

Prise en charge du Trouble de l'Usage de la Cocaïne

Une revue narrative

Dr. Felix Hever
Dr. Hendrik Kajosch

CHU Brugmann, Bruxelles 5.12.2022
(Version actualisée Avril 2023)

Cocaïne Epidémie sans Espoir ?

Conflits d'intérêts

- **Dr. Felix Hever :**
 - Aucun à déclarer
- **Dr. Hendrik Kajosch:**
 - Aucun à déclarer

Programme

1. Introduction

- Epidémiologie, Mécanismes, Effets, Comorbidités

2. Prise en charge initiale

- Sevrage, Trajet de soins

3. Approches psychosociales

- Comparaison des méthodes

4. Approches pharmacologiques

- Médicaments, Autres

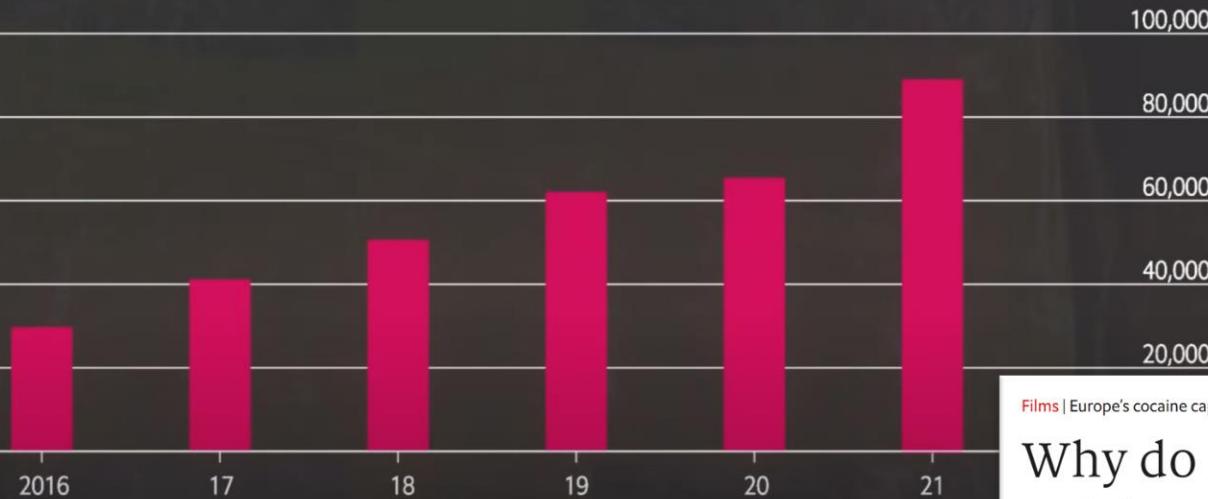
5. Conclusion



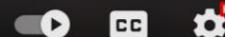
1. Introduction

Port of Antwerp, cocaine seizures, kg

Source: FOD Financiën



▶ ▶ | 1:53 / 14:44 • How much cocaine gets seized? >



i

L La cocaïne s'est infiltrée à tous les étages de la société

Il n'existe forcément pas de chiffres officiels de consommation de cette drogue illégale. Mais tous les indicateurs convergent : elle augmente de façon significative. Surtout sous forme de crack.



Annick Hovine | Journaliste



Publié le 29-10-2022 à 07h03



Films | Europe's cocaine capital

Why do cocaine traffickers like Belgium?

The port of Antwerp has become an important distribution hub



Europa Press via Getty Images

Nov 3rd 2022



Why Belgium is now the cocaine capital of Europe



The Economist

2.76M subscribers

Subscribe

Like 10K



Share

Nov 3rd 2022



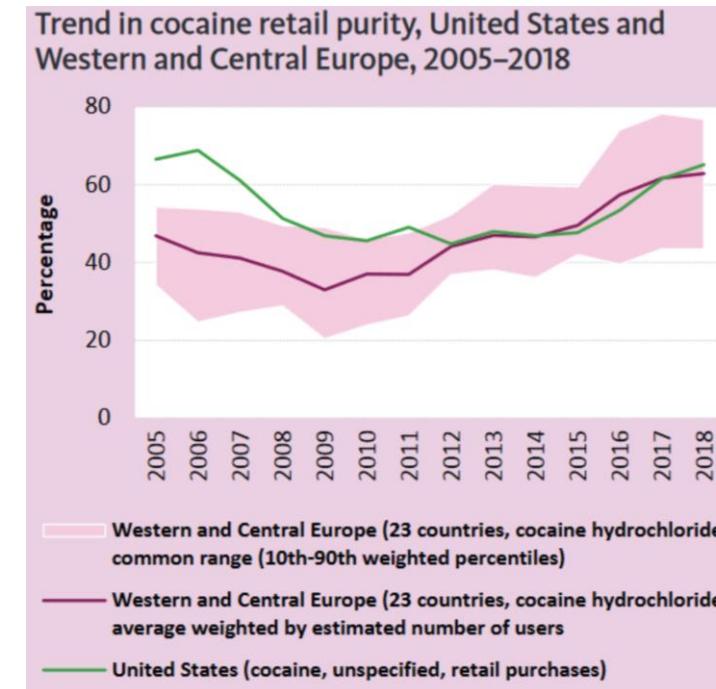
Une épidémie en Europe?

- Accessibilité croissante (World Drug Report 2021)

- Prix constants
- ↑ Pureté
- Quantité x2 (2015-2019)
- Aussi pour autres drogues (EDR 2021)

- ↑ Usage

«Démocratisation»



Quantity of drugs seized in the European Union, indexed trends 2009-19

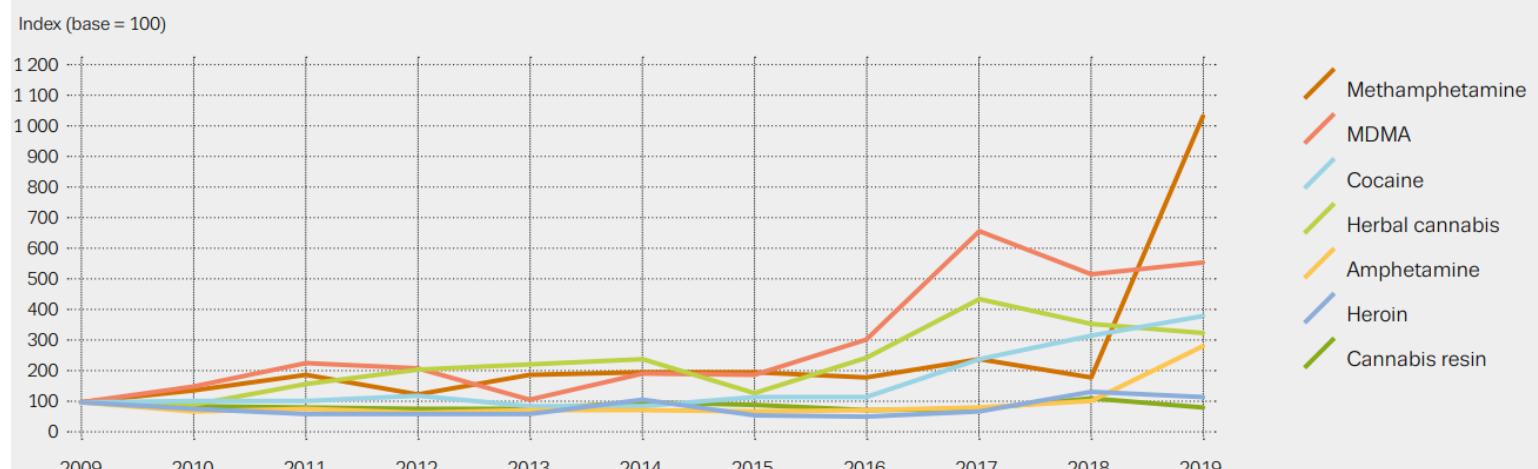
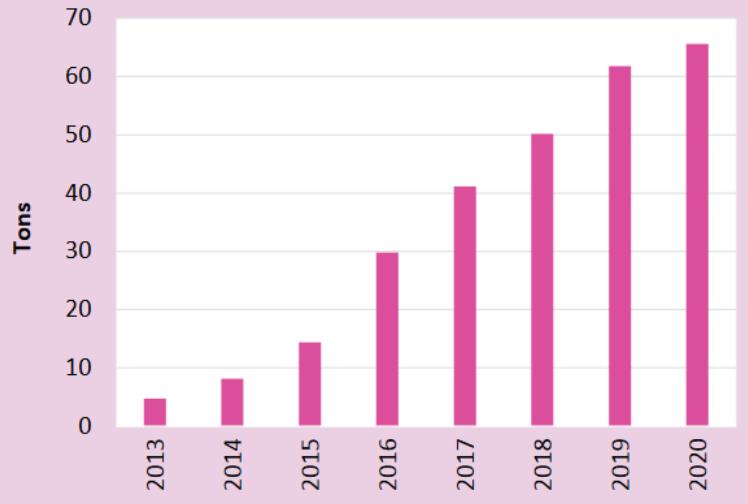


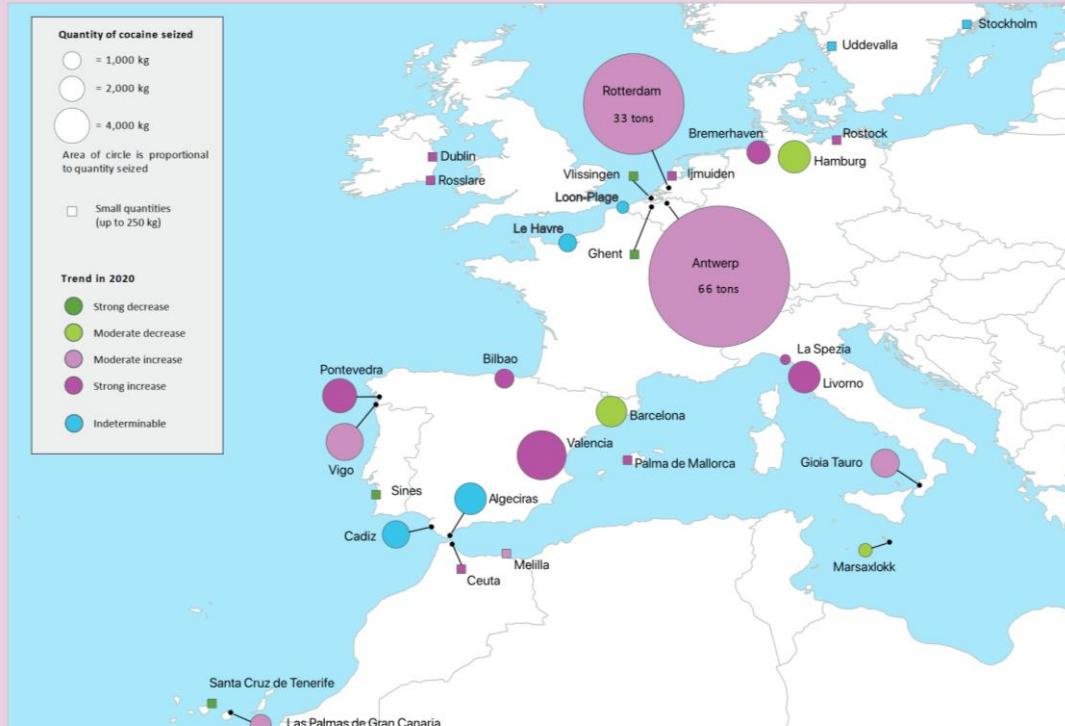
FIG. 5 Global quantity of cocaine seized, 2019

Belgique: Importateur majeur

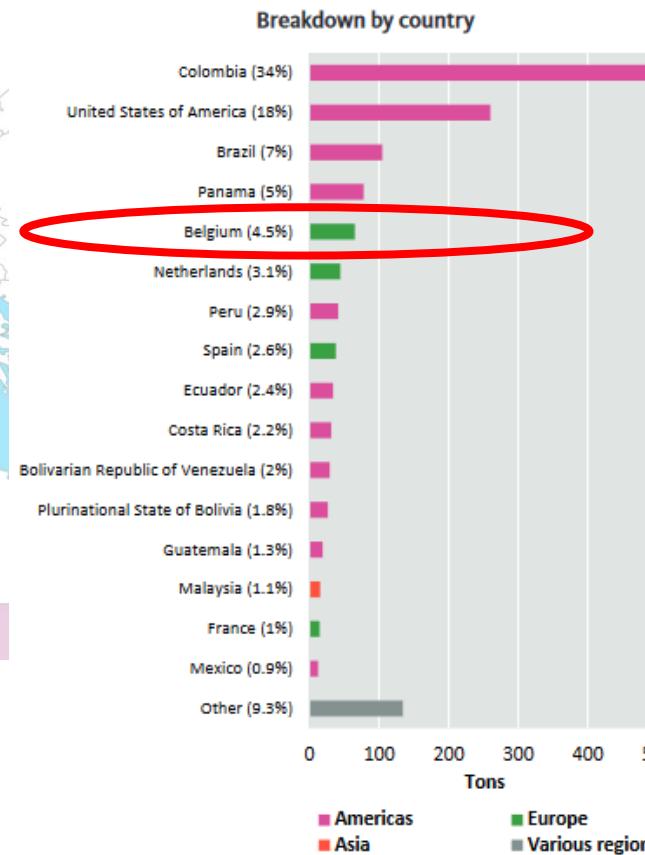
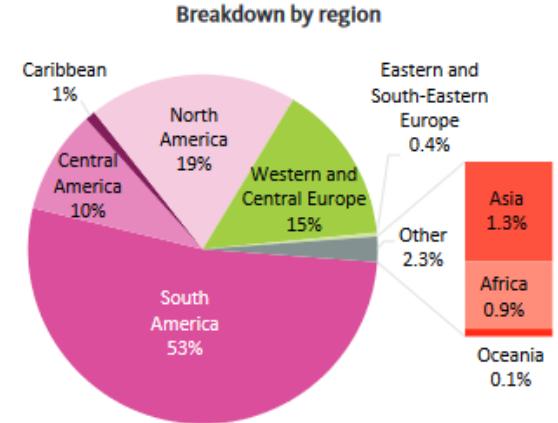
Quantity of cocaine seized at the Port of Antwerp, Belgium, 2013–2020



Quantities of cocaine seized in seaports by customs authorities, Western and Central Europe, 2020, and trend in comparison with 2019

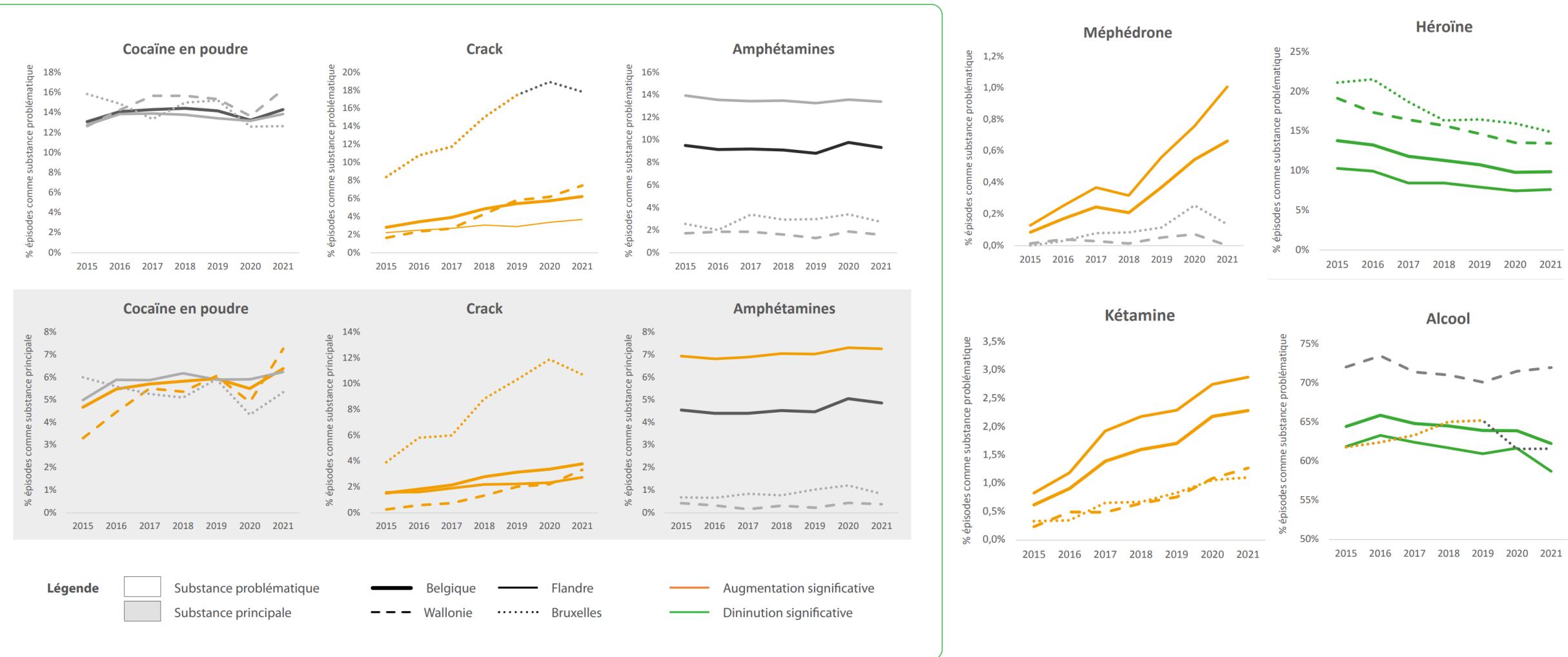


Source: WCO, Regional Intelligence Liaison Office for Western Europe, Customs Enforcement Network database (from UNODC and Europol, *Cocaine Insights 1: The Illicit Trade of Cocaine from Latin America to Europe – from Oligopolies to Free-for-all?* (forthcoming)).



Episodes de traitement en Belgique (TDI)

FIGURE 4b. Proportion des épisodes de traitement rapportant la cocaïne, le crack et les amphétamines comme problématique ou principale, par région, 2015-2021



Consommations à Bruxelles

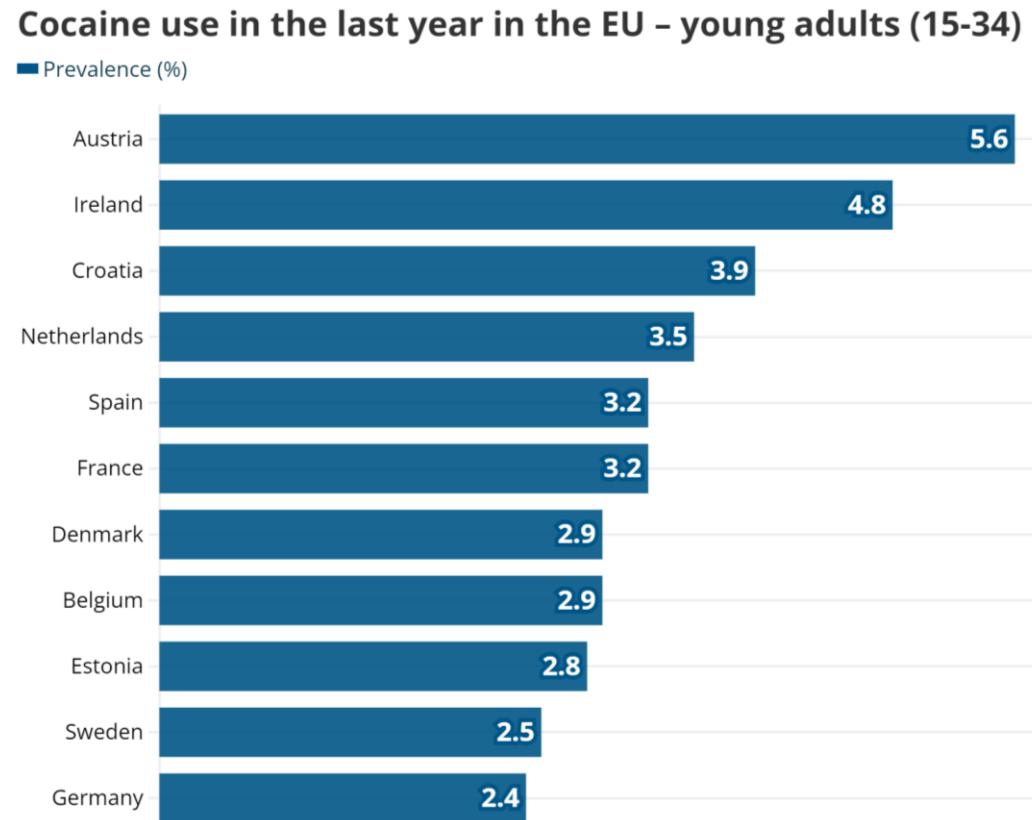
- Métabolites de cocaïne dans l'eau

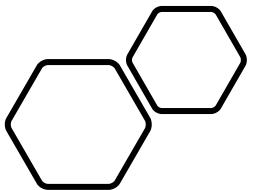
➤ Bruxelles = N°4 en Europe (Anvers = N°1)



Consommation en Belgique

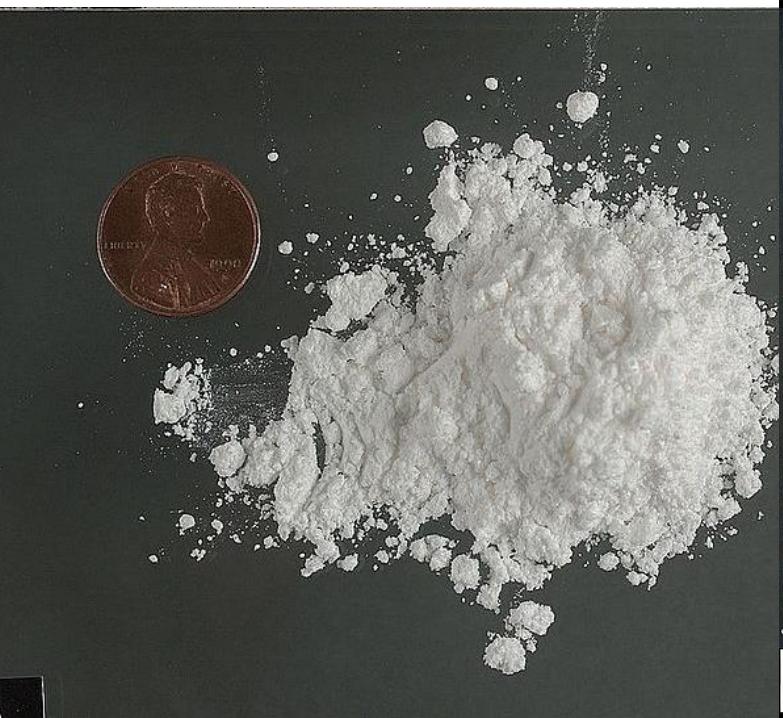
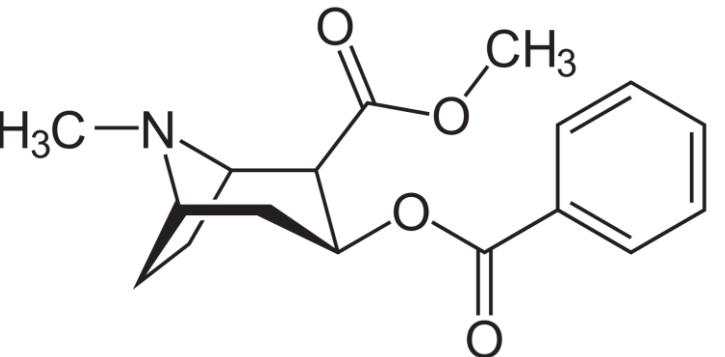
- ↑ x2 Patients dans 10 ans
(European Drug Report 2021, TDI)
 - ↑x3 Prévalence annuelle: 0,5% à 1,5% de 2013-2018 (ScienSano)
 - Jeunes Adultes: Prévalence annuelle de 2.9 % chez 15-34 ans (EDR 2021)
- Augmentation importante





Les bases

- **Cocaïne: Alcaloïde de la plante de coca**
 - Thé de coca
- **Poudre: Sel de cocaine (Hydrochloride)**
 - Intra-nasal (IN)
 - I.V.
- **Crack: Base de cocaine (+ HCO₃ ou NH₄)**
 - Fumé



Cocaine users entering treatment

Characteristics



Mean age at first use **23**

Mean age at first treatment entry **35**

27 000

First-time entrants **47 %**



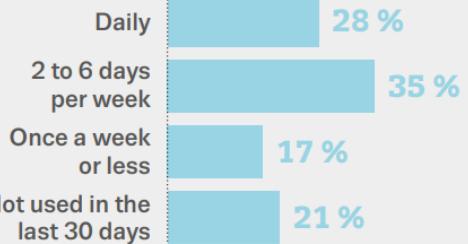
25 000

Previously treated entrants **45 %**

5000 Unknown status **8 %**

Frequency of use in the last month

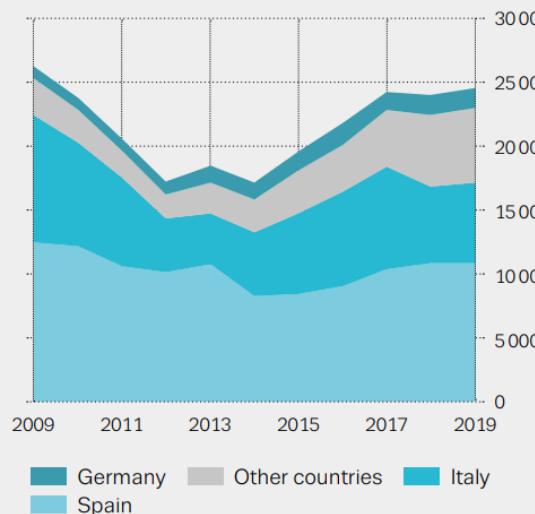
Mean use 3.9 days per week



Route of administration



Trends in first-time entrants



Apart from trends, data are for all treatment entrants with cocaine as primary drug. Trends in first-time entrants are based on 24 countries. Only countries with data for at least 8 of the 11 years are included in the trends graph. Missing values are interpolated from adjacent years. Due to changes in the flow of data at national level, data since 2014 for Italy are not comparable with earlier years.

Seizures



Number

EU

98 000

Quantity

EU

213

Tonnes

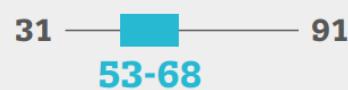
EU + 2

215

Price (EUR/g)

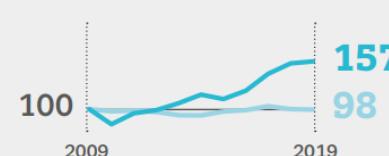


Purity (%)



Indexed trends

Price and purity



Effets

- Mécanismes d'action:

- Blocage Canaux Na^+

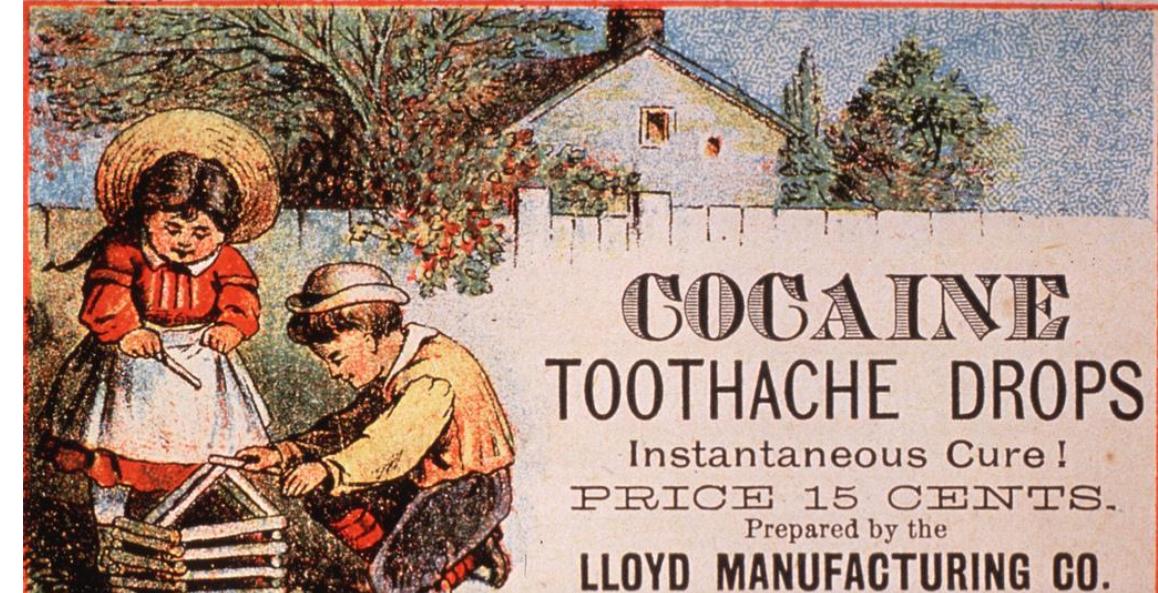
- Anesthésie locale (+ Antiarythmique IC)

- Blocage de transporteurs monoaminergiques: DAT, SERT, NET
 - Augmentation des niveaux de Dopamine, Sérotonine et Noradrénaline
 - Signal de récompense dans le Nucleus Accumbens

- Activation orthosympathique d'adréno-récepteurs α + β_1

- Vasoconstriction + Activation thrombocytaire

- Effets complexes sur récepteurs 5-HT, M_{1+2} , NMDA, σ_1



Effets

(IV) “I put down the needle, and then I closed my eyes and tilted my head backwards, enjoying the rush of **intense pleasure I felt throughout my entire body. It felt better than any orgasm I had ever experienced.** My tongue became numb, and I could taste cocaine in my mouth, even though there was none there. My heart was beating a million miles an hour. **My mind was racing,** going from one random thought to another thought. **Physically, however, I felt very relaxed.**”

Effets désirables	Effets physiologiques	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation • Parfois Relaxation • Euphorie • Confiance en soi, désinhibition • Débit de parole ↑ • Libido ↑ • ‘Flash’ (fumé, IV) • Anxiolyse • Stimulation cognitive 	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie locale • Tachycardie, hypertension • Vasoconstriction • Appétit ↓ • Xérostomie • Mydriase (modérée) • Bruxisme • Tremblements 	<ul style="list-style-type: none"> • Envie de reprendre • Ecoulement retro-nasal et irritation (sniffé) • Sensation de rétrécissement de la gorge (sniffé) • Insomnie • Anxiété • Irritabilité, labilité émotionnelle

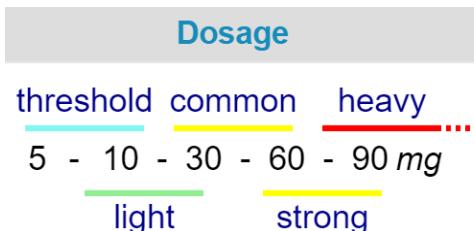
OD:

- Tachyarythmie, crise hypertensive
- Rhabdomyolyse
- Hyperthermie
- Infarctus du myocarde, AVC
- Crise épileptique

OD:

- Panique
- Paranoïa, délires
- Hallucinations
- Agitation, agressivité
- Manie, psychose

Effets



	IN (Sniffé)	Fumé	IV	P.O.
Biodisponibilité	94%	70% variable (pyrolyse, condensation)	100%	30%
Début des effets (+/-)	10-15 min	10 secondes	10 secondes	45-60 min
Durée des effets (+/-)	15-30 min	3-5 min	3-5 min	
Effets physiologiques	+	++	++	
Plaisir 'Liking'	+(+)	+++	+	
Effets	+ (+)	+++	++	
Temps de demi-vie	1-1,5 h	1-1,5 h	1-1,5 h	1-1,5 h
Potentiel addictif	++	+++	++	

Cone, E. J. (1995). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cocaine. *Journal of Analytical Toxicology*, 19(6), 459–478. <https://doi.org/10.1093/jat/19.6.459>

Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (1991). Smoked and intravenous cocaine in humans: Acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257(1), 247–261.

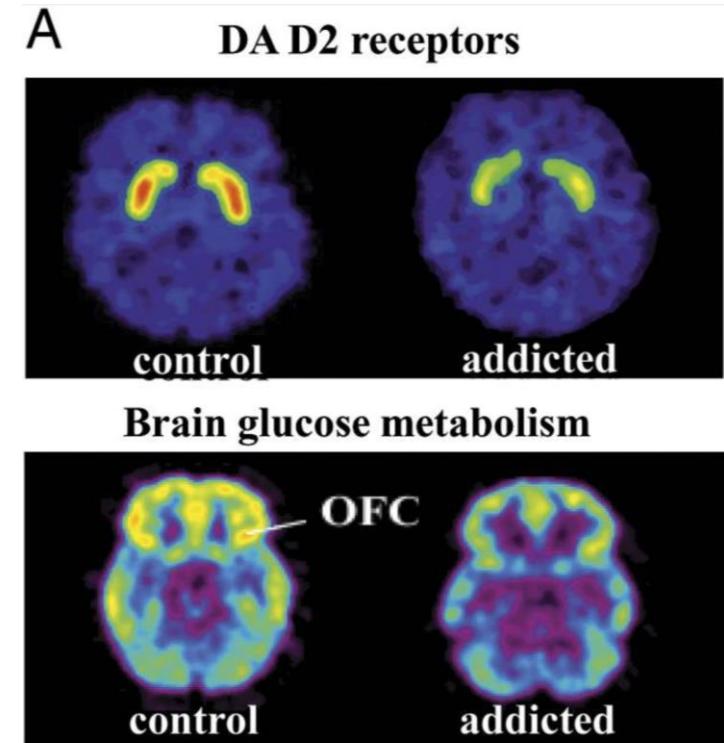
Coe, M. A., Jufer Phipps, R. A., Cone, E. J., & Walsh, S. L. (2018). Bioavailability and Pharmacokinetics of Oral Cocaine in Humans. *Journal of Analytical Toxicology*, 42(5), 285–292. <https://doi.org/10.1093/jat/bky007>

<https://psychonautwiki.org/wiki/Cocaine>

https://erowid.org/chemicals/cocaine/cocaine_effects.shtml

Consommation chronique

- ↓ Activation D+Glu: VTA → mPFC → NAc
→ Cocaine-seeking¹
 - ↓ Disponibilité de récepteurs D2 et libération DA³
→ Anhédonie, aboulie
 - ↓ Métabolisme OFC, ACC, DLPFC³
→ Inhibition ↓
 - Dysrégulation du système glutamatergique¹
 - ↑ ΔFosB dans NAc²
→ Drug seeking ↑ + Effet ↑



1) Schmidt, H. D., & Pierce, R. C. (2010). Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 35–75. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05144.x>

2) Nestler, E. J. (2005). The Neurobiology of Cocaine Addiction. *Science & Practice Perspectives*, 3(1), 4–10.

3) Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>

Trouble de l'usage de la cocaïne

- **DSM 5:** Au moins 2 sur 11 critères sur une période de 12 mois
- **20% des usagers deviennent dépendants¹**
- **Prévalence:** 0,5% aux USA
- **Patients hétérogènes:**
 - Weekend, festif
 - Hautement fonctionnels
 - Personnes sans abri
 - Polyconsommateurs
 - Automédication de comorbidités
 - ...

→ Trouble pour chacun?



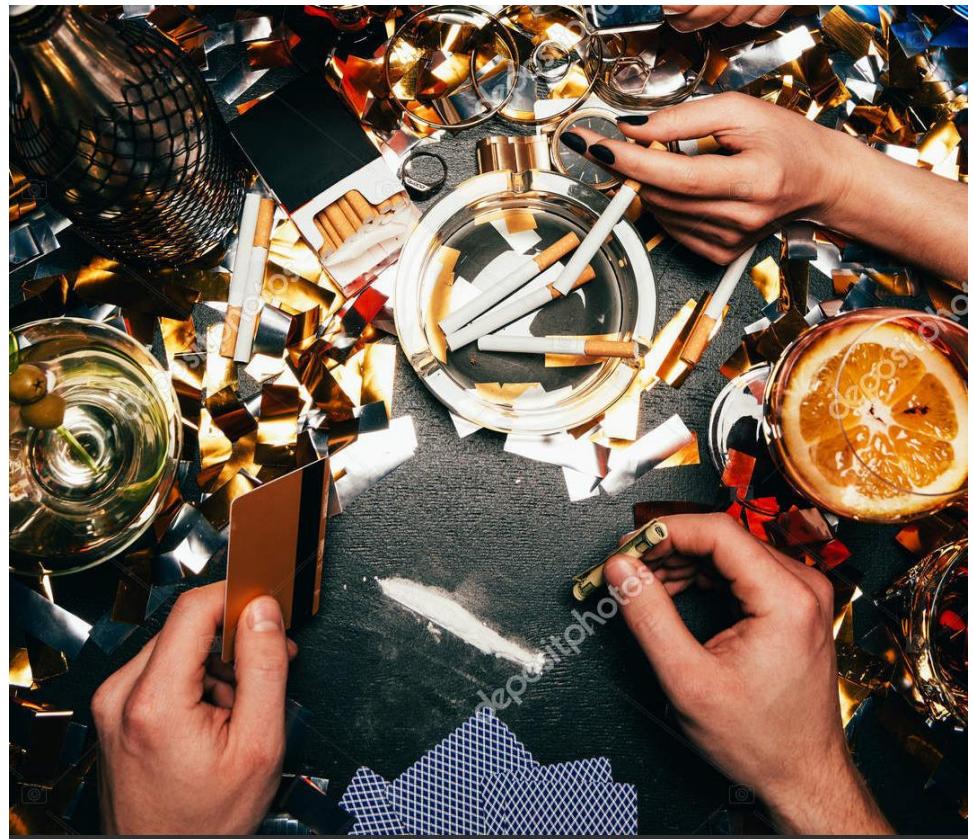
1) Lopez-Quintero, C., de los Cobos, J. P., Hasin, D. S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B. F., & Blanco, C. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 115(1–2), 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004>

2) Images sans Copyright: <https://unsplash.com/photos/CeVj8lPBJS> <https://unsplash.com/photos/4OFU9yxUvLc> https://unsplash.com/photos/_qADvinJi20 <https://unsplash.com/photos/B9Q3J6R1Scw> <https://unsplash.com/photos/AweUC9wTnbs>

Polyconsommation: Cocaïne +

- Les plus fréquents:
 - ✓ Alcool (dépendance 40% ¹)
 - ✓ Tabac
 - ✓ Benzodiazépines (9% ¹)
 - ✓ Cannabis (12% ¹)
 - ✓ Opioïdes (8% ¹)
 - ✓ Amphétamines (9% ¹)
 - ✓ Kétamine: 'CK: Calvin Klein'

→ Co-dépendance = Fréquente
→ Polyconsommation = La norme

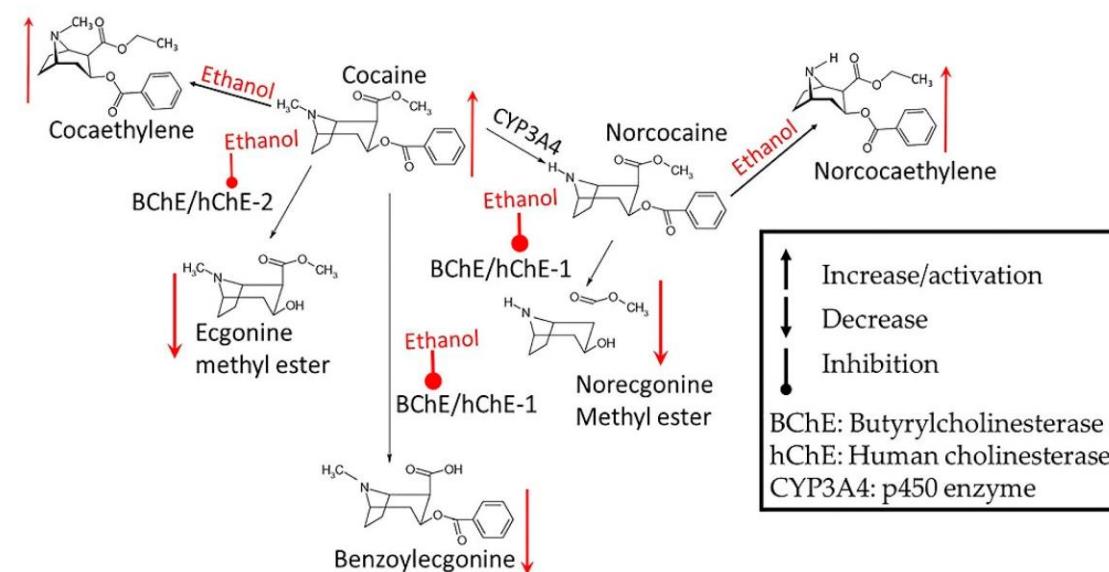


1) Falck, R. S., Wang, J., Siegal, H. A., & Carlson, R. G. (2004). The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: An exploratory study with practical implications. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(7), 503–507.
<https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000131913.94916.d5>

Polyconsommation: Cocaïne +

+Alcool

- Sédation et déficits cognitifs antagonisés par cocaïne ¹
- Effet synergique sur élévation de la FC ^{1,2}
- Elimination plus lente de la cocaïne ¹
- Cocaéthylène ^{1,2}
 - Produit métabolique du foie
 - Temps de demi-vie > cocaïne



→ Donc: Meilleur 'high' moins cher

Mais probablement plus de toxicité (cardiovasculaire)

1) Pennings, E. J. M., Leccese, A. P., & Wolff, F. A. de. (2002). Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction*, 97(7), 773–783. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00158.x>

2) Pergolizzi, J., Breve, F., Magnusson, P., LeQuang, J. A. K., & Varrassi, G. (2022). Cocaethylene: When Cocaine and Alcohol Are Taken Together. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22498>

3) Image: Singh, A. K. (2019). Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and γ -Hydroxybutyric Acid. *Biomedicines*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010016>

Complications médicales

Cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none">- HTA- Athérosclérose- Syndrome coronarien aigu, Infarctus cardiaque- Troubles ou rythme cardiaque- Dysfonction ventriculaire gauche (HVG)- Dissection aortique- Thromboeses artérielles et veineuses
Neurologiques	<ul style="list-style-type: none">- AVC (Brandt et al. 2020)- Abaissement du seuil épileptogène, crises d'épilepsie (Chan et al. 2019)- Déficits cognitifs
Infectieuses (Comportements à risque)	<ul style="list-style-type: none">- HIV, HCV, HBV, Syphilis- Abcès locaux, endocardites, pneumopathies, septicémies- Embolie septique
Pneumologiques (Crack)	<ul style="list-style-type: none">- Bronchospasme- œdème pulmonaire- Hémorragies- Crack-lung- Autres (Terra Filho et al. 2004): Barotrauma, granulomatose, bronchiolitis obliterans, pneumonite, fibrose, éosinophilie, HTAP, ...
ORL (Intranasal)	<ul style="list-style-type: none">- Lésions de la cloison nasale- Infections naso-sinusniennes liées aux lésions de la cloison nasale
Dermatologiques	<ul style="list-style-type: none">- Lésions pieds/mains chez des consommateur de crack- Abcès

Comorbidités psychiatriques

Catégorie	Trouble	Estimation de prévalence
Troubles de l'humeur	<i>Confondus</i>	34,5% ²
	Troubles dépressifs	18% ¹ – 44% ³ Prévalence à vie jusqu'à 60 % ³
	Trouble bipolaire	(25% d'abus de cocaïne à vie chez patients bipolaires ⁵)
Troubles psychotiques	<i>Confondus</i>	15,5% ²
	Trouble psychotique induit	6,9-11,5% ⁸
	Schizophrénie	2,6% ¹
TDAH	TDAH	9,9% ¹
Troubles de la personnalité	Antisocial	20% ² – 24% ¹ – 50% ⁶
	Borderline	21% ²
Troubles anxieux	<i>Confondus</i>	22,7% ²
	Trouble panique	3,8% ¹
	Phobies	9,9% ¹
	TAG	3,2% ¹
Autres	PTSD	12% ¹ – 43% ⁷
	TOC	Lien épidémiologique, mais usage Cannabis confondant ⁴

75% des patients avec dépendance à la cocaïne ont au moins une comorbidité ⁹

1) Falck, R. S., Wang, J., Siegal, H. A., & Carlson, R. G. (2004). The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: An exploratory study with practical implications. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(7), 503–507. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000131913.94916.ds>

2) Araos, P., Vergara-Moragues, E., Pedraz, M., Pavón, F. J., Campos Cloute, R., Calado, M., Ruiz, J. J., García-Marchena, N., Gornemann, I., Torrens, M., & Rodríguez de Fonseca, F. (2014). [Psychopathological comorbidity in cocaine users in outpatient treatment]. *Adicciones*, 26(1), 15–26.

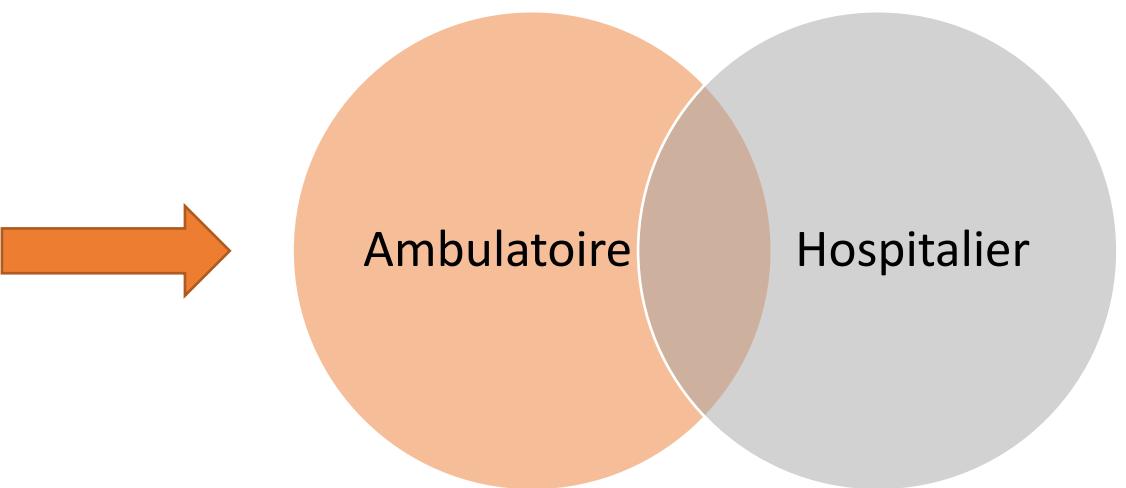
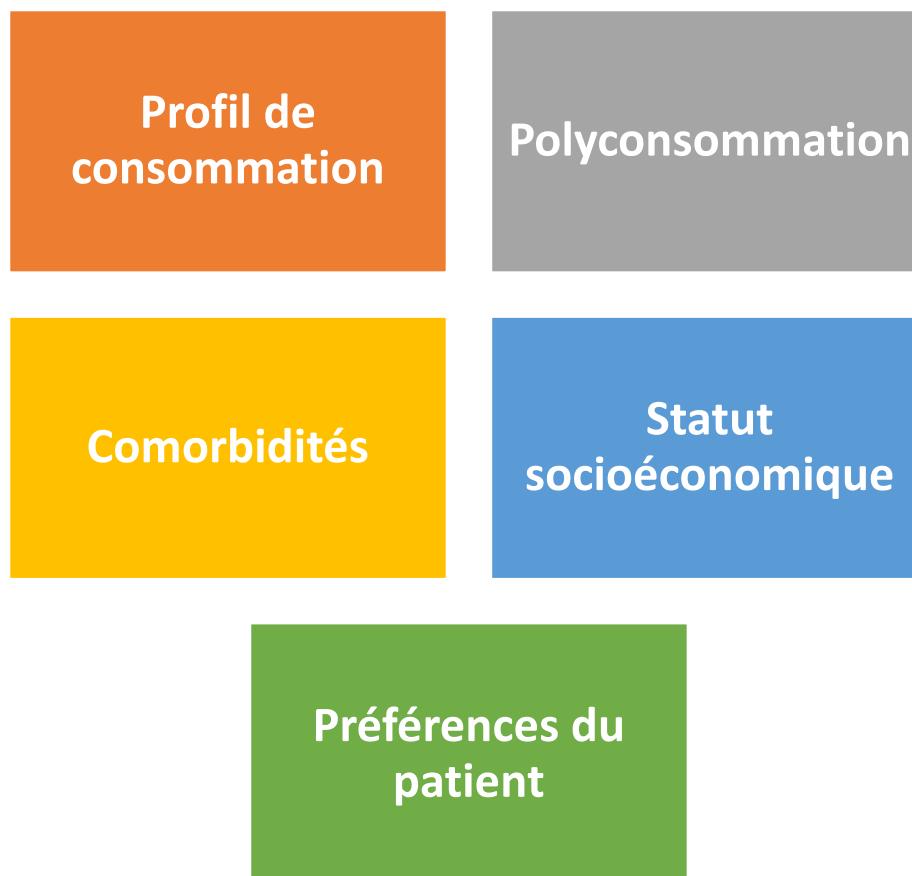
3) Rounsvaille, B. J. (2004). Treatment of Cocaine Dependence and Depression. *Biological Psychiatry*, 56(10), 803–809. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.05.009>

4) Crum, R. M., & Anthony, J. C. (1993). Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: A prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Drug and Alcohol Dependence*, 31(3), 281–295. [https://doi.org/10.1016/0376-8712\(93\)90031-3](https://doi.org/10.1016/0376-8712(93)90031-3)

2. Prise en charge initiale

Avant de commencer

→ Individualiser la thérapie:



Priorités

- 1) Traiter intoxication, agitation**
- 2) Traiter complications somatiques**
- 3) Traiter comorbidités psychiatriques décompensées**

Puis:

- Evaluation approfondie
- Sevrage (hospitalier ou ambulatoire) et abstinence/rémission
- Traiter comorbidités psychiatriques

Examens complémentaires

Recommandés en théorie	Faits en pratique
<ul style="list-style-type: none">• ECG• Biologie usuelle + CDT (si alcool associé dans ce dernier cas)• Sérologies• Toxicologie urinaire• Echographie cardiaque• Epreuve d'effort• CT du massif facial + Avis ORL si voie intranasale• Rx Thorax ou CT si voie inhalée• Echographie abdominale• Bilan neurocognitif• IRMc si anomalies neurologiques ou cognitives importantes	<ul style="list-style-type: none">• ECG• Biologie usuelle• Sérologies• Toxicologie urinaire• Toxicologie sanguine (benzodiazépines)• EEG (+ Profil de potentiels évoqués cognitifs) <p>→ Autres en fonction de la présentation clinique</p>

Toxicologie

- **Immunoassay:** Couramment utilisé pour urines

- Semi-quantitatif
- Cocaïne: Benzoylecgonine (métabolite)
 - Cut-off: 300 ng/mL
 - **PAS DE FAUX-POSITIFS¹**
 - Mais 50% de Faux-négatifs ...

Cocaine metabolites

20 mg IV cocaine

< 1.5 d

Chronic use

2–3 d (up to 7 d at high doses)

- **Chromatographie + spectrographie de masse**

- Méthode quantitative précise, sensible
- Plus chère

Syndrome de sevrage

- **Début:** 6-96h après usage régulier ¹
 - **Peak:** 2-4 jours ² **Durée:** Plusieurs semaines
 - Souvent ‘crash’ au début: fatigue, somnolence, dysphorie

Symptômes	Signes ¹
<ul style="list-style-type: none">• Dysphorie, dépression• Anxiété, paranoïa• Anhédonie, lassitude• Appétit ↑• Troubles du sommeil, rêves intenses• Idéation suicidaire• Craving	<ul style="list-style-type: none">• Conjonctives injectées• Larmoiements• Hyperphagie• Irritabilité• Agitation/Ralentissement psychomoteur• Violence

- **Mécanisme:** Dysrégulation du système dopaminergique et orthosympathique
 - **≠ Sevrage ‘physique’**, donc pas dangereux d'un point de vue somatique

¹) Pasic, J. (2018). Cocaine Withdrawal. In K. D. Nordstrom & M. P. Wilson (Eds.), *Quick Guide to Psychiatric Emergencies: Tools for Behavioral and Toxicological Situations* (pp. 233–236). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58260-3_43

2) Lago, J. A., & Kosten, T. R. (1994). Stimulant withdrawal. *Addiction*, 89(11), 1477–1481. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03746.x>

Syndrome de sevrage: Prise en charge

Pas de guidelines, mais en pratique:

1. Stratégies non médicamenteuses:

- Ecoute active
- Activité physique
- Autres stratégies de coping (Distraction, méditation, ...)

2. Médication symptomatique

- Insomnie → Somnifères (Trazodone, Prothipendyl, ...)
- Anxiété → Antipsychotiques (Amisulpride, Quetiapine, ...)
- Craving → Antipsychotiques, Acétylcystéine
- Sevrage sévère → Propranolol (titration jusqu'à 100 mg/j) (Kampman et al. 2001)
- Benzodiazépines: seulement dans cas sévères et sans trouble de l'usage

Prédicteurs

Négatifs:

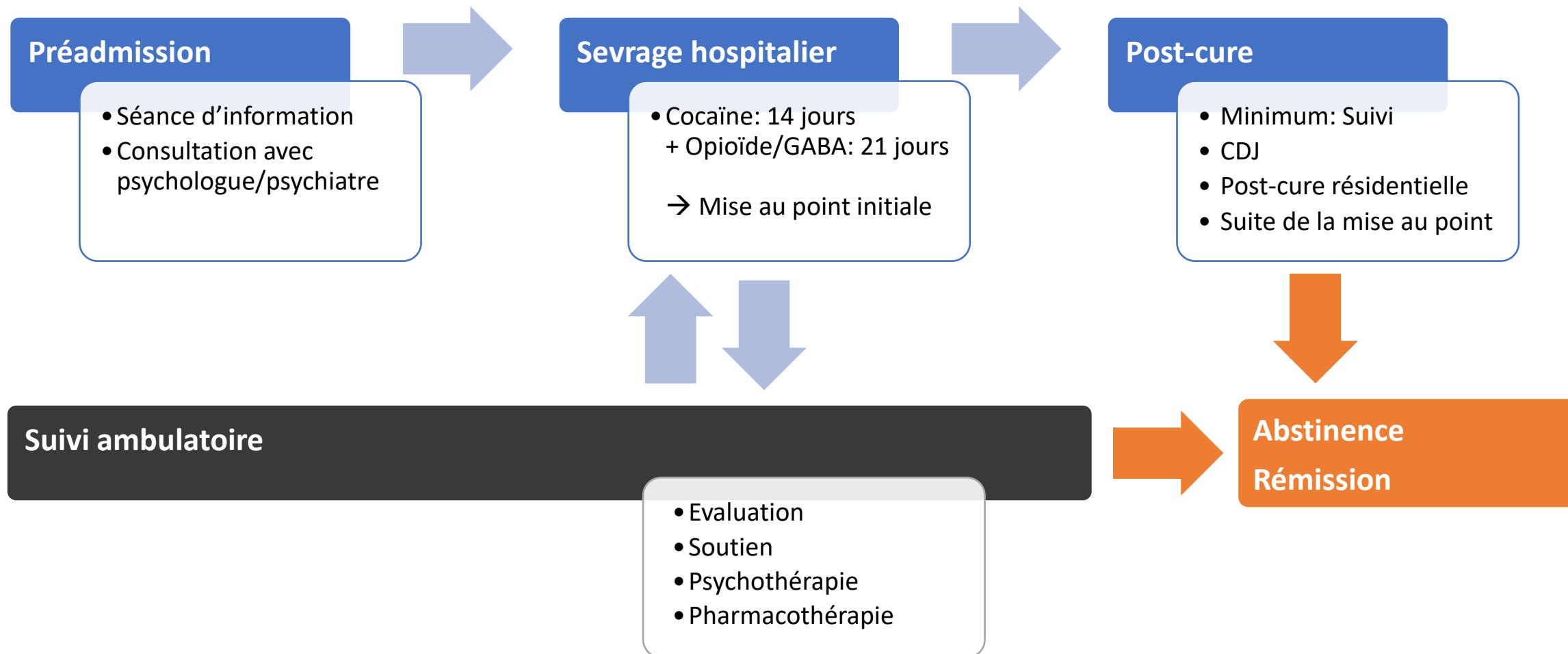
- Syndrome de sevrage sévère
- Craving important
- Fréquence et durée de l'usage importants
- Alcoolisme, tabagisme
- Traits de personnalité
 - Impulsivité, «*Novelty seeking*», Haute réactivité au stress
- Consommation de Crack¹
- Génétique (Hérétabilité 0,65-0,79)³

1) Kiluk, B. D., Babuscia, T. A., Nich, C., & Carroll, K. M. (2013). Smokers versus snorters: Do treatment outcomes differ according to route of cocaine administration? *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 490–498. <https://doi.org/10.1037/a0034173>

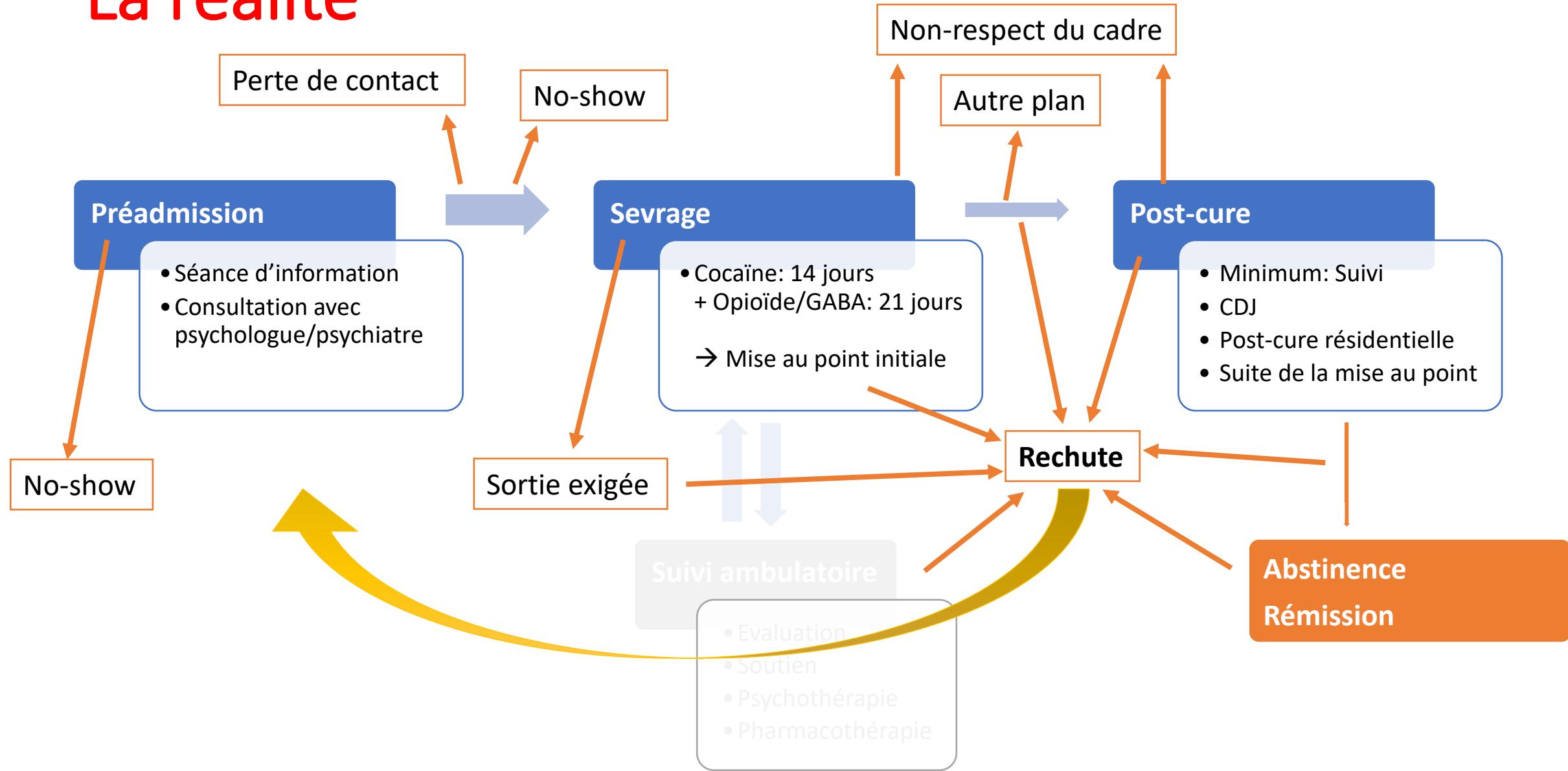
2) Poling, J., Kosten, T. R., & Sofuoğlu, M. (2007). Treatment Outcome Predictors for Cocaine Dependence. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33(2), 191–206. <https://doi.org/10.1080/00952990701199416>

3) Fernández-Castillo, N., Cabana-Domínguez, J., Corominas, R., & Cormand, B. (2022). Molecular genetics of cocaine use disorders in humans. *Molecular Psychiatry*, 27(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01256-1>

Trajet de soins idéal



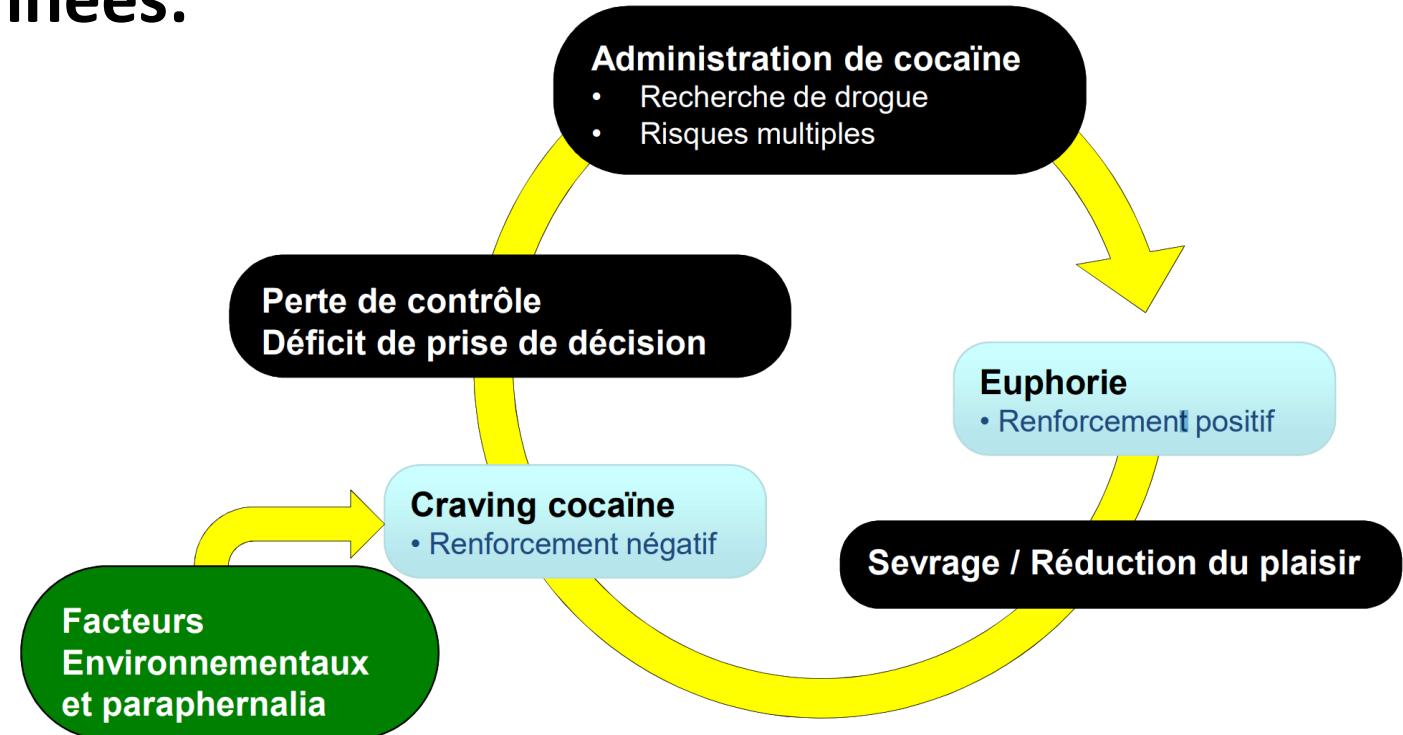
La réalité



Rechutes

Rechute possible après des années:

- Facteurs de stress
- Stimuli liés à cocaïne
 - Endroits
 - Personnes
 - Paraphernalia
- Substance même



Cocaïne – Pire que les autres?

Impressions

«*Pas de substitution*»

«*Pas de médicament*»

«*Personnalités difficiles*»

«*Ambivalence*»

«*Craving ingérable*»

→ «*On se sent démunis*»

- **Autre avis :** «*Consommateurs de cocaïne ont plus de ressources et ne correspondent pas au modèle sevrage-postcure*»

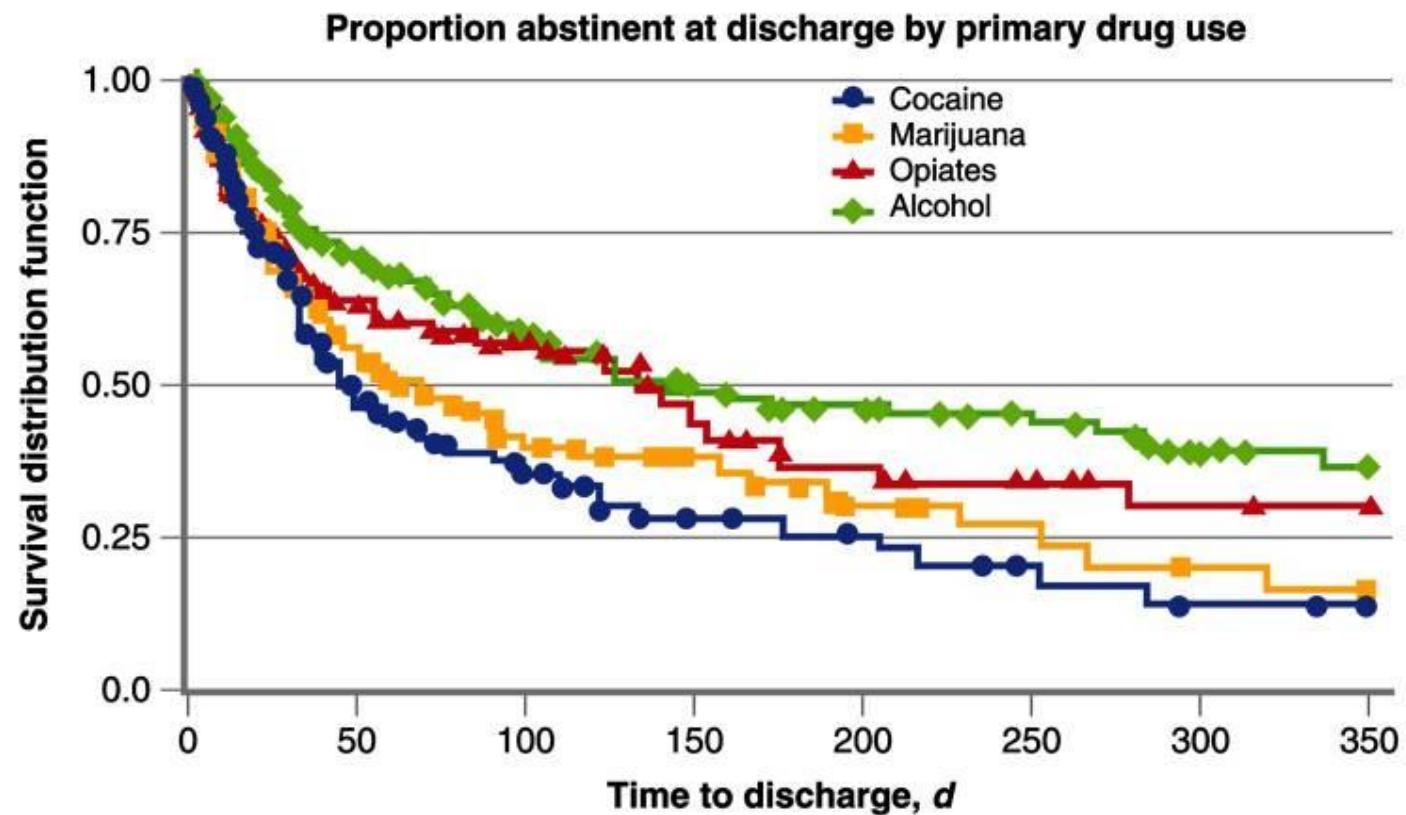
Cocaïne – Pire que les autres?

Données

- Etude comparative à Yale 2011 (n=878)

Taux de rechute après 1 an (+/-)

- Cocaïne 80 %
- Opiacés 70%
- Alcool 60 %



Challenges

- Trouble hétérogène + Comorbidités
- Seulement 19 % des CUD (Cocaine Use Disorder) en thérapie ¹
- Pas de médication avec approbation FDA/EMA
- Interventions psychosociales:
 - Chères
 - Haut dropout: 15-60 % ²

→ Nihilisme dans la prise en charge du CUD: Justifié ?

1) Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

2) De Crescenzo, F., Ciabattini, M., D'Alò, G. L., De Giorgi, R., Del Giovane, C., Cassar, C., Janiri, L., Clark, N., Ostacher, M. J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 15(12), e1002715. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002715>

3. Approches psychosociales

Interventions psychosociales

Intensive outpatient therapy (IOT) = Centre de Jour

- Combinaison de thérapie individuelle (30-60 min) + groupe (60-90 min)
- En moyenne 9h/semaine
- Prise en charge multidisciplinaire et multi-niveaux
- Community reinforcement approach (CRA): + Thérapie de couple/famille, réintégration socioprofessionnelle

Avantages	Désavantages
<ul style="list-style-type: none">• Efficace (\downarrow 52% de jours d'usage à 7 mois, Coviello et al. 2001)• \uparrow Fonctionnement psychiatrique + professionnel• Plutôt économique	<ul style="list-style-type: none">• Programmes hétérogènes• Pas de données sur fréquence/temps minimal efficace• Haut dropout

1) De Crescenzo, F., Ciabattini, M., D’Alò, G. L., De Giorgi, R., Del Giovane, C., Cassar, C., Janiri, L., Clark, N., Ostacher, M. J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 15(12), e1002715. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002715>

2) Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Interventions psychosociales

Contingency management (CM) = Renforcement positif

- Bons (Vouchers) pour biens et services dans la communauté ou Cash
→ Si objectifs thérapeutiques atteints (p.ex. abstinence, CAP négatif)
- Renforcement de comportements adaptatifs en conflit avec l'addiction

Avantages	Désavantages
<ul style="list-style-type: none">• Intervention la plus efficace pour abstinence initiale• 12 semaines (CM+IOT) vs. 6 semaines (IOT) (Higgins et al. 1994)• Intégration dans économie locale, communauté	<ul style="list-style-type: none">• Coûteux• Effet éphémère après l'intervention (vu absence du renforcement) → Besoin de combinaison CM + IOT/TCC

1) De Crescenzo, F., Ciabattini, M., D’Alò, G. L., De Giorgi, R., Del Giovane, C., Cassar, C., Janiri, L., Clark, N., Ostacher, M. J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 15(12), e1002715. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002715>

2) Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Interventions psychosociales

Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

- But: Réduire ou éviter craving
- Reconnaître/Éviter/Gérer situations de craving
- Coping: Distraction, rappel de conséquences négatives, mindfulness, ...
- Programmes divers: «Computer-based CBT», «Gay-CBT», ...

Avantages	Désavantages
<ul style="list-style-type: none">• Plus efficace qu'interventions standards• ↑ Probabilité d'abstinence consécutive• ↓ Jours d'usage• Amélioration progressive APRÈS intervention par meilleure application des techniques	<ul style="list-style-type: none">• Coûteux• Besoin de thérapeutes TCC

1) De Crescenzo, F., Ciabattini, M., D’Alò, G. L., De Giorgi, R., Del Giovane, C., Cassar, C., Janiri, L., Clark, N., Ostacher, M. J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 15(12), e1002715. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002715>

2) Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Interventions psychosociales

Métanalyse par De Crescenzo et al. 2018

Efficace à court terme (12 sem):

- CM
- CM + TCC

Efficaces à long terme (24-36 sem):

- CM + Renforcement communautaire
(NNT = 4)
- (Renforcement communautaire)

Métanalyse par Bentzley al. 2021

- **Seulement CM efficace** comparé à TAU (OR=2.13)

1) De Crescenzo, F., Ciabattini, M., D'Alò, G. L., De Giorgi, R., Del Giovane, C., Cassar, C., Janiri, L., Clark, N., Ostacher, M. J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 15(12), e1002715. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002715>

2) Bentzley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Interventions psychosociales

Pas assez de preuves:

- Méditation pleine conscience
- Renforcement non-contingent
- 12-step: Narcotiques Anonymes
- Thérapie psychodynamique «supportive-expressive» (SEPT)
 - Analyse de relations dysfonctionnelles et leur lien avec l'addiction

Limitations des études !

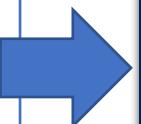
- Programmes hétérogènes
- Peu d'études sur méditation, 12-step, psychodynamique
- Endpoint limité: Abstinence complète prouvée par test urinaire
- Follow-up souvent 12 sem, max. 36 sem.

Interventions psychosociales: Conclusions

Efficace selon métanalyses :

- Renforcement contingent (CM)
- Approche communautaire (IOT, CRA)
- (TCC)

SOE: Moderate



La formule parfaite ?

- ✓ Centre de jour multidisciplinaire
- ✓ Programme de réintégration socioprofessionnelle
- ✓ Thérapeutes TCC, couple, familiaux
- ✓ Récompenses pour objectifs thérapeutiques

Interventions psychosociales: Conclusions

Efficace selon métanalyses :

- Renforcement contingent (CM)
- Approche communautaire (IOT, CRA)
- (TCC)

SOE: Moderate

La formule n'est pas

- ✓ Centre de jour multi-activités
- ✓ Programmes de réadaptation professionnelle
- ✓ Thérapie cognitivo-comportementale

“Trop cher”
“Pas assez de personnel”
“Thérapies thérapeutiques”

4. Approches pharmacologiques

Approches pharmacologiques

Médicaments déjà étudiés:

- Antidépresseurs
- Antipsychotiques
- Stimulants
- Antiépileptiques/Relaxants musculaires
- Agonistes dopaminergiques
- Médicaments utilisés pour AUD (alcool) et OUD (opioïdes)
- CBD

→ Quasi tout l'arsenal neuropsychopharmacologique

Approches pharmacologiques

Stimulants: Approche par agonisme/substitution

- Amphétamines
 - Libération DA/NA/5-HT
- Méthylphénidate
 - Inhibition de recapture DA/NA/5-HT
- Modafinil
 - Inhibiteur de recapture DA
 - Amélioration de transmission GLU

Idée pour CUD

↑ Libération continue
DA/NA/5-HT

Compensation de:

- Déficit DA/NA/5-HT
- Up-régulation des récepteurs

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019). Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 34(12), 2858–2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>

Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

Approches pharmacologiques

Stimulants: Résultats

- Amphétamines (Dexamphétamine 30-60 mg/j)
 - ↑ Abstinence
 - ↓ Craving, Usage
 - Plus efficaces pour CUD (Brandt et al. 2020)
- Méthylphénidate
 - **Résultats mixtes**, même avec TDAH
 - Plus efficaces pour amphétamines (Brandt et al. 2020)
- Modafinil
 - ↓ Effets de la cocaïne
 - **Résultats mixtes**
 - ↑ Abstinence sans AUD comorbidie (Brandt et al. 2020, Kampman et al. 2019)

Psychostimulants:	Abstinence	Use	Lapse	Relapse	Retention	Harms
Dexamphetamine, Lisdexamfetamine, Mazindol, Methamphetamine, Methylphenidate, Mixed Amphetamine Salts, Modafinil, Selegiline	★	★	NA	NA	★★	★★

Shading represents the direction of effect:

(No color)	Unclear
Grey	No difference
Green	Evidence of benefit
Red	Favors placebo

Symbols represent the strength of the evidence:

NA	No evidence or not applicable
Ø	Insufficient
★	Low
★★	Moderate
★★★	High

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019). Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 34(12), 2858–2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>

Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

Approches pharmacologiques

Antiépileptiques/Relaxants: Approche par modulation GABA/GLU

- Topiramate
 - ↑ GABA, inhibiteur AMPA/kainate
 - Bloqueur canaux Na+, Ca++
- Vibagatrin
 - Inhibition du catabolisme GABA → ↑ GABA
- Baclofen
 - Agoniste GABA-B

Idée pour CUD

↓ Libération lors de consommation DA/NA/5-HT

Modulation du circuit de récompense:

↓ Craving
↓ Rechutes

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019). Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 34(12), 2858–2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>

Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

Approches pharmacologiques

Antiépileptiques/Relaxants: Résultats

- Topiramate (200-300 mg/j)
 - ↑ Abstinence
 - Effets secondaires!
 - Titration lente nécessaire
- Vibagatrin
 - ↑ Abstinence dans 1 étude
- Baclofen
 - Non efficace

	Abstinence	Use	Lapse	Relapse	Retention	Harms
Anticonvulsants/Muscle Relaxants: Baclofen, Carbamazepine, Gabapentin, Lamotrigine, Phenytoin, Tiagabine, Topiramate, Vigabatrin	NA	★★	NA	NA	★★	Ø
Anticonvulsant: Topiramate	★	Ø	NA	NA	★★	Ø

Shading represents the direction of effect:

(No color)	Unclear
Grey	No difference
Green	Evidence of benefit
Red	Favors placebo

Symbols represent the strength of the evidence:

NA	No evidence or not applicable
Ø	Insufficient
★	Low
★★	Moderate
★★★	High

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019). Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 34(12), 2858–2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>

Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

Approches pharmacologiques

Antidépresseurs

- Bupropion: ↑ Abstinence
- Sertraline: ↓ Rechutes
- SSRI: ↑ Effets secondaires
→ Evidence de basse qualité

Antipsychotiques

- Tous: ↓ Drop-out
→ Utilité? ↑ Compliance?

	Abstinence	Use	Lapse	Relapse	Retention	Harms
All Antidepressants: Bupropion, Desipramine, Fluoxetine, Mirtazapine, Nefazodone, Paroxetine, Sertraline, Venlafaxine	★★	★★	★	★	★★★	★★
Aminoketone: Bupropion	★	★	NA	NA	★★	Ø
SSRIs: Fluoxetine, Paroxetine, and Sertraline	NA	NA	Ø	Ø	★★	★
SSRI in patients abstinent at Baseline: Sertraline	NA	NA	★	★	★	Ø
All Antipsychotics: Aripiprazole, Haloperidol, Lamotrigine, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Reserpine	★	★	Ø	Ø	★★	Ø

Shading represents the direction of effect:

(No color)	Unclear
Grey	No difference
Green	Evidence of benefit
Red	Favors placebo

Symbols represent the strength of the evidence:

NA	No evidence or not applicable
Ø	Insufficient
★	Low
★★	Moderate
★★★	High

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019). Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 34(12), 2858–2873. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05074-8>

Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M., & Halpern, C. H. (2021). Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>

Brandt, L., Chao, T., Comer, S. D., & Levin, F. R. (2021). Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—What do we have to offer? *Addiction (Abingdon, England)*, 116(4), 694–710. <https://doi.org/10.1111/add.15242>

Approches pharmacologiques

Signaux positifs:

- + Amphétamines à longue durée d'action
- + Topiramate
- + (Doxazosin, Modafinil, ...)

Limitations des études (et métanalyses) !

- Beaucoup de différentes molécules étudiées, mais peu d'études pour chacune
 - Peu de données sur auto-administration dans setting contrôlé (animaux et humains)
 - Populations et outcomes hétérogènes
 - Echantillons (n) inadéquats
 - Pharmacogénétique peu étudiée
- Apparence de non-efficacité de certaines molécules pour certaines sous-populations

Approches pharmacologiques: Autres

N-Acétylcystéine

- Effets divers¹
 - ↓ Stress oxidatif
 - Régulation DA et Glu
 - Craving ↓
 - Probabilité de rechute ↓
 - ↓ Inflammation
- Dosage: 2000-2400 mg/j^{1,2}
- Rares effets secondaires: Troubles digestifs, Flush, eczéma transitoire

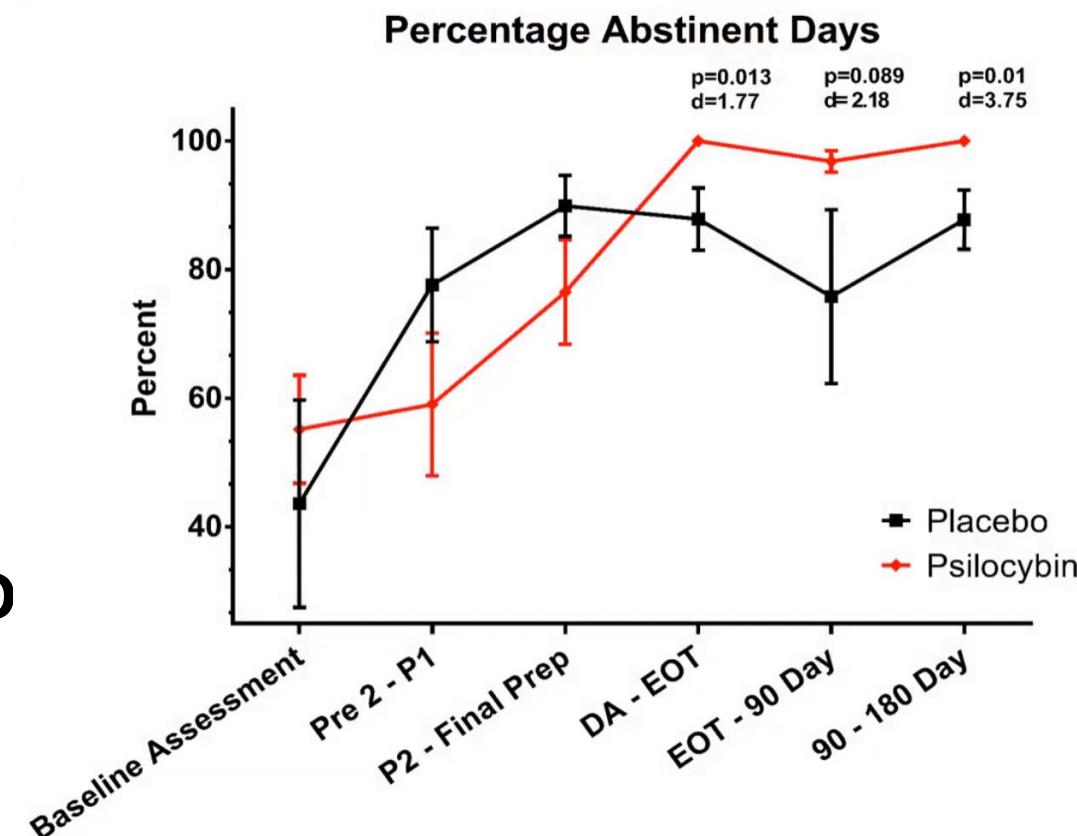
→ A essayer sans hésitation

1) Ooi, S. L., Green, R., & Pak, S. C. (2018). N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Research International*, 2018, e2469486. <https://doi.org/10.1155/2018/2469486>

2) LaRowe, S. D., Mardikian, P., Malcolm, R., Myrick, H., Kalivas, P., McFarland, K., Saladin, M., McRae, A., & Brady, K. (2006). Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Cocaine-Dependent Individuals. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 15(1), 105–110. <https://doi.org/10.1080/10550490500419169>

Psychédéliques

- Kétamine IV¹: Abstinence 48% vs. 10% (Midazolam) à 2 sem. (n=55)
- Efficacité de Psilocybine pour AUD (Bogenschutz et al. 2022)
- Etude open-label avec Ayahuasca: Abstinence de 6 mois pour n=11 CUD³
- **Etude en cours de Psilocybine pour CUD par Hendricks et al.**
 - Fin de l'étude 12.2022
 - **Résultats préliminaires n=8 (à Droite)**



1) Dakwar, E., Nunes, E. V., Hart, C. L., Foltin, R. W., Mathew, S. J., Carpenter, K. M., Choi, C. J. "Jean", Basaraba, C. N., Pavlicova, M., & Levin, F. R. (2019). A Single Ketamine Infusion Combined With Mindfulness-Based Behavioral Modification to Treat Cocaine Dependence: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 923–930. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101123>

2) Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>

3) Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-Assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. *Curr. Drug Abuse Rev.* 6:30–42.

Vaccin

En Théorie:

- Antigène: p.ex. Haptène de cocaïne lié à toxine choléra B inactivé
→ Production d'anticorps IgG anti-cocaïne

Quand administration de cocaïne:

- Formation de complexes cocaïne-anticorps
 - Trop larges pour la barrière hémato-encéphalique

→ **Absence/diminution de l'effet**

En Pratique:

- Titres IgG très variables entre individus → Non-répondeurs
- Résultats des études inconsistants

→ **Pas encore un '*game-changer*', mais en cours de développement**

Enzymes

Enzymes génétiquement modifiés

- Cocaïne Hydrolase → Cocaïne¹
→ Effets cocaïne ↓
- Human butyrylcholinesterase (BChE) → Benzoylecgonine³
→ Pour traiter overdose aux urgences

→ Approche pharmacocinétique en développement

1) Chen, X., Xue, L., Hou, S., Jin, Z., Zhang, T., Zheng, F., & Zhan, C.-G. (2016). Long-acting cocaine hydrolase for addiction therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(2), 422–427. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517713113>
2) Zheng, F., Xue, L., Hou, S., Liu, J., Zhan, M., Yang, W., & Zhan, C.-G. (2014). A highly efficient cocaine-detoxifying enzyme obtained by computational design. *Nature Communications*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ncomms4457>
3) Chen, X., Zheng, X., Zhan, M., Zhou, Z., Zhan, C.-G., & Zheng, F. (2016). Metabolic Enzymes of Cocaine Metabolite Benzoylecgonine. *ACS Chemical Biology*, 11(8), 2186–2194. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00277>

5. Conclusion

Take-Home Messages

- **Cocaïne largement répandue**
- **Addiction difficile à traiter** (comme les autres?)
- **Complications psychiatriques + médicales** (cardiovasculaires)
- **Interventions psychosociales efficaces**, mais coûteuses et drop-out
 - Si possible avec récompenses contingentes
- **Plusieurs médicaments prometteurs:**
 - Amphétamines à longue durée d'action
 - Topiramate
 - Autres en développement (Enzymes, vaccins, psychédéliques, ...)

→ **Nihilisme non justifié**

Mais besoin de plus d'études et investissement

Merci pour votre attention !

Questions ?