été mené sur 70 patients dépendants à la cocaïne. Ils furent répartis en deux groupes, un groupe recevant 20 mg/j de baclofène et un groupe recevant le placebo. Les premiers résultats montrent une diminution du « *craving* » chez des patients ayant une consommation importante de cocaïne [60].

## 6.6. Intérêt des antiépileptiques

L'activité dopaminergique est modulée par un neuromédiateur inhibiteur : le GABA. C'est de cette activité que dépendent les effets de la cocaïne. Le système gabaergique constitue une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Des études récentes ont permis de démontrer le potentiel de certains agents antiépileptiques pour diminuer, de façon significative, le taux d'observance de l'abstinence à la cocaïne ainsi que la sensation de « *craving* ».

Les études sur l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de la dépendance à la cocaïne sont nombreuses. En effet, ils augmentent les taux de GABA cérébraux, facilitent la neurotransmission GABAergique et inhibent l'activité glutamatergique des récepteurs AMPA / kaïnate.

Ainsi, de par leurs mécanismes d'actions, ces médicaments offrent une voie intéressante dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

## 7. Antiépileptiques et études réalisées de nos jours

	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Etudes réalisées</b>
<b>Acide valproïque</b>  DEPAKINE® MICROPAKINE®	- Stimulation de l'acide glutamique décarboxylase : inhibition de la gabatransaminase et du succinyl aldéhyde déshydrogenase.	- Résorption en fonction de l'alimentation. - Forte liaison aux protéines. - Métabolisme hépatique. - Inhibiteur enzymatique. - $T_{1/2} = 17\text{H}$ .	- Hépatotoxicité. - Troubles digestifs. - Alopecie réversible. - Tremblements. - Réactions cutanées. - Hématotoxicité.	- [84] - [85]
<b>Gabapentine</b>  NEURONTIN®	- Analogue structural du GABA : stimulation de l'acide glutamique décarboxylase. - Inhibition des canaux Na <sup>+</sup> voltages dépendants.	- Non métabolisé. - Elimination urinaire sous forme inchangée. - $T_{1/2} = 5 \text{ à } 9\text{H}$ .	- Vertiges, asthénie. - Somnolence. - Céphalées. - Troubles digestifs.	- [66] - [65]
<b>Vigabatrine</b>  SABRIL®	- Analogue structural du GABA : inhibition spécifique et irréversible de l'acide glutamique décarboxylase.	- Non métabolisé. - Elimination urinaire sous forme inchangée. - $T_{1/2} = 5 \text{ à } 8\text{H}$ .	- Toxicité oculaire. - Somnolence. - Troubles de l'équilibre.	- [89] - [90]
<b>Tiagabine</b>  GABITRIL®	- Analogue structural du GABA : inhibiteur de la recapture du GABA.	- Liaison aux protéines plasmatiques élevée. - Métabolisme hépatique. - $T_{1/2} = 7 \text{ à } 9\text{H}$ .	- Hépatotoxicité. - Vertiges, asthénie. - Irritabilité, insomnie. - Troubles digestifs.	- [71] - [72] - [73]

	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Etudes réalisées</b>
<b>Benzodiazépines</b> VALIUM® RIVOTRIL® URBANYL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fixation sur le site <math>\Omega</math> du récepteur <math>GABA_A</math>.</li> <li>- Augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liaison aux protéines plasmatiques importante.</li> <li>- Métabolisme hépatique.</li> <li>- <math>T_{1/2} = 20</math> à 60H.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation.</li> <li>- Dépression respiratoire.</li> <li>- Troubles du comportement.</li> <li>- Amnésie antérograde.</li> </ul>	Non réalisée à ce jour.
<b>Phénobarbital</b>  GARDENAL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agoniste du récepteur <math>GABA_A</math>.</li> <li>- Augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffusion lente dans le SNC.</li> <li>- Métabolisme hépatique.</li> <li>- Inducteur enzymatique.</li> <li>- <math>T_{1/2} = 100</math>H.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles ostéo-articulaires.</li> <li>- Toxicité cardiaque.</li> <li>- Sédation.</li> <li>- Anémie mégalo-blastique.</li> </ul>	Non réalisée à ce jour.
<b>Felbamate</b>  TALOXIA®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analogue du méprobamate.</li> <li>- Antagoniste du récepteur à la glycine = hyperpolarisation membranaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métabolisme hépatique.</li> <li>- Inhibiteur enzymatique.</li> <li>- <math>T_{1/2} = 40</math>H.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie médullaire.</li> <li>- Hépatite aiguë.</li> <li>- Troubles digestifs.</li> <li>- Troubles neurologiques.</li> </ul>	Non réalisée à ce jour.
<b>Carbamazépine</b>  TEGRETOL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibition de la transmission glutamatergique.</li> <li>- Blocage des canaux <math>Na^+</math> voltages dépendants pré-synaptiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résorption lente.</li> <li>- Cinétique non linéaire.</li> <li>- Inducteur et auto-inducteur enzymatique.</li> <li>- <math>T_{1/2} = 10</math> à 20H.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiotoxicité par effet stabilisant de membrane.</li> <li>- Hématotoxicité.</li> <li>- Hépatite cholestatique.</li> <li>- Hypothyroïdie.</li> </ul>	Non réalisée à ce jour.
<b>Oxcarbazépine</b>  TRILEPTAL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibition de la transmission glutamatergique.</li> <li>- Blocage des canaux <math>Na^+</math> voltages dépendants pré-synaptiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résorption rapide.</li> <li>- Elimination urinaire.</li> <li>- <math>T_{1/2} = 1</math> à 2H.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleure tolérance hépatique et hématologique que la carbamazépine.</li> <li>- Hyponatrémie.</li> </ul>	Non réalisée à ce jour.

	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Etudes réalisées</b>
<b>Hydantoïnes</b>  DI-HYDAN® DILANTIN® PRODILANTIN®	- Inhibe la recapture du GABA et stimule l'acide glutamique décarboxylase.	- Résorption lente et incomplète. - Forte liaison aux protéines plasmatiques. - Inducteur enzymatique. - $T_{1/2} = 6 \text{ à } 24\text{H}$ .	- Hyperplasie gingivale irréversible. - Très sédatif. - Troubles digestifs. - Hépatites cholestatiques.	Non réalisée à ce jour.
<b>Lamotrigine</b>  LAMICTAL®	- Inhibition de la transmission glutamatergique. - Blocage des canaux Na <sup>+</sup> voltages dépendants pré-synaptiques.	- Métabolisme hépatique élevé. - $T_{1/2} = 14 \text{ à } 20\text{H}$ .	- Troubles cutanés sévères. - Troubles neurologiques. - Prise de Poids.	Non réalisée à ce jour.
<b>Topiramate</b>  EPITOMAX®	- Inhibiteur des récepteurs kaïnate au glutamate et augmentation de la sensibilité des récepteurs $GABA_A$ pour le GABA.	- Inducteur enzymatique. - Métabolisme hépatique. - $T_{1/2} = 20\text{H}$ .	- Lithiase urinaire. - Acidose métabolique. - Troubles digestifs. - Perte de poids, anorexie.	- [76] - [77] - [78] - [79]
<b>Ethosuximide</b>  ZAROTIN®	- Diminution de l'excitabilité neuronale par blocage des canaux calciques voltages dépendants de type T	- Métabolisme hépatique. - $T_{1/2} = 40\text{H}$ .	- Troubles digestifs. - Troubles hépatiques. - Troubles cutanés. - Lupus induit.	Non réalisée à ce jour.
<b>Prégabaline</b>  LYRICA®	- Analogue structural du GABA : diminution de la libération du glutamate et de la noradrénaline.	- Faible liaison aux protéines plasmatiques. - Non métabolisé. - $T_{1/2} = 6,3\text{H}$ .	- Prise de poids. - Troubles psychiatriques. - Troubles neurologiques. - Diplopie.	Non réalisée à ce jour.

	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Etudes réalisées</b>
<b>Lévétiracétam</b>  KEPPRA®	- Mécanisme d'action mal élucidé.	- Métabolisme indépendant des CYP 450. - $T_{1/2} = 7H$ .	- Troubles digestifs. - Troubles neurologiques. - Troubles cognitifs et comportementaux.	Non réalisée à ce jour.
<b>Zonisamide</b>  ZONEGRAN®	- Inhibe les canaux sodiques voltages-dépendants et favorise l'ouverture des canaux chlorures.	- Métabolisme hépatique. - $T_{1/2} = 60H$ .	- Perte de poids. - Troubles digestifs. - Troubles neurologiques. - Troubles cutanés. - Troubles hématologiques.	Non réalisée à ce jour.
<b>Stiripentol</b>  DIACOMIT®	- Inhibiteur de la recapture du GABA.	- Métabolisme hépatique. - Inhibiteur enzymatique. - $T_{1/2} = 4,5 \text{ à } 13H$ .	- Neutropénie. - Perte de Poids, anorexie. - Insomnie, irritabilité. - Somnolence. - Troubles digestifs.	Non réalisée à ce jour.

## 8. Récapitulatif des traitements pharmacologiques actuels

### ➤ Agents glutamatergiques :

- Modafanil
- N-acétylcystéine

### ➤ Agents dopaminergiques :

- Le disulfirame
- Neuroleptiques et antipsychotiques
  - L'ariprazole
  - Halopéridol
  - Risperdone
  - L-dopa carbidopa
  - Bupropion

### ➤ Agents de substituions

- Méthylphénidate
- Dextro-amphétamine

### ➤ Agents gabaergiques

- Baclofène
- Antiépileptiques
  - Acide Valproïque
  - Gabapentine
  - Tiagabine
  - Topiramate
  - Vigabatrine

## Deuxième partie : Place des antiépileptiques

L'addiction à la cocaïne est un trouble d'apparition progressive lors d'utilisation de chlorhydrate de cocaïne mais très rapide avec le crack. Cette pathologie peut entraîner de nombreuses conséquences sur le plan psychiatrique, psychologique, cognitif et social.

Les médicaments qui sembleraient idéaux, seraient ceux capables d'inverser les phénomènes neurobiologiques provoqués par la consommation excessive et prolongée de cocaïne, comme l'euphorie, le sevrage et le « *craving* ».

La recherche de ces médicaments est essentiellement réalisée aux Etats-Unis et rarement en Europe.

Beaucoup de molécules, du fait de leur mode d'action et de l'avancée de la compréhension des mécanismes d'action de la cocaïne, ont été testées ou sont en cours d'études. Parmi celles qui « sortent du lot » il y a principalement des agents GABAergiques tels que les antiépileptiques.

Les antiépileptiques sont indiqués dans les traitements symptomatiques de l'épilepsie. Ces médicaments ont été développés dans le but de réguler :

- une dépolarisation prolongée, extensive d'un groupe de neurone qui serait due à une diminution de l'inhibition GABAergique
- la libération glutamatergique.

Lors des études réalisées sur les antiépileptiques, le dépistage de cocaïne chez les sujets inclus, était obtenu par dosage urinaire. La cocaïne étant présente dans les urines de 24 à 72 heures, les chercheurs pouvaient ainsi déterminer la consommation ou non de cocaïne chez un individu.

Les nombreux programmes d'études sont principalement randomisés, en double aveugle et contre placebo. Le poids d'un essai clinique dépend de sa validité interne. Avoir une validité interne importante signifie éviter le plus possible les biais susceptibles de fausser les résultats de l'étude.

En comparaison à d'autres formes d'études, l'étude randomisée, en double aveugle et contre placebo est à ce jour et malgré ses limites, le standard méthodologique le plus élevé. Elle est la moins sujette aux biais et considérée comme un facteur de fiabilité dans le développement des médicaments et l'évaluation basée sur des preuves de mesures médicales. C'est un facteur majeur pour crédibiliser la recherche clinique.

## 1. La Gabapentine

### 1.1. Présentation

#### 1.1.1. Indications

La gabapentine est un anticonvulsivant de deuxième génération. Cette molécule est principalement utilisée chez l'homme dans :

- le traitement des douleurs neuropathiques (neuropathie diabétique, post-zostérienne ou cancéreuse),
- le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

#### 1.1.2. Structure moléculaire

Le nom chimique de la gabapentine est « *acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique* ». Elle est représentée par la moléculaire suivante :  $C_9H_{17}NO_2$  .

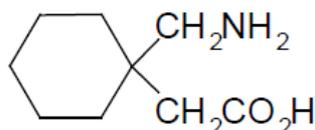


FIGURE 15: Figure développée de la gabapentine [61].

#### 1.1.3. Mode d'action et pharmacologie Clinique

##### 1.1.3.1. Pharmacodynamie

Du point de vue de sa structure, la gabapentine s'apparente au GABA, mais elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs  $GABA_A$  ou  $GABA_B$ . Elle se lie avec une forte affinité à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques voltages dépendants. En contrepartie, la gabapentine ne se lie pas à d'autres récepteurs des neurotransmetteurs cérébraux et n'a pas d'action réciproque avec les canaux sodiques. A des concentrations élevées, elle se fixe aux couches externes du cortex et surtout, à d'autres régions encéphaliques recevant des afférences excitatrices telles que l'hippocampe et le cervelet. Cependant, le mécanisme d'action complet reste encore à élucider [61].

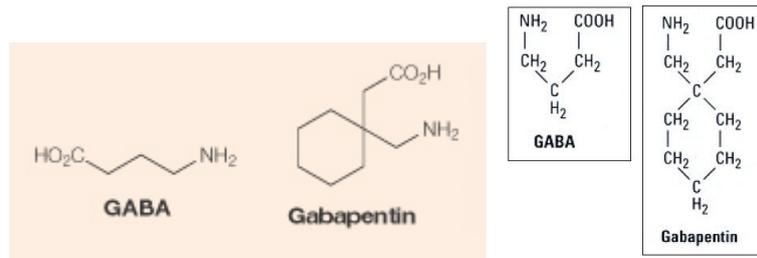


FIGURE 16: Ressemblance de la Gabapentine avec le GABA adapté d'après Nature Reviews drug discovery [62].

### 1.1.3.2. Pharmacocinétique

**Absorption** : Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. La biodisponibilité maximale de la gabapentine est d'environ 59 %. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur la vitesse ou sur le degré d'absorption de la gabapentine.

**Distribution** : La gabapentine se lie très faiblement aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est d'environ 58L. La gabapentine passe de façon importante la barrière hémato-encéphalique.

**Biotransformation** : La gabapentine ne subit pas de biotransformation, elle n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des enzymes. Par conséquent, elle n'altère pas la biotransformation des antiépileptiques ou des autres médicaments souvent administrés conjointement.

**Excrétion** : La gabapentine est éliminée uniquement par voie rénale, sous forme inchangée. Son excrétion est proportionnelle à la clairance de la créatinine du patient. Sa demi-vie est en moyenne de 5 à 7 heures [62] [63].

### 1.1.4. Principaux effets indésirables

Les études quant à la tolérance de la gabapentine révèlent certains effets indésirables à prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament. Ils sont classés ici en fonction de la fréquence de leur survenue : (liste non exhaustive)

- troubles nerveux, somnolence, vertige, ataxie, céphalées...
- allergies (rash cutanés), troubles hématologiques (anémie aplasique), hépatotoxicité
- le risque de malformation fœtale est important, du fait de la tératogénicité du produit. Dans l'attente de suivis portant sur un grand nombre de patientes, il semble raisonnable de n'utiliser la gabapentine que si le bénéfice maternel attendu est important.

Chez les animaux, le modèle a montré que l'augmentation de la neurotransmission de GABA a comme conséquence l'inhibition du syndrome de « *craving* » ainsi qu'une diminution de l'accoutumance à la cocaïne [64]. Par conséquent, un médicament comme la gabapentine, susceptible de provoquer une augmentation de GABA, permettrait de traiter la dépendance à la cocaïne.

## 1.2. Différentes études menées

### 1.2.1. Etude réalisée par Adam B. et al. [65]

Cette étude a fait participer 129 individus dépendants à la cocaïne (snifée ou inhalée). 99 patients, ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes. 88% des patients étudiés étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 39 ans (allant de 22 à 58 ans). Les deux premières semaines les deux groupes ont reçu un placebo. De la troisième semaine à la 12<sup>ème</sup> semaine un des deux groupes a reçu de la gabapentine à une dose de 3200 mg/jour avant de repasser pendant les deux dernières semaines à un placebo. Tout au long des 16 semaines de traitement, chaque patient a pu bénéficier d'un suivi psychologique.

#### 1.2.1.1. Résultats

Seulement 49% des patients présents initialement sont allés au bout de l'étude. Cela n'a pas eu d'impact sur celle-ci car les abandons au cours de l'étude se sont bien répartis. Lors des deux premières semaines, il n'y a pas eu de différences significatives entre les deux groupes. Lors de la phase où la gabapentine a commencé à être administrée, il y a eu une diminution significative de la consommation de la cocaïne chez le groupe recevant celle-ci.

Dans le groupe recevant le placebo, il n'y a pas eu de diminution. Ce qui suggère que les sujets traités par la gabapentine ont eu des résultats plus favorables comparés aux patients recevant le placebo.

### 1.2.2. Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [66]

L'étude suivante a comparé l'intérêt de deux antiépileptiques dans le sevrage cocaïnique : la gabapentine et la tiagabine. Cette étude portait sur 76 personnes dépendantes à la cocaïne, traitées par de la méthadone avant le début de celle-ci. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes et en double aveugle: un groupe recevant de la tiagabine à un dosage de 24 mg/j (N = 25), un groupe recevant de la gabapentine à un dosage de 2400 mg/j (N = 26) et un groupe recevant un placebo (N = 25) pendant 10 semaines.

### 1.2.2.1. Résultats

Cette étude n'a pas mis en évidence l'efficacité de la gabapentine dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. En effet, les données ont montré un plus grand taux d'abstinence pour le groupe traité par la tiagabine 22% comparé à celui recevant de la gabapentine 5% ou celui recevant un placebo 13%. Cependant, la tiagabine a réduit de manière significative la consommation de cocaïne chez ses patients en diminuant le syndrome de « *craving* ».

### 1.3. Conclusion.

Pour un patient épileptique la posologie moyenne de gabapentine à administrer est de 1200 mg/j. Cependant, en fonction de la réponse individuelle au traitement, la posologie peut être augmentée à 1800 mg/j en une semaine puis à 2400 mg/j et jusqu'à une posologie maximum de 3600 mg/j.

Malgré un intérêt certain pour cette molécule dans le traitement de la dépendance à la cocaïne les résultats sont mitigés.

Il semblerait que la gabapentine administrée à une dose de 3200 mg/j et associée à un suivi psychologique permettrait de réduire la consommation de cocaïne tout en diminuant le « *craving* ».

Dans les études réalisées, les posologies sont montées jusqu'à 3200 mg/j. La posologie maximum étant de 3600 mg/j des investigations poussées à la dose max seraient justifiées et permettraient peut-être une meilleure efficacité de la gabapentine.

Actuellement, le faible nombre d'études réalisées ainsi que les résultats parfois discordants, ne permettent pas encore de justifier l'utilisation de la gabapentine dans le traitement thérapeutique de la dépendance à la cocaïne.

## 2. La tiagabine

### 2.1. Présentation

#### 2.1.1. Indications

La tiagabine est indiquée dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en co-administration avec d'autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces en administration unique [67].

#### 2.1.2. Structure moléculaire

Le nom chimique de la tiagabine est « *acide (R)-1-[4,4-bis(3-méthylthiophén-2-yl)but-3-ényl]pipéridine-3-carboxylique* » elle est représentée par la formule moléculaire suivante :  $C_{20}H_{25}NO_2S_2$ .

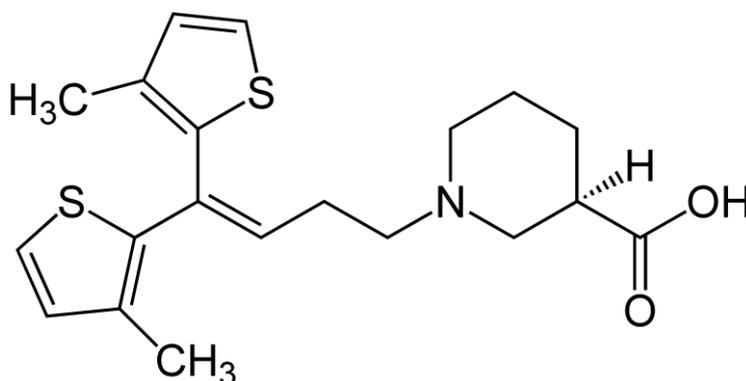


FIGURE 17: Tiagabine [68].

#### 2.1.3. Mode d'action et pharmacologie clinique

##### 2.1.3.1. Pharmacodynamie

La tiagabine est un puissant inhibiteur, sélectif, de la recapture du GABA, à la fois neuronale et gliale. L'administration de tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intracérébrale ce qui a pour effet de faciliter la transmission GABAergique [67] [69].

### 2.1.3.2. Pharmacocinétique

**Absorption :** La Tiagabine est rapidement absorbée par l'organisme après une administration orale. Le taux plasmatique maximal est rapidement atteint. La prise de nourriture peut retarder l'absorption complète, mais n'entraîne pas de diminution de l'effet recherché.

**Distribution :** La liaison aux protéines plasmatiques de la tiagabine est importante, elle est de 89%. Elle est largement distribuée dans l'organisme et passe aisément la barrière hématoencéphalique. Son volume de distribution moyen est de 1 L/Kg [67].

**Métabolisme :** La tiagabine est métabolisée au niveau hépatique par le CYP P450 3A.

**Excrétion :** La demi-vie de la tiagabine est comprise entre 7 et 9 heures, toutefois, elle peut être abaissée à 2 à 3 heures lorsqu'elle est prise en association avec d'autres antiépileptiques.

### 2.1.4. Principaux effets indésirables

L'utilisation de tiagabine peut entraîner des effets indésirables d'intensité variable. Ils ont lieu principalement lors de l'initiation d'un traitement sous cette molécule et lors de l'adaptation de la posologie dans la phase de stabilisation. On retrouve principalement :

- Hépatotoxicité,
- Vertiges, asthénie,
- Irritabilité, insomnie,
- Troubles digestifs.

Un effet tératogène chez l'animal est retrouvé pour l'utilisation de fortes doses. Cependant l'expérience clinique pour la tiagabine est insuffisante ou absente et ne permet pas de conclure quant à un risque pour la femme enceinte [70].

L'activité dopaminergique est modulée par un neuromédiateur inhibiteur : le GABA. C'est de cette activité que dépendent les effets de la cocaïne. Le système gabaergique constitue une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Des études récentes ont permis de démontrer le potentiel de certains agents gabaergiques pour diminuer, de façon significative, le taux d'observance de l'abstinence à la cocaïne ainsi que la sensation de « *craving* ».

## 2.2. Différentes études menées

### 2.2.1. Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [71].

Une des premières études randomisées, réalisée en double aveugle sur cet agent GABAergique proposait de démontrer l'efficacité de la tiagabine dans la réduction de la consommation de cocaïne chez des patients traités en parallèle par de la méthadone.

Elle portait sur 45 personnes dépendantes, principalement caucasiennes, avec un âge moyen de 38 ans et traitées par méthadone. La répartition des groupes fut la suivante : 15 personnes recevant 12 mg/j de tiagabine, 15 personnes recevant 24 mg/j de tiagabine et 15 personnes recevant un placebo.

#### 2.2.1.1. Résultats

Dans cette étude randomisée, les résultats ont montré que l'administration de tiagabine à 24 mg/j était efficace en réduisant la prise de cocaïne chez les patients traités par méthadone. A ce dosage, la tiagabine a été bien tolérée sans que les effets indésirables de cette molécule ne soient ressentis malgré l'utilisation en parallèle de méthadone. En effet, l'administration de tiagabine à haute dose a permis une diminution significative de l'utilisation de cocaïne comparée au placebo, en particulier pendant les quatre dernières semaines de l'étude.

Avec une dose de 12 mg les résultats sont restés modestes. Malgré une légère réduction de la consommation de cocaïne par ce groupe, il y avait peu de différence avec le groupe placebo.

Les données individuelles rapportées sur l'utilisation hebdomadaire de cocaïne ont également prouvé que les groupes recevant de la tiagabine à 24mg/j ont eu une plus grande réduction de leur consommation dans le temps de cocaïne, que le groupe recevant un placebo : ceux recevant la tiagabine ont ramené leur utilisation de cocaïne de 3,5 à 2 jours par semaine soit une réduction notable de 42%, alors que le groupe recevant le placebo ramenait son utilisation de cocaïne de 2,8 à 2,2 jours par semaine soit une réduction de 21% .

## 2.2.2. Etude réalisée par Winhusen T. et al. [72].

La deuxième étude réalisée en double aveugle portait sur 140 participants dépendants à la cocaïne, issus de toutes les races. Cette étude, plus longue que la première, dura 12 semaines. La répartition randomisée fut la suivante : 70 participants reçurent de la tiagabine 20 mg/j et les 71 autres un placebo.

### 2.2.2.1. Résultats

Dans cette étude, les résultats se sont montrés moins concluants avec une dose de 20 mg/j de tiagabine. Seulement 79% des participants sont allés au bout de cet essai. L'administration de tiagabine à 20 mg/j a été bien tolérée. Cette étude sur 12 semaines en double aveugle, suggère que la tiagabine, à la dose étudiée, n'a pas eu un impact suffisant sur la consommation de cocaïne par rapport au groupe placebo.

## 2.2.3. Etude réalisée par Gonzalez G. et al. [73].

L'étude suivante a comparé l'intérêt de deux antiépileptiques dans le sevrage cocaïnique : la gabapentine et la tiagabine. Cette étude portait sur 76 personnes dépendantes à la cocaïne, traitées par de la méthadone avant le début de celle-ci. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes et en double aveugle : un groupe recevant de la tiagabine à un dosage de 24 mg/j (N = 25), un groupe recevant de la gabapentine à un dosage de 2400 mg/j (N = 26) et un groupe recevant un placebo (N = 25) pendant 10 semaines.

### 2.2.3.1. Résultats

Les données ont montré un taux d'abstinence de 22% pour le groupe traité par la tiagabine contre 5% pour le groupe recevant de la gabapentine et 13% pour celui recevant un placebo.

Cependant, la tiagabine a réduit de manière significative la consommation de cocaïne chez ces patients en diminuant le syndrome de « *craving* ».

### 2.3. Conclusion.

Chez un patient épileptique la dose initiale de tiagabine est de 5 à 10 mg/j, elle peut augmenter de façon hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg/jour. Pour certains sujets traités par inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien est de 30 à 50 mg/jour. La posologie maximale est de 70 mg/j mais de nombreux effets indésirables apparaissent à cette concentration.

De par son mécanisme d'action, la tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intracérébral ce qui a pour effet de faciliter la transmission GABAergique. C'est pour cette action que la tiagabine aurait un intérêt certain dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Dans la première étude réalisée en double aveugle, citée ci-dessus, les résultats suggèrent que les participants recevant de la tiagabine à une dose élevée, auraient réduit de façon importante leur consommation de cocaïne. Certains participants seraient devenus abstinents.

La deuxième étude décrite ici soutiendrait l'hypothèse établie que la tiagabine administrée à un haut dosage (24mg/j) permettrait d'avoir une incidence sur la diminution de la consommation de cocaïne, puisque à la dose étudiée (20mg/j) il n'y avait pas de différence significative entre le groupe placebo et celui sous tiagabine. Ainsi, la tiagabine permettrait de réduire la consommation de cocaïne à partir d'un seuil de 24 mg/j.

La troisième étude corrobore cette hypothèse. La tiagabine aurait une action positive sur la dépendance à la cocaïne à une dose de 24 mg/j.

D'après les essais décrits ici, la tiagabine à des doses usuelles est bien tolérée et serait efficace dans la prise en charge thérapeutique de la dépendance à la cocaïne. La posologie maximale étant de 70 mg/j, des études plus poussées à des posologies proches du maximum devraient permettre de justifier l'intérêt de cette molécule.

### 3. Le Topiramate

#### 3.1. Présentation

##### 3.1.1. Indications

Le topiramate est un anticonvulsivant de deuxième génération (pour certains auteurs, le topiramate est considéré comme étant de troisième génération) [74].

Il possède, à l'heure actuelle, deux indications :

- Celle d'adjuvant chez les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par les traitements classiques.
- Pour la prophylaxie de la migraine chez les adultes.

Toutefois, au vu de son mécanisme d'action, l'efficacité de ce traitement est testée dans plusieurs autres troubles, notamment la dépendance à la cocaïne.

##### 3.1.2. Structure moléculaire

Le nom chimique du topiramate est « sulfamate du 2,3:4,5-bis-O-(1-méthyléthylidène)-β-D-fructopyranose ». Il est représenté par la formule moléculaire suivante :  $C_{12}H_{21}NO_8S$ .

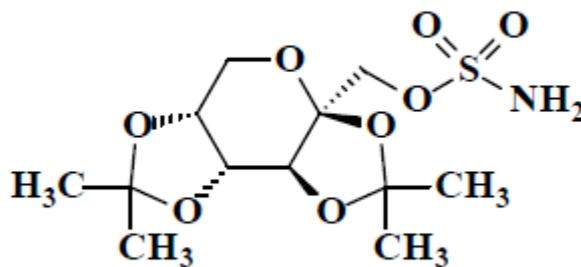


FIGURE 18: Formule développée du topiramate [74].

### 3.1.3. Mode d'action et pharmacologie clinique

#### 3.1.3.1. Pharmacodynamie

L'activité anticonvulsivante du topiramate est due à 3 propriétés :

- Il réduit la fréquence de génération des potentiels d'action quand les neurones sont soumis à une dépolarisation soutenue lors du blocage voltage-dépendant des canaux sodiques.
- Il augmente l'activité du GABA au niveau de certains récepteurs du GABA en modulant un sous type de récepteurs de GABA<sub>A</sub>.
- Il inhibe la capacité du kaïnate à activer le sous-type Kaïnate/AMPA des récepteurs du glutamate et n'aurait pas d'effet apparent sur l'activité du N-méthyl-Aspartate (NMDA) [74].

#### 3.1.3.2. Pharmacocinétique

**Absorption :** Le topiramate est rapidement et largement absorbé. Le pic plasmatique moyen est atteint en deux à trois heures. La biodisponibilité du topiramate ne varie pas avec l'absorption de nourriture.

**Distribution :** Environ 17 % du topiramate se fixe aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution moyen est de 0,80 à 0,55 L/kg.

**Biotransformation :** chez les personnes ne recevant pas de traitement spécifique, le topiramate n'est pas métabolisé de façon importante. Tandis que chez les patients recevant également un autre traitement antiépileptique, il est métabolisé dans une proportion s'élevant jusqu'à 50 %. C'est un fort inducteur enzymatique.

**Excrétion :** la principale voie d'élimination du topiramate sous forme inchangée et de ses métabolites est le rein. La clairance plasmatique est d'environ 20 à 30 mL/min [75].

### 3.1.4. Principaux effets indésirables

Les études quant à la tolérance du topiramate révèlent certains effets indésirables à prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament. Parmi les effets indésirables décrits, il existe un risque fréquent de :

- dépression (initée ou aggravée),
- anxiété, irritabilité, changement de l'humeur, confusion, désorientation,
- problèmes de concentration, pertes ou problèmes de mémoire,
- calculs rénaux, anémie, réactions allergiques,
- perte d'appétit, nausées, vomissements, fatigue excessive, diarrhée [74] [75].

(Ne sont répertoriés ici, que les effets indésirables survenant le plus fréquemment.)

Les études sur l'utilisation du topiramate dans le traitement de la dépendance à la cocaïne sont nombreuses. En effet, le topiramate augmente le taux de GABA cérébral, facilite la neurotransmission GABAergique et inhibe l'activité glutamatergique des récepteurs AMPA / kainate.

Ainsi, de par son mécanisme d'action, ce médicament offre une voie intéressante dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

## 3.2. Différentes études menées

### 3.2.1. Etude réalisée par Kanpman KM. et al. [76]

Une étude réalisée de façon monocentrique randomisée contrôlée versus placebo, en double aveugle, pendant 13 semaines portait sur 40 sujets fumeurs de crack. Les patients étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes distincts : un groupe recevant le topiramate, l'autre un placebo.

Le topiramate a été administré de façon progressive pendant 8 semaines jusqu'à une dose de 200 mg/ jour de la 9<sup>ème</sup> à la 13<sup>ème</sup> semaine [76].

#### 3.2.1.1. Résultats

Au final, cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Cependant, le risque de consommer de la cocaïne dans le groupe recevant du topiramate était significativement plus faible que dans le groupe recevant le placebo sur la période où le topiramate était administré à la posologie maximale (de la 9<sup>ème</sup> à la 13<sup>ème</sup> semaine). Cela suggère que le topiramate diminuerait la consommation de cocaïne chez une personne dépendante.

### 3.2.2. Etude réalisée par Marianii JJ. et al. [77].

Un essai monocentrique randomisé contrôlé évaluant l'efficacité du topiramate associé à un mélange de sels d'amphétamines versus placebo en double aveugle, fut réalisé pendant 12 semaines sur 81 patients dépendants à la cocaïne. Ils étaient repartis de façon aléatoire en deux groupes, le premier recevant les sels de topiramate, le deuxième recevant un placebo.

Les doses de topiramate ont été administrées de façon progressive tout au long de l'étude : les deux premières semaines à une dose maximale de 60 mg/j et les dix dernières semaines à une concentration maximale de 150 mg deux fois par jour. En parallèle du traitement médicamenteux, tous les participants étaient suivis sur le plan psychologique.

### 3.2.2.1. Résultats

Cet essai clinique fut très encourageant. Le taux d'abstinence était de 33,3% dans le groupe recevant le topiramate et les sels d'amphétamines, dans le groupe recevant le placebo il était de 16,7%.

Les résultats de cette étude ont appuyé l'hypothèse suivante : le topiramate serait efficace dans le contrôle de l'abstinence chez les personnes cocaïnomanes.

### 3.2.3. Etude réalisée par Johnson BA. et al. [78].

Une étude monocentrique randomisée contrôlée versus placebo réalisée en double aveugle, pendant 12 semaines, avec 142 patients dépendants à la cocaïne a été combinée à de la thérapie cognitive et comportementale hebdomadaire.

De la première à la sixième semaine, le topiramate était administré à 50mg/j. A partir de la 6<sup>ème</sup> semaine et jusqu'à la fin de l'étude une dose unique de 300 mg/j était administrée.

#### 3.2.3.1. Résultats

La thérapie cognitive et comportementale hebdomadaire combinée avec la prise de topiramate à une dose de 300 mg/j a mis en évidence une diminution de 22% de la consommation de cocaïne chez les patients recevant le topiramate. Le « *craving* » était mieux vécu pour 71% des patients du groupe avec le topiramate.

### 3.2.4. Etude réalisée par Mascha N. et al. [79].

Une étude randomisée en double aveugle sans placebo a été réalisée pendant 12 semaines sur 74 patients dépendants au crack. Elle consistait en une administration de 200 mg/j de topiramate pour un groupe et à une thérapie psychologique pour un autre groupe.

#### 3.2.4.1. Résultats

Dans cette étude, l'observance du traitement au topiramate était faible. Les patients ayant reçu du topiramate du début à la fin de l'essai clinique n'ont pas réduit leur consommation de cocaïne. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe recevant le topiramate et le groupe suivant la thérapie cognitive. Cependant, pour certains, le « *craving* » était beaucoup moins difficile à vivre.

### 3.3. Conclusion

Chez un patient épileptique le traitement doit débuter avec une posologie de 25 mg/j pendant 1 semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 25 ou 50 mg/j par paliers d'1 à 2 semaines, administrées en 2 prises. La posologie usuelle de topiramate en monothérapie est de 100 mg/j à 200 mg/j en 2 prises et la dose maximale recommandée est de 500 mg/j en 2 prises. Mais dans des cas très particuliers le topiramate peut être administré à une dose de 1000 mg/j.

Le Topiramate est un antiépileptique qui pourrait avoir une utilité dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. En effet, en inhibant des récepteurs kainate au glutamate, et en provoquant une augmentation de la sensibilité des récepteurs  $GABA_A$  pour le GABA, il a été identifié comme l'un des rares médicaments fournissant un "intérêt important" dans le traitement de la dépendance à la cocaïne, justifiant des examens cliniques plus approfondis.

Cependant, les résultats des études précédentes démontrent que le potentiel du topiramate, administré seul ou en association avec d'autres molécules dans le traitement de la dépendance de cocaïne, semble limité. La posologie utilisée lors de ces essais était en deçà de la dose maximale journalière recommandée. Ainsi, la marge d'action de cette molécule dans le traitement de la dépendance à la cocaïne est assez conséquente. Pour déterminer avec exactitude l'intérêt du topiramate il faudrait réaliser des études à des doses maximales.

Toutefois, il semblerait que pour obtenir un résultat, la dose minimale à administrer serait de 300 mg/j en une prise ou à répartir en deux prises mais toujours en association avec un suivi psychologique du patient.

## 4. Le valproate

### 4.1. Présentation

#### 4.1.1. Indications

Le valproate (sel de l'acide valproïque) est indiqué dans les épilepsies généralisées primaires et les épilepsies partielles. Il peut être administré en monothérapie dans les épilepsies primaires et toujours en association pour les épilepsies partielles.

L'acide valproïque est aussi indiqué dans le traitement de l'épisode maniaque en cas de trouble bipolaire, lorsque le lithium n'est pas toléré [80].

#### 4.1.2. Structure moléculaire

Le nom chimique de l'acide valproïque est « *acide 2-propylpentanoïque* », il est représenté par la formule moléculaire suivante :  $C_8H_{16}O_2$ .

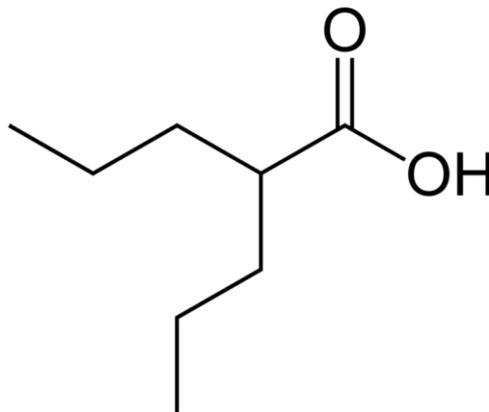


FIGURE 19: Formule développée du valproate [81].

#### 4.1.3. Mode d'action et pharmacologie clinique

##### 4.1.3.1. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action du valproate n'a pas encore été entièrement élucidé. On suppose, que l'effet serait partiellement attribué à une élévation des concentrations du GABA dans le cerveau et le cervelet par inhibition de son métabolisme : il induirait une stimulation de l'acide glutamique décarboxylase provoquant l'inhibition de la gabatransaminase et de la succinyl aldéhyde déshydrogénase.

#### 4.1.3.2. Pharmacocinétique

**Absorption** : La biodisponibilité est de 100 % et la concentration plasmatique maximale est atteinte 12 heures après l'administration orale.

**Distribution** : La liaison de l'acide valproïque aux protéines plasmatiques est de 80-95 %. Il existe une variation inter-individuelle très importante au niveau des concentrations plasmatiques pour un dosage donné. La distribution de cette molécule se limite au sang avec un échange extracellulaire rapide. L'acide valproïque passe la barrière placentaire.

**Métabolisme** : L'acide valproïque est fortement métabolisé dans le foie par b-oxydation et par conjugaison de l'acide glucuronique. Il inhibe l'UDP-glucuronyl-transférase et le système enzymatique du cytochrome P450.

**Excrétion** : Elle est principalement urinaire : les produits du métabolisme sont retrouvés au niveau des urines. La demi-vie de l'acide valproïque est comprise entre 10H et 17H [82].

#### 4.1.4. Principaux effets indésirables

Des troubles gastro-intestinaux sont retrouvés très fréquemment lors d'une initiation de traitement, ils disparaissent après quelques jours. On retrouve aussi les effets indésirables suivants :

- une hépatotoxicité,
- une alopécie réversible,
- des tremblements,
- des réactions cutanées,
- et une hématotoxicité.

L'acide valproïque est déconseillé chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace et tout au long de la grossesse. Il est associé à une tératogénicité importante :

- Aspect malformatif
- Aspects neuro-comportementaux
- Aspect foetal et néonatal

Ainsi, pour la prescription d'acide valproïque chez la femme en âge de procréer :

- Il y aura prescription d'une autre spécialité chez la jeune femme.
- S'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours.
- L'utilisation d'une contraception est indispensable.

Si une grossesse est envisagée :

- L'arrêt de l'acide valproïque avant la conception est indispensable.

Traiter une femme enceinte :

- Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, l'instauration d'une nouvelle spécialité chez la femme enceinte est indispensable.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement :

- En cas d'exposition à l'acide valproïque lors du 1er trimestre de la grossesse :
  - Les examens prénataux seront orientés sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux externes et le squelette.
- Si la femme est exposée à l'acide valproïque après le 1er trimestre, la surveillance sera orientée sur le crâne [83].

Le valproate permet une élévation des concentrations du GABA dans le cerveau et le cervelet par inhibition de son métabolisme : il induit une stimulation de l'acide glutamique décarboxylase provoquant l'inhibition de la gabatransaminase et du succinyl aldéhyde déshydrogenase.

## 4.2. Différentes études menées

### 4.2.1. Etude préliminaire par Myrick H. et al. [84]

Cet essai a été conçu pour évaluer la tolérance du valproate sur des individus cocaïnomanes et pour déterminer si cette molécule pouvait avoir un impact positif sur la dépendance. Ainsi, 17 sujets cocaïne-dépendants âgés de 18 à 55 ans, ont été inclus dans une étude de huit semaines. Chaque patient recevait 20 mg/kg/j de valproate.

#### 4.2.1.1. Résultats

Cette étude préliminaire a fourni des résultats très intéressants. En effet, la fréquence du « *craving* » a diminué et la diminution de consommation au cours des huit semaines a augmenté en fonction du temps.

Ainsi, sur les 17 patients, 64% étaient négatifs au test urinaire de dépistage de cocaïne à la fin de l'étude. Ces résultats, bien qu'encourageants, sont à considérer avec précaution. Le faible nombre de patients inclus, ainsi que le fait de ne pas pouvoir comparer deux échantillons, l'un recevant la molécule active et l'autre un placebo, ne permettent pas de donner à cet essai une grande crédibilité.

### 4.2.2. Etude réalisée par Malcolm S. et al. [85]

L'étude suivante s'est basée sur les résultats de l'essai préliminaire pour établir un schéma posologique chez 20 patients dépendants au crack ou à la cocaïne.

Les 20 individus ont été répartis en deux groupes, de manière aléatoire, un groupe recevant un placebo et l'autre du valproate.

Le traitement a été administré de façon progressive pendant huit jours comme indiqué dans le tableau suivant :

J1 à J2	J3 à J5	J6 à J8	J9 à J10
500 mg	500 mg	500 mg	1500 mg

#### 4.2.2.1. Résultats

Cette étude n'a pas été concluante. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe placebo et celui recevant le valproate. Le « *craving* » était présent chez les deux groupes et à la même intensité.

D'une façon générale, les résultats obtenus ne confirment pas les essais préliminaires pour l'utilisation du valproate comme traitement dans la dépendance à la cocaïne.

#### 4.3. Conclusion.

La posologie quotidienne de valproate administrée à une personne épileptique ou présentant des troubles bipolaires doit être établie individuellement. La dose quotidienne initiale recommandée est de 20 mg/kg/j. Cette dose quotidienne est à adapter en fonction de la réponse clinique, pour établir la dose efficace la plus faible pour éviter les effets indésirables. En général, la posologie pour un adulte est comprise entre 1000 et 2100 mg/j de valproate.

Une étude préliminaire réalisée chez des patients dépendants à la cocaïne et recevant une dose de 20 mg/kg/j de valproate a montré une diminution de 64% de la consommation de cocaïne chez les patients étudiés ainsi qu'une réduction du syndrome de « *craving* » d'après Myrick et al. Cette étude préliminaire montrait un potentiel intéressant du valproate dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Cependant, une étude récente, plus complète que la précédente et contre placebo, avec une dose prédéfinie de valproate n'a pas étayé le potentiel du valproate comme traitement efficace de cette dépendance.

Le faible nombre d'études réalisées, les petites posologies employées ainsi que les résultats discordants ne permettent pas actuellement de justifier l'utilisation du valproate dans la dépendance à la cocaïne. Cependant, pour avoir un résultat avec cette molécule dans le traitement de la dépendance à la cocaïne il semblerait qu'il faille utiliser un schéma posologique non prédéfini et en fonction du poids de l'individu dépendant.

## 5. La vigabatrine

### 5.1. Présentation

#### 5.1.1. Indications

La vigabatrine est un anticonvulsivant de deuxième génération. Cette molécule est utilisée dans le traitement de l'épilepsie chez les patients ne répondant pas aux autres associations thérapeutiques. Elle n'est pas indiquée comme traitement antiépileptique de première intention. La vigabatrine peut également être utilisée comme monothérapie pour la prise en charge des spasmes infantiles (syndrome de West) [86].

#### 5.1.2. Structure moléculaire

Le nom chimique de la vigabatrine est « *acide ± 4-amino-5 hétéroïque* » elle est représentée par la formule moléculaire suivante :  $C_6H_{11}NO_2$ .

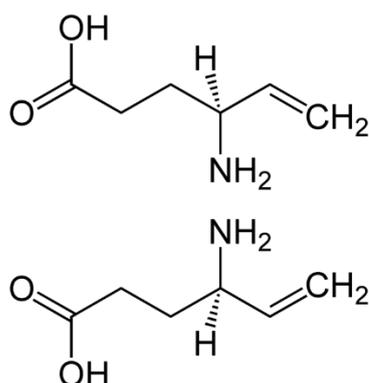


FIGURE 20: S-vigabatrine ( haut ) et R-vigabatrine ( bas ) [87].

#### 5.1.3. Mode d'action et pharmacologie clinique

##### 5.1.3.1. Pharmacodynamie

La vigabatrine est un inhibiteur irréversible de l'*acide gamma-aminobutyrique transaminase* : GABA<sub>T</sub>, l'enzyme responsable du catabolisme du neurotransmetteur inhibiteur du GABA dans le cerveau. Seul l'énantiomère [S]-vigabatrine est actif [86] [88].

L'action de la vigabatrine est attribuée à l'inhibition enzymatique irréversible du GABA-T, et à l'augmentation conséquente des concentrations du neurotransmetteur inhibiteur, GABA.

### 5.1.3.2. Pharmacocinétique

**Absorption** : La vigabatrine est rapidement absorbée par l'organisme après l'administration orale. La concentration maximale est atteinte en deux heures. La prise de nourriture peut retarder l'absorption complète, mais n'entraîne pas de diminution de l'effet recherché.

**Distribution** : La vigabatrine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Elle est largement distribuée dans l'organisme et passe aisément la barrière hématoencéphalique. Son volume de distribution moyen est de 1,1 L/Kg.

**Métabolisme** : La vigabatrine n'a pas de métabolisme spécifique, elle est principalement éliminée par les reins.

**Excrétion** : La demi-vie de la vigabatrine est d'environ 7,5 heures, il n'existe toutefois pas de liens entre les concentrations sériques et l'effet clinique. La vigabatrine est donc principalement éliminée intacte.

### 5.1.4. Principaux effets indésirables

Les études quant à la tolérance de la vigabatrine révèlent certains effets indésirables à prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament (ne sont présentés ici que les plus courants) :

- Sur le système nerveux central : somnolences, maux de tête, étourdissements, nervosité, dépression, troubles de la mémoire, agressivité, ataxie, vertiges, confusion, insomnie.
- Sur la motilité gastro-intestinale : douleurs abdominales, constipation, vomissements, nausées, dyspepsies.

Un effet tératogène chez l'animal est retrouvé pour l'utilisation de fortes doses. Cependant l'expérience clinique pour la tiagabine est insuffisante ou absente et ne permet pas de conclure quant à un risque pour la femme enceinte.

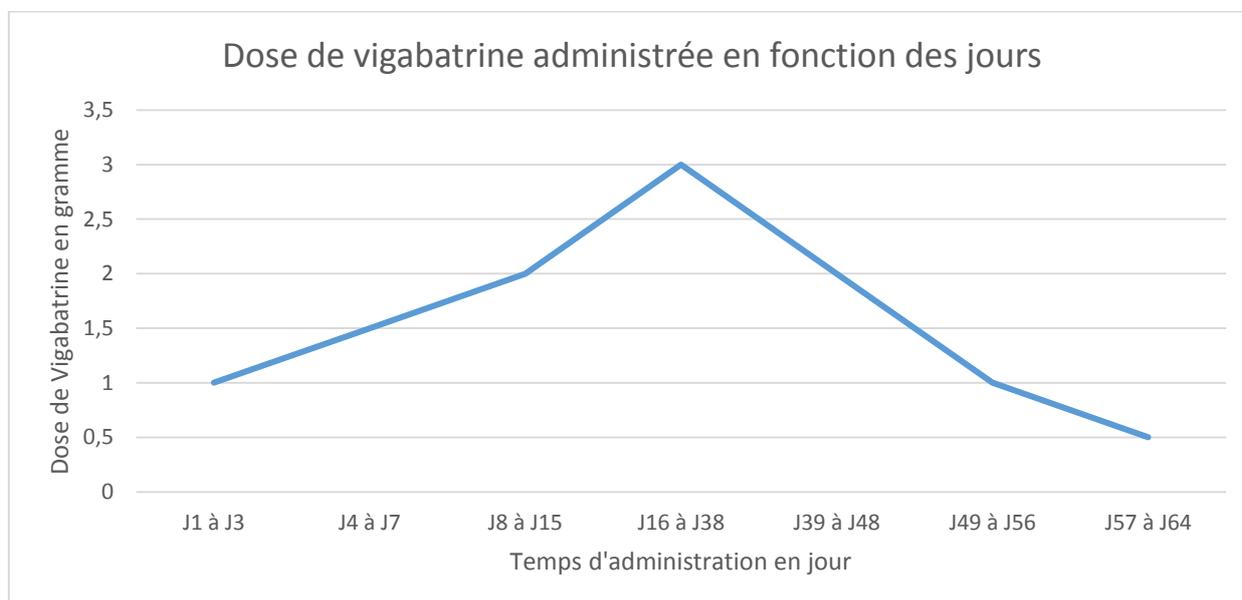
## 5.2. Différentes études menées.

### 5.2.1. Etude réalisée par Brodie JD. et al. [89]

Une première étude randomisée et réalisée en double aveugle sur 103 patients de 18 à 55 ans pour une durée de 13 semaines, 9 avec traitement et 4 pour un suivi post traitement.

Ces patients étaient de grands consommateurs de cocaïne avec une dépendance très poussée à celle-ci. Les groupes de patients ont été formés de manière aléatoire selon la répartition suivante : groupe recevant la vigabatrine N=50, groupe recevant le placebo N=53. L'administration de vigabatrine s'est faite de façon progressive jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine puis de façon dégressive jusqu'à la fin de l'étude:

J1 à J3	J4 à J7	J8 à J15	J16 à J38	J39 à J48	J49 à J56	J57 à J64
1g	1,5g	2g	3g	2g	1g	0,5g



#### 5.2.1.1. Résultats

Dans cette étude l'abstinence complète de consommation de cocaïne a été observée chez 14 sujets traités par la vigabatrine soit 28% contre quatre sujets dans le groupe recevant un placebo soit 7,5%. Sur les 14 patients abstinentes 12 ont continué à être abstinentes au cours des quatre semaines de suivi et deux ont eu une rechute. Le reste des patients sous vigabatrine a notablement diminué sa consommation de cocaïne.

Cependant il n'y avait aucune différence entre le groupe sous placebo et celui sous vigabatrine dans le « *craving* ».

#### 5.2.2. Etude réalisée par Eugen C. et al. [90]

Pour évaluer l'intérêt de la vigabatrine dans le traitement de la dépendance à la cocaïne cette étude s'est portée sur 186 participants dépendants à la cocaïne. L'âge moyen était de 45 ans. 67% des participants étaient de sexe masculin, et environ 60% étaient afro-américains. Les participants ont été répartis, de manière aléatoire, en deux groupes ; un groupe recevant la vigabatrine et un groupe recevant un placebo. Après randomisation, il a été administré aux participants trois comprimés identiques, deux fois par jour, tout au long du traitement pendant 12 semaines. La dose administrée de vigabatrine était de 0,5g par comprimé soit un dosage total de 3g jusqu'au 77<sup>ème</sup> jour de l'étude. Le dosage a ensuite été réduit à 2 g/j le 78<sup>ème</sup> jour et à 1 g/j le 82<sup>ème</sup> jour d'étude.

#### 5.2.2.1. Résultats

Il n'y a pas eu de différences significatives entre le groupe sous vigabatrine et le groupe recevant un placebo lors des mesures effectuées. Il n'y a pas eu une diminution objective de la consommation de cocaïne chez les individus des deux groupes. Cependant, les résultats peuvent être faussés car seulement 40% à 60% des participants ont eu une bonne observance du traitement. Ce manque d'observance ne permet pas de conclure quant à une inefficacité de la vigabatrine, mais ne permet pas non plus de prouver son efficacité.

### 5.3. Conclusion.

La vigabatrine est un antiépileptique ayant une analogie structurale avec le GABA provoquant ainsi une inhibition spécifique et irréversible de l'acide glutamique décarboxylase [91]. Théoriquement, chez l'homme, la vigabatrine bloquerait la libération, cocaïno-induite de dopamine dans le noyau accumbens et éviterait les manifestations comportementales liées à la dépendance sans ressentir le syndrome de manque.

Dans le traitement de l'épilepsie, l'efficacité maximale est obtenue avec une posologie comprise entre 2 et 3 g/j. Le traitement initial est instauré à une posologie de 1 g/j en complément du traitement antiépileptique du patient. La dose de vigabatrine doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 g/j toutes les semaines en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose maximale est de 3 g/j.

La première étude décrite ici, réalisée à la dose maximale, corroborerait les résultats théoriques quant à l'efficacité de la vigabatrine, sans toutefois avoir une action définie sur le « *craving* ». La deuxième étude n'a pas été dans ce sens puisque, de par une faible observance, on ne peut conclure sur l'intérêt de la vigabatrine dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Le nombre des études sur la vigabatrine étant peu élevé, il est encore impossible actuellement de dire si cette molécule a une action favorable dans la dépendance ou le « *craving* » à la cocaïne.

## Conclusion

L'activité dopaminergique est modulée par un neuromédiateur inhibiteur : le GABA. C'est de cette activité que dépendent les effets de la cocaïne. Le système gabaergique constitue une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Des études récentes ont permis de démontrer le potentiel de certains agents gabaergiques pour augmenter, de façon significative, l'abstinence à la cocaïne ainsi que la diminution du « *craving* ».

L'intérêt du traitement de la dépendance à la cocaïne est de :

- conserver ou de rétablir l'état psychique, l'interaction et l'intégration sociales
- entraîner ou maintenir l'abstinence

Ainsi, le traitement de la dépendance à la cocaïne est multimodal et comprend des éléments sociaux, somatiques, pharmacologiques et psychothérapeutiques.

Les interventions psychothérapeutiques et les traitements cognito-comportementaux occupent une place très importante et non négligeable dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Les résultats des études démontrent qu'un suivi psychologique individuel hebdomadaire permet d'obtenir une diminution notable de la consommation de cocaïne, un maintien de l'abstinence et une diminution du « *craving* ». Associer à ces thérapies cognitives un traitement médicamenteux permettrait d'augmenter les chances de rémission dans la dépendance à la cocaïne.

Aucun médicament n'a, jusqu'à présent, fait ses preuves dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et aucun n'a d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Ils ne peuvent pas être prescrits pour cette indication sauf dans le cadre d'études définies et encadrées par des cliniciens.

Ainsi, la prescription d'antiépileptiques dans les troubles addictifs est une indication non reconnue en France. Les patients recrutés pour les études doivent en être informés et le recueil de leur consentement est nécessaire. L'administration d'un tel médicament doit être scientifiquement justifiée et la balance bénéfique/risque doit être évaluée. Le risque de survenue des effets indésirables lors de la prescription d'un antiépileptique et les complications potentiellement graves qu'ils peuvent entraîner incitent à une grande prudence. Les effets indésirables des antiépileptiques sont indépendants des substances consommées et ils peuvent être introduits chez des patients qui ne sont pas encore abstinents, quel que soit le degré de leur addiction. En effet, les études ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions décrites entre les antiépileptiques et la consommation de drogue par les patients inclus dans celles-ci. Cependant, le nombre total de patients inclus reste limité, il n'est donc pas possible de savoir si un usage plus large des antiépileptiques, comprenant plus de patients, pourrait s'accompagner d'effets indésirables non repérés dans les essais analysés ici.

Le topiramate a montré un intérêt très prometteur dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. En effet, en inhibant des récepteurs kaïnate au glutamate, et en provoquant une augmentation de la sensibilité des récepteurs  $GABA_A$  pour le GABA. Son rôle sur la neurobiologie de la dépendance à la cocaïne justifie que les examens cliniques soient plus approfondis. La dose minimale à administrer serait de 300 mg/j en une prise ou à répartir en deux prises mais toujours en association avec un suivi psychologique du patient.

A ce jour, les études cliniques sur l'efficacité thérapeutique de la gabapentine dans la réduction de la dépendance, la consommation de cocaïne, le « *craving* » et la rechute ont donné des résultats mitigés. Ainsi, malgré un intérêt certain pour cette molécule il semblerait que la gabapentine administrée à une dose de 3200 mg/j et associée à un suivi psychologique permettrait de réduire la consommation de cocaïne tout en diminuant le « *craving* ».

Le nombre des études sur la vigabatrine étant peu élevé, il est encore impossible actuellement de dire si cette molécule a une action dans la dépendance à la cocaïne. Mais, d'après les études décrites ici, chez l'homme, la vigabatrine bloquerait la libération, cocaïno-induite de dopamine dans le noyau accumbens et empêcherait les manifestations comportementales liées à la dépendance sans ressentir le syndrome de manque.

De par son mécanisme d'action, la tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intracérébral ce qui a pour effet de faciliter la transmission GABAergique. C'est pour cette action que la tiagabine aurait un intérêt certain dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Les études réalisées confirment l'hypothèse établie que la tiagabine administrée à un haut dosage de 24 mg/j permettrait d'avoir une incidence sur la diminution de la consommation de cocaïne.

Le valproate permet une élévation des concentrations du GABA dans le cerveau et le cervelet par inhibition de son métabolisme : il induit une stimulation de l'acide glutamique décarboxylase provoquant l'inhibition de la gabatransaminase et du succinyl aldéhyde déshydrogenase. Ainsi, en administrant une dose de 20 mg/kg/j de valproate il a été observé une diminution de 64% de la consommation de cocaïne et une réduction du « *craving* ».

Les traitements pharmacologiques des addictions à la cocaïne restent encore très limités et sont peu spécifiques ; la prise en charge psychologique acquiert une place d'autant plus essentielle dans la construction d'un projet thérapeutique. Malgré les nombreux arguments favorisant l'utilisation des antiépileptiques chez les patients cocaïnodépendants, il n'y a, à l'heure actuelle, que peu d'études dans le domaine. Le problème étant que la recherche s'oriente, principalement, sur des médicaments existants et peu sur le développement de nouvelles molécules. Les essais cliniques sont réalisés en grande majorité aux États-Unis (95% des articles cités ici) ce qui limite fortement la viabilité des résultats et il n'y a actuellement pas ou peu d'études versus traitements de références ainsi que peu d'études d'associations.

En règle générale, la prise en charge des toxicomanes est une étape importante dans la mise au point d'une approche globale, axée sur la santé, susceptible de faire baisser l'utilisation des drogues, d'atténuer la souffrance engendrée par le « *craving* » et de réduire les dommages causés par la drogue aux personnes, aux familles et aux sociétés.

## Bibliographie

- [1] Dewey S.L., Morgan A.E., Ashby Jr. C.R., Horan B., Kushner S.A., Logan J., Volkow N.D., Fowler J.S., Gardner E.L., Brodie J.D., A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998;30:119-29.
- [2] Gerasimov M.R., Schiffer W.K., Gardner E.L., Marsteller D.A., Lennon I.C., Taylor S.J., Brodie J.D., Ashby Jr., Dewey S.L. GABAergic blockade of cocaine-associated cue-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *European Journal of Pharmacology* 2001;414:205-9.
- [3] APG I. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society* 2009;161:105-21.
- [4] Debuigne G. Couplan F. Petit Larousse des plantes qui guérissent. Paris, Ed. Larousse, 2006:322,323.
- [5] Mortimer WG. De la coca a la cocaine. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Ed. Utz, 1992 : 189 pages.
- [6] Berg OC, Schmidt CF. Collection de planches médicinales. Leipzig, 1863.
- [7] <http://lilitheden.hubpages.com/hub/Mama-Coca-A-Study-on-the-Presence-of-Cocaine-In-Inca-Society> page consultée le 6/02/2015.
- [8] Casale JF., Klein RFX. Illicit production of cocaine. *Forensic Science Review* 1993;5:95-107.
- [9] JF. Casale, JM. Moore. An in-depth analysis of pharmaceutical cocaine: Cocaethylene and other impurities. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1994;83:1154-86.
- [10] Domic Z. Coca et cocaine. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Ed. Presses Universitaires de France, 1992 : 228 pages.
- [11] <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cocaine-derivatives/fr> page consultée le 01/05/2015.
- [12] Richard D. La coca et la cocaine. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Que sais-je, Ed. Presses Universitaires de France, 1994;20-45.
- [13] Z. Domic, D. Richard, JL. Senor, R. Ingold, M. Toussirt. La cocaine. *Revue Toxibase*, 1996;2:1-34.
- [14] <https://seismesesenamericalatina.files.wordpress.com/2012/03/feuilles-coca.jpg> page consultée le 10/03/2015.

- [15] [http://www.sq.gouv.qc.ca/parent-et-enseignants/la-surete-vous-conseille/drogues-parents-enseignants-sq-cocaine\\_grand.jpg](http://www.sq.gouv.qc.ca/parent-et-enseignants/la-surete-vous-conseille/drogues-parents-enseignants-sq-cocaine_grand.jpg) page consultée le 10/03/2015.
- [16] <http://www.infordrogues.be/index.php/produits/cocaine-a-crack?id=141> page consultée le 11/03/2015.
- [17] Tassin JP. Mécanismes d'action de la cocaïne sur le cerveau. [http://www.pistes.fr/swaps/58\\_229.htm](http://www.pistes.fr/swaps/58_229.htm) page consultée le 11/03/2015.
- [18] <http://acb.sagepub.com/content/48/6/531/F2.large.jpg> page consultée le 05/04/2015.
- [19] Bryon Adinoff MD. Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harvard Review Psychiatry*. 2004;12:305-20.
- [20] Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR Jr, Horan B, Kushner SA, Logan J, Volkow ND, Fowler JS, Gardner EL, Brodie JD. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998;30:119-29.
- [21] Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Science & Practice Perspectives* 2005;3:4-10.
- [22] Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997;386:827-30.
- [23] Thomas MJ, Kalivas PW, Shaham Y. Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *British Journal of Pharmacology* 2008;154:327-42.
- [24] Molina PE, Ahmed N, Ajmal M, Dewey S, Volkow N, Fowler J, Abumrad N. Co-administration of gamma-vinyl GABA and cocaine: preclinical assessment of safety. *Life Sciences* 1999;65:1175-82.
- [25] Ja-Hyun B. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits* 2013;7:152-65.
- [26] Karila L, Reynaud M. *Addiction à la cocaïne*. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 2009 : 129 pages.
- [27] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/c11-1.jpg> page consultée le 11/04/2010.
- [28] <http://a405.idata.over-blog.com/600x328/3/19/54/09/L3/S5/20-copie-1.jpg> page consultée le 11/04/2015.
- [29] BESSON J. Neurosciences de l'addiction. *Collège Romand de médecine de l'addiction* 2009;1:1-26.

- [30] [http://www.toxquebec.com/livre\\_drogues/f\\_les\\_effets\\_des.html](http://www.toxquebec.com/livre_drogues/f_les_effets_des.html) page consultée le 19/05/2015.
- [31] [http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales](http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales) page consultée le 23/05/2015.
- [32] Chevalley A.F. Neurobiologie des effets de la cocaïne. *Dépendances* 2002;18:14-17.
- [33] Thi Anh Thy. Thèse médicale. Une complication méconnue de la cocaïne: anémie ferriprive secondaire aux injections itératives de la drogue. Strasbourg, 2011;1-16.
- [34] Balland B., Lüscher C. Addiction: from learning to compulsion. *Psychiatric Science Humane Neuroscience* 2009;7:35-42.
- [35] Cameron DL., William JT. Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *Neuroscience* 1994;14:6763-67.
- [36] Carlezon WA., Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain : a trigger for sensitization to drugs of abuse. *Trends in Neurosciences* 2002;25:610-15.
- [37] Amy CB., Marina EW. Behavioral Sensitization to Cocaine Is Associated with Increased AMPA Receptor Surface Expression in the Nucleus Accumbens. *The Journal of Neuroscience* 2005;25:9144-51.
- [38] Angel P.,Richard D.,Valleur M.,Chagnard E. Toxicomanie. 3ème éd. Paris, Ed. Elsevier/Masson, coll. « abrégés ». 2005, 336 pages.
- [39] Valleur M., Matysiak JC. Les addictions- Dépendances, toxicomanies : repenser la souffrance psychique. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Ed. Armand Colin. 2002, 272 pages.
- [40] <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application> page consultée le 25/05/2015.
- [41] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_951095/fr/prise\\_en\\_charge\\_cocaine.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_951095/fr/prise_en_charge_cocaine.pdf) page consultée le 25/05/2015.
- [42] OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues et dépendances, données essentielles. Paris, La découverte, 2005.
- [43] OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Enquête ESCAPAD 2005.
- [44] OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Rapport 2007.
- [45] OFDT. Rapport 2010 -Drogues et usage de drogues en France. Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009.

- [46] Karila L., Reynaud M. *Addiction à la cocaïne*. 1<sup>er</sup> éd. Paris, Ed. Médecine-Sciences Flammarion. 2009, 129 pages.
- [47] Grant JE., Oslang BL., Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General psychiatry* 2009;66:756-63.
- [48] Larow SD., Mardikian P., Malcolm R. et al. Safety and tolerability of N- acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *The American Journal of Addiction* 2006;15:105-10.
- [49] Lacoste J., Charles-Nicolas A. Current therapeutic approach of cocaine addiction. *Le Courrier des addictions* 2006;2:67-9.
- [50] Mardikian PN., Larow SD., Hedden S., et al. An open-label trial of N- acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence : a pilot study. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry* 2007;31:389-94.
- [51] Carrol KM., Fenton LR., Ball SA., et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients : a randomized placebo-controlled trial. *Archives of General psychiatry* 2004;61:264-72.
- [52] George TP., Chawarski MC., Pakes J., et al. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine maintained subjects : a preliminary trial. *Biological Psychiatry* 2000;47:1080-86.
- [53] Berger SP., Hall S., Mickalian JD., et al. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *The Lancet* 1996 :504-8.
- [54] Vorspan F., Bellais L., Kleuzer L., Lepine J. An Open-Label Study of aripiprazole in non schizophrenic crack dependent patients. *Journal of Clinical Psycho-pharmacology* 2008;28:570-2.
- [55] Mooney ME., Sschmitz JM., Moeller FG., Grabowski J. Safety, tolerability and efficacy of levodopa-carbidopa treatment for cocaine dependence : two doubleblind, randomized, clinical trials. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;88:214-23.
- [56] Poling J., Oliveto A., Petry N., et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Archives of General psychiatry* 2006;63:219-28.
- [57] Levin FR., Evans SM., Brooks DJ., Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD : double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;87:20-9.

- [58] Grabowski J., Rhoades H., Stotts A., et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two doubleblind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:969-81.
- [59] Shaeker J., Wodak A., Van Beek I., et al. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction* 2003;98:1137-41.
- [60] Agabio R., Colombo G. GABA<sub>B</sub> receptor as therapeutic target for drug addiction: from baclofen to positive allosteric modulators. *Psychiatria Polska* 2015;49:215-23.
- [61] <http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/gd-gabapentin-non-annotated-pm-172425-F.pdf> page consultée le 11/06/2015.
- [62] <http://www.nature.com/nrd/journal/v4/n6/images/nrd1756-f1.jpg> page consultée le 11/06/2015.
- [63] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223941.htm> page consultée le 15/06/2015.
- [64] Thomas E., Charles B. *Neurobiology of Psychiatric Disorders: Handbook of Clinical Neurology*. 3<sup>ème</sup> éd. London, Ed. Elsevier. 2012, 762 pages.
- [65] Bisaga A., Aharonovich E., Garawi F., Levin FR., Rubin E., Raby WN., Nunes EV. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2006;81 :267-74.
- [66] González G., Desai R., Sofuoglu M., et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine-dependent methadone-treated patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;87:1-9.
- [67] Dictionnaire le VIDAL 2014, 90<sup>ème</sup> éd. Paris, édition du Vidal 2014 : P-1038.
- [68] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tiagabine#/media/File:Tiagabin> page consultée le 03/07/2015.
- [69] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212799.htm> page consultée le 04/07/2015.
- [70] [http://www.centresantipoison.net/lyon/Vigitox47/Vigitox\\_N47\\_Fiche\\_Technique.pdf](http://www.centresantipoison.net/lyon/Vigitox47/Vigitox_N47_Fiche_Technique.pdf) page consultée le 04/07/2015.
- [71] Gonzalez G., Sevarino K., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K., George TP., Kosten TR., Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003;98:1625-32.

[72] Winhusen T., Somoza E., Ciraulo DA., Harrer JM., Goldsmith RJ., Grabowski J., Coleman FS., Mindrum G., Kahn R., Osman S., Mezinskis J., Li SH., Lewis D., Horn P., Montgomery MA., Elkashef A. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;91:141-48.

[73] Gonza'lez G., Desai R., Sofuoglu M., et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine-dependent methadone-treated patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;87:1-9.

[74] <http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/non-annotated-pm-e-control-162759.pdf> page consultée le 10/07/2015.

[75] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192836.htm> page consultée le 10/07/2015.

[76] Kanpman KM., Pettinati H., Lynch KG., Dackis C., Sparkman T., Weigle C. and al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;75:233-40.

[77] Mariani JJ., Pavlicova M., bisaga A., Nunes EV., Brooks DJ., Levin Fr. Extended-release mixed amphetamine salts and topiramate for cocaine dependence : a randomized controlled trial. *Biological psychiatry* 2012;72:950-6.

[78] Johnson BA., Ait-Daoud N., Wang XQ., Penberthy JK., Javor MA., Seneviratne C. and al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction : a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1338-46.

[79] Mascha N., Peter B., Wimvan DB., Vincent H. Treatment of crack-cocaine dependence with topiramate: A randomized controlled feasibility trial in The Netherlands. *Drug and Alcohol Dependence* 2014;138 :177-84.

[80] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Avril\\_2014](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014) page consultée le 15/07/2015.

[81] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_valpro%C3%AFque#/media/File:Valproic-acid-2D-skeletal.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_valpro%C3%AFque#/media/File:Valproic-acid-2D-skeletal.png) page consultée le 15/07/2015.

[82] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Avril\\_2014/Dosage\\_acide\\_valproique\\_libre.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Dosage_acide_valproique_libre.pdf) page consultée le 16/07/2015.

[83] [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=52](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52) page consultée le 19/07/2015.

[84] Myrick H., Scott H., T.Brady K., M. Robert., Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *Journal of Psychoactive drugs* 2001;33:283-90.

- [85] Malcolm SR., Thakkar V. Valproate treatment and cocaine cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;102:144-50.
- [86] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/sabril\\_21-09\\_2011\\_avis\\_10035.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/sabril_21-09_2011_avis_10035.pdf) page consultée le 20/07/2015.
- [87] <https://commons.wikimedia.org/wiki/file:Vigabtrin> page consultée le 22/07/2015.
- [88] [http://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Sabril\\_PM\\_CA\\_FR.pdf](http://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Sabril_PM_CA_FR.pdf) page consultée le 29/07/2015.
- [89] Brodie JD., Case BG., Figueroa E., Dewey SL., Robinson JA., Wanderling JA., Laska EM. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vigabatrin for the treatment of cocaine dependence in Mexican parolees. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:1269-77.
- [90] Eugene C., Somoza., Douglas W., Charles WG. et al. Multisite, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Vigabatrin for Treating Cocaine Dependence. *JAMA Psychiatry* 2013;70:630-37.
- [91] Petroff OA., Rothman DL., Behar KL., Mattson RH. Human brain GABA levels rise after initiation of vigabatrin therapy but fail to rise further with increasing dose. *Neurology* 1996;46:1459-63.

## Résumé

L'addiction à la cocaïne est un trouble d'apparition progressive lors d'utilisation de chlorhydrate de cocaïne mais très rapide avec le crack. Cette pathologie peut entraîner de nombreuses conséquences sur le plan psychiatrique, psychologique, cognitif et social. Le traitement de cette dépendance, comme pour toutes les autres, a deux grands axes : médicamenteux et psychothérapeutique.

Alors qu'il existe de nombreux traitements médicamenteux reconnus et utilisés depuis plusieurs années pour la dépendance à l'alcool, au tabac ou aux opiacés, aucun traitement pour l'addiction à la cocaïne n'a reçu d'AMM malgré plus de 15 ans d'essais cliniques, principalement américains, à base d'antidépresseurs, d'agents agissant directement sur la dopamine et d'antiépileptiques. Dans l'idéal, les médicaments présentant le plus grand intérêt seraient ceux capables de supprimer les phénomènes neurobiologiques provoqués par la consommation, régulière, excessive et prolongée de cocaïne, comme l'euphorie, la dysrégulation du plaisir, le sevrage et le « *craving* ».

Sur le plan psychothérapeutique, les thérapies comportementales telles que la thérapie cognitive, les entretiens motivationnels, le « *drug counseling* » et les thérapies psychodynamiques ont fait preuve de leur efficacité. De nombreux médicaments du fait de leur mode d'action et de l'avancée de la compréhension des mécanismes d'action de la cocaïne, ont été testés ou sont en cours d'études. Parmi ceux qui sortent du lot il y a : la dextro-amphétamine, le modafinil, la N-acétyl-cystéine, le baclofène, l'aripiprazole, le bupropion, le disulfiram, la L-dopa carbidopa et surtout les antiépileptiques.

Parmi les antiépileptiques testés il y a la gabapentine, le topiramate, la tiagabine, le valproate, et la vigabatrine. L'activité dopaminergique est modulée par un neuromédiateur inhibiteur : le GABA. C'est de cette activité que dépendent les effets de la cocaïne. Le système gabaergique constitue une cible thérapeutique de choix pour le traitement de la dépendance à la cocaïne. Les antiépileptiques augmentent les taux de GABA cérébraux, facilitent la neurotransmission GABAergique et inhibent l'activité glutamatergique des récepteurs AMPA / kainate.

Ainsi, de par leurs mécanismes d'actions, les antiépileptiques offrent une voie intéressante et prometteuse dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Mots clés : Cocaïne, dépendance, *craving*, traitements, antiépileptiques.

## Serment de Galien

~~~~

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

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

**D'**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.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**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 je manque à mes engagements.