Dr Laurent Karila*, **Dr Olivier Cottencin****, **Dr Sarah Coscas*****, **Dr Amine Benyamina*****, **M. François Beck******,
Pr Henri-Jean Aubin***, **Pr Jean-Pierre Lépine*******, **Pr Michel Reynaud*****

* Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre. CEA-INSERM U797, Orsay. Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions (CERTA), Hôpital universitaire Paul Brousse, AP-HP, 12, avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94804 Villejuif Cedex
Courriel : laurent.karila@pbr.aphp.fr

** Service d'addictologie, CHRU, Lille, France

*** Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre. CERTA, Hôpital universitaire Paul Brousse, AP-HP, Villejuif. INSERM U669, Paris, France

**** Cesames, centre de recherche Psychotropes, santé mentale, société (CNRS, UNR 8136, Inserm U611), Université René Descartes Paris V, France

***** Service de psychiatrie, Hôpital Fernand Widal, AP-HP, Paris, France

Reçu juillet 2007, accepté octobre 2007

Les agents glutamatergiques et GABAergiques dans l'addiction à la cocaïne

Une revue des données actuelles

Résumé

L'addiction à la cocaïne est une maladie chronique plurifactorielle, d'installation rapidement progressive. Véritable problème de santé publique, elle présente de nombreuses comorbidités somatiques, psychologiques, psychiatriques et sociales. Bien qu'il existe un rôle indéniable du système dopaminergique dans l'addiction à la cocaïne, cette donnée n'est plus explicative à elle seule au vu de l'avancée actuelle des recherches. Les systèmes glutamatergiques et GABAergiques interviennent à différents niveaux dans cette pathologie. Méthodologie : afin de réaliser une revue de la littérature ciblée sur ces deux types de pharmacothérapie, nous avons effectué une recherche dans les banques de données Medline, EMBASE et PsycINFO entre 1985 et 2007 avec les mots-clés suivants : cocaïne (*cocaine*), addiction, dépendance (*dependence*), essai clinique (*clinical trials*), GABA, glutamate. Seuls les articles en langues anglaise et française ont été pris en compte dans notre analyse. Résultats : parmi les agents glutamatergiques, le modafinil et la N-acétylcystéine semblent donner des résultats prometteurs. Concernant les agents GABAergiques, le topiramate, le baclofène et la tiagabine ont fait preuve d'une efficacité dans les différents essais publiés. Conclusion : les avancées récentes dans la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant l'addiction à la cocaïne et d'évaluer certains agents pharmacologiques. L'hétérogénéité méthodologique et clinique de l'ensemble de ces études est à prendre en compte. Nous proposons certaines pistes de recherche dans ce domaine spécifique.

Mots-clés

Cocaïne – Addiction – Dépendance – Essai clinique – GABA – Glutamate.

Summary

Glutamatergic and GABAergic agents in the treatment of cocaine addiction. A focused review

Cocaine is one of the most serious addictions and its use has been associated with numerous adverse health consequences. Recent advances in this specific area suggest that certain medications that modulate GABAergic and glutamatergic systems show results in the treatment of cocaine addiction. Material and methods: data obtained for this review are based on a Medline, EMBASE, PsycINFO search of English and French-language articles published between 1985 and 2007, using the key words: cocaine (*cocaine*), addiction, dependence (*dépendance*), clinical trials (*essai clinique*), GABA, glutamate. Results: various recent controlled clinical studies have brought to the forefront some very promising medications which act on the various neurobiological circuits modified by cocaine exposure and clinically improve patients symptoms. Pharmacological agents such as glutamatergic agents (modafinil, N-acetylcysteine) and GABAergic agents (baclofen, topiramate, tiagabine) seemed to yield the best results in treatment of cocaine addiction. Conclusion: given that cocaine has become a more prominent part of the European drug scene, pharmacological treatment has become highly important for combating this increasingly popular drug of abuse and dependence. What characterized most of the studies in this specific area is methodological heterogeneity. Taking into account what we described in this paper, we make some research proposals.

Key words

Cocaine – Addiction – Dependence – Clinical trials – GABA – Glutamate.

L'addiction à la cocaïne est une maladie chronique plurifactorielle, d'installation rapidement progressive. Véritable problème de santé publique, elle présente de nombreuses comorbidités somatiques, psychologiques, psychiatriques et sociales (1, 2). Par ailleurs, toutes les substances psychoactives provoquant l'apparition d'une conduite addictive chez l'homme augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens (3) par l'activation du système mésocorticolimbique (encore appelé circuit de récompense) (4-6). Ce système comprend des faisceaux neuronaux situés au niveau de l'aire tegmentale ventrale qui projettent vers des structures du système limbique (7) et des structures corticales (8). Ce système est impliqué aussi bien dans les phénomènes de plaisir que dans les conséquences cognitives, motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin. Ainsi, il a été montré, pour la plupart des substances addictives, qu'une activation artificielle du circuit de récompense était à la base du plaisir et de l'apparition des phénomènes de renforcement et de dépendance liés aux drogues (7, 9, 10).

La cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques via le transporteur neuronal de la dopamine (DAT), marqueur spécifique des neurones dopaminergiques. Celui-ci joue un rôle essentiel dans la régulation de la transmission dopaminergique en assurant la recapture du neurotransmetteur dans la fente synaptique selon un processus complexe (11). La capture rapide et la forte affinité de la cocaïne pour le DAT, en empêchant la recapture de la dopamine, entraînent une augmentation rapide des taux dopaminergiques synaptiques au sein du circuit de la récompense. Cette action joue un rôle-clé dans le potentiel renforçateur de l'usage répété de cocaïne (12). L'addiction à la cocaïne va être à l'origine de phénomènes neuroadaptatifs de la transmission dopaminergique potentiellement impliqués dans les phénomènes de sevrage et de *craving*. Des études d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons (TEP)-¹¹C-cocaïne) ont montré que le taux d'occupation de la cocaïne sur le DAT était corrélé aux effets euphoriques du psychostimulant. Les effets subjectifs de la consommation de la cocaïne reflètent les différences pharmacocinétiques du produit dans le cerveau (12, 13). Le début du *high* (euphorie) est plus rapide pour la voie fumée que celle intraveineuse ou intranasale, et cette constatation clinique n'est pas expliquée par le taux d'occupation du DAT (12). Les études en TEP ont également apporté des informations sur la perte de contrôle chez les dépendants de la cocaïne, comparés à des sujets témoins, et ont retrouvé une diminution à long terme des récepteurs dopaminergiques D2 et des réductions de la libération de dopamine lors de la consommation de sti-

mulants. L'association de ces résultats pourrait expliquer la désensibilisation du circuit de récompense qui se traduirait cliniquement par un comportement de recherche et de consommation de produit (14).

Bien qu'il existe un rôle indéniable du système dopaminergique dans l'addiction à la cocaïne, cette donnée n'est plus explicative à elle seule au vu de l'avancée actuelle des recherches. Des études pharmacologiques et génétiques récentes montrent l'implication des récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques et sérotoninergiques 5HT2A dans les réponses comportementales et les phénomènes de récompense induits par l'usage de psychostimulants. Le découplage sérotoninergique/noradrénergique induit par l'usage répété de drogues permettrait l'installation d'une sensibilisation neuronale noradrénergique et sérotoninergique à l'origine d'une forte réaction dopaminergique et d'un phénomène de sensibilisation comportementale (15). De plus, les systèmes glutamatergiques et GABAergiques interviennent à différents niveaux du système mésocorticolimbique dans les phénomènes de récompense/saillance, de la motivation, du contrôle inhibiteur et de mémoire/conditionnement (16-19). Des modifications de ces systèmes peuvent moduler in fine la transmission dopaminergique mésocorticolimbique (20). Des études récentes mettent clairement en avant une dysrégulation du circuit glutamatergique dans l'addiction à la cocaïne (21, 22). Une neuroadaptation de ces systèmes neurotransmetteurs est d'ailleurs observée chez le rongeur après administration répétée de cocaïne (21, 22), altérant le fonctionnement de nombreux processus physiologiques et psychologiques.

Alors qu'il existe différents traitements pharmacologiques validés et utilisés depuis de nombreuses années pour la dépendance à l'alcool ou aux opiacés, aucun traitement pour la dépendance à la cocaïne n'a été validé malgré plus de deux décades d'essais cliniques, utilisant les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les agents dopaminergiques (23-27). Les agents pharmacologiques capables d'inverser les différents phénomènes neuroadaptatifs dus à l'addiction à la cocaïne apparaissent être un choix logique. Le National Institute of Drug Abuse a développé des programmes de recherche concernant les traitements médicamenteux pour la dépendance à la cocaïne (28). Des pistes pharmacologiques prometteuses ont émergé et parmi elles, les agents glutamatergiques (modafinil, N-acétylcystéine, antagonistes NMDA) (29) et les agents GABAergiques (topiramate, baclofène, tiagabine, vigabatrine, acide valproïque) (30).

Pour réaliser cette revue de la littérature ciblée sur ces deux types de pharmacothérapie, nous avons effectué une

recherche en utilisant différents moteurs de recherche scientifique – Medline, EMBASE et PsycINFO – entre 1985 et 2007, avec les mots-clés suivants : cocaïne (*cocaine*), addiction, dépendance (*dependence*), essai clinique (*clinical trials*), GABA, glutamate. Seuls les articles en langues anglaise et française ont été pris en compte dans notre analyse.

Agents glutamatergiques

Modafinil

Le modafinil – 2-[(diphénylméthyl) sulfinyl]-acétamide – est un traitement médicamenteux éveillant, habituellement utilisé dans la narcolepsie, avec ou sans cataplexie, ou dans l'hypersomnie idiopathique (31).

Mécanismes d'action neurobiologique

Les mécanismes neurobiologiques du modafinil ne sont pas clairement élucidés (31). Son effet éveillant, non amphétaminique, s'accompagnant d'une augmentation de l'activité locomotrice chez l'animal, semble en partie lié à une potentialisation de l'activité α 1-adrénergique localisée spécifiquement au niveau cérébral (32). Le modafinil agit au niveau cérébral en s'opposant aux altérations dopaminergique et glutamatergique induites par la consommation de cocaïne (33, 34). L'administration répétée de cocaïne diminue les taux cérébraux de glutamate et altère la neurotransmission glutamatergique, alors que le modafinil augmente ces taux et améliore la neurotransmission. Ses propriétés d'activateur glutamatergique (35) en font un traitement intéressant pour la dépendance à la cocaïne. La déplétion dopaminergique également induite par la consommation chronique de cocaïne pourrait être inversée par l'action inhibitrice du modafinil sur le système GABA-ergique (36). Récemment, il a été montré chez l'animal que le modafinil entraînait une libération de dopamine au niveau des neurones striataux et pouvait occuper des sites du DAT *in vivo* (37). Sa capacité à augmenter l'activité dopaminergique est liée à la stimulation des récepteurs noradrénergiques au niveau du cortex préfrontal (38). Cette action directe du modafinil sur le système dopaminergique pourrait contribuer aux propriétés cliniques de la molécule (39).

Mécanismes d'action clinique

Le modafinil a une action *stimulant-like*. Cette propriété clinique pourrait jouer un rôle dans la réduction du syndrome de sevrage de la cocaïne qui comprend anhédonie,

fatigue, anergie, ralentissement psychomoteur, hypersomnie, dysphorie, troubles cognitifs, augmentation de l'appétit et envie irrésistible d'euphorie cocaïnique (40). Le modafinil s'opposerait point par point à ces symptômes en augmentant l'éveil, l'énergie, l'activité psychomotrice (observation chez l'animal) (41), en améliorant l'humeur, les performances cognitives, la vigilance, en diminuant l'appétit (observation chez l'animal) (42) et en réduisant l'envie d'euphorie cocaïnique. Cette molécule a d'autres propriétés, comme des effets renforçateurs faibles chez l'animal (43), l'absence d'euphorie liée à sa prise (31, 44), un potentiel addictif faible (43), une bonne tolérance et un profil biologique différent de celui des autres psychostimulants (45, 46). Il a été suggéré que le modafinil, de par ces constatations cliniques, pourrait être envisagé comme un "traitement de substitution" chez les sujets souffrant d'addiction à la cocaïne (47).

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle testant le modafinil à la posologie de 400 mg/j contre placebo, et portant sur 62 patients dépendants de la cocaïne suivis en ambulatoire pendant huit semaines, a été réalisée. Le groupe traité avait de meilleurs résultats en termes d'abstinence que les patients sous placebo. Aucun effet secondaire spécifique n'a été relevé (48). Les résultats de trois autres études menées chez l'homme ont également démontré l'intérêt du modafinil dans la dépendance à la cocaïne. La première étude a été réalisée chez sept sujets dépendants qui recevaient soit du modafinil 200 mg/j, soit 400 mg/j, soit un placebo pendant quatre jours, avant de recevoir 30 mg de cocaïne par voie intraveineuse. Des mesures physiologiques et subjectives étaient faites de manière répétée après l'administration de cocaïne. L'euphorie était réduite sous modafinil. Ces données ont été répliquées et il a été montré que le modafinil atténuait la tachycardie et l'hypertension artérielle systolique cocaino-induite. Une étude croisée et en double aveugle chez huit sujets dépendants (consommation de cocaïne au moins quatre fois par semaine) a évalué l'intérêt du modafinil à différentes posologies (0, 200 et 400 mg/j) en réponse à de la cocaïne fumée (0, 12, 25, 50 mg). Le modafinil aux deux posologies testées diminue significativement les effets subjectifs (*craving* par exemple), cardiovasculaires et l'auto-administration de cocaïne (49). Un essai contrôlé récent, multicentrique et impliquant 210 patients dépendants de la cocaïne, a testé le modafinil (200 ou 400 mg/j) contre placebo (50). Le modafinil réduit significativement l'usage de cocaïne seulement dans le sous-groupe de patients sans dépendance à l'alcool. D'autres essais sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et le rôle clinique de cette molécule dans cette indication.

Aucune étude n'a rapporté d'interactions délétères ou létales lors de l'administration simultanée de modafinil et de cocaïne (31). Enfin, les altérations cognitives liées à la dépendance à la cocaïne peuvent être un facteur péjoratif dans la prise en charge de ces patients. Des bénéfices cognitifs, dose-dépendants, ont été rapportés chez les adultes volontaires sains (51), des hyperactifs avec déficit de l'attention et des schizophrènes (52, 53) : mémoire, attention, fonctions exécutives.

N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine est un traitement mucolytique (rupture des ponts disulfures des glycoprotéines), antioxydant et antidote lors des intoxications au paracétamol.

Mécanismes d'action neurobiologique

Les afférences excitatrices glutamatergiques vers le noyau accumbens modulent la libération de dopamine cocaïno-induite (22). Les rats recevant de manière chronique de la cocaïne ont des taux bas de glutamate dans le noyau accumbens. Ces taux sont corrélés à une réinstallation du comportement de recherche de cocaïne (modèle animal de rechute) (54, 55). Grâce à un système d'échange cystine/glutamate, il a été montré que la N-acétylcystéine pouvait normaliser ces taux et donc diminuer le comportement de recherche (56).

Mécanismes d'action clinique

La tolérance et l'efficacité de la N-acétylcystéine (posologie de 1 200 mg/j) ont été testées en double aveugle chez 15 sujets volontaires dépendants de la cocaïne hospitalisés durant trois jours. Selon un plan expérimental croisé, ils ont été réhospitalisés pendant trois jours la semaine suivante. Peu d'effets secondaires ont été rapportés (prurit, diarrhée, céphalées, douleurs abdominales) et la N-acétylcystéine était bien tolérée (57). Une tendance à la réduction du syndrome de sevrage était observée dans le groupe traité par N-acétylcystéine. De plus, il a été montré qu'en présence d'images évocatrices de cocaïne (images de crack, de poudre...), la N-acétylcystéine réduisait le désir et l'intérêt de consommer de la cocaïne (58). Une étude pilote a évalué, pendant un mois, la N-acétylcystéine à trois posologies différentes (1 200 mg/j, 2 400 mg/j et 3 600 mg/j) chez 23 sujets dépendants de la cocaïne. La rétention dans le groupe était plus élevée pour les patients sous N-acétylcystéine aux deux dosages les plus élevés. 16 sujets ont soit arrêté soit diminué leur consommation de cocaïne (59). D'autres études évaluant la N-acétylcystéine sont en cours. L'échangeur cystine/glutamate pour-

rait être une cible pharmacologique potentielle dans l'addiction à la cocaïne.

Autres agents glutamatergiques

Antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate)

Chez l'animal, il a été montré que différents types d'antagoniste des récepteurs NMDA pouvaient empêcher les comportements de recherche de drogues, la rechute et inhiber les phénomènes de sensibilisation du récepteur dopaminergique (60). La mémantine, antagoniste non compétitif NMDA, bien qu'ayant montré des résultats satisfaisants en termes de suppression de comportements d'autoadministration de cocaïne et de réponses locomotrices induites par la cocaïne chez le rongeur, n'est pas efficace chez l'homme. Au contraire, elle augmente les sentiments subjectifs de plaisir lié au stimulant (61). L'ibogaïne, substance utilisée au Gabon, antagoniste NMDA, est un activateur glutamatergique en inhibant sa capture au niveau glial et en augmentant sa sécrétion au niveau cortical (62). Il a été rapporté que l'ibogaïne pouvait agir sur le *craving* en cocaïne des patients en période de sevrage. Cependant, en raison de son potentiel addictif et de son risque neurotoxique, les essais se sont arrêtés (63).

Lamotrigine

Utilisée comme anticonvulsivant et comme thymorégulateur, la lamotrigine est un agent pharmacologique agissant sur les circuits glutamatergiques. Deux études ouvertes menées respectivement sur 30 et 32 patients comorbides (trouble bipolaire et dépendance à la cocaïne) ont montré que la lamotrigine à la posologie de 300 mg/j avait un potentiel *anticraving* vis-à-vis de la cocaïne mais ne réduisait pas son usage (64, 65).

Les agents GABAergiques

Mécanismes d'action neurobiologique

De nombreux travaux ont mis en évidence que le système GABAergique pouvait être une cible pharmacologique potentielle dans le traitement de l'addiction à la cocaïne (27, 66, 67). Le système GABA – comprenant les récepteurs GABAA, GABAB et GABA_C – a une action inhibitrice directe sur les neurones dopaminergiques et excitatrice indirecte sur les autres neurones (68). Ce qui différencie les récepteurs GABAA et GABAB est la rapidité de leur action inhibitrice : rapide pour le premier et plus lent pour le second (69). Le neurotransmetteur inhibiteur ubi-

quitaire, en modulant l'activité dopaminergique, aurait une action sur les effets neurochimiques et comportementaux de la cocaïne (70). La dépendance à cette dernière modifie l'interaction fonctionnelle entre les deux types de récepteurs GABA (71). Il a été montré que les agents GABAergiques réduisaient la réponse dopaminergique à la fois lors de l'administration de cocaïne et lors de l'exposition à des facteurs en lien avec la consommation de cocaïne (situation, lieu, personne, film, image, musique...) (72).

Différents agents GABAergiques

Aucun agent GABAergique n'a fait preuve d'efficacité supérieure dans les différents essais publiés et en cours. Nous n'évoquerons ici que les agents pharmacologiques actuellement prometteurs dans l'addiction à la cocaïne.

Topiramate

Le topiramate, anticonvulsivant et antimigraineux, a des propriétés activatrice GABAA et inhibitrice glutamatergique (AMPA-kainate). Il a alors été émis comme hypothèse que cette molécule avait un potentiel *anticraving* et pouvait réduire la consommation de la cocaïne (70, 73). Comme autres propriétés neurobiologiques, le topiramate inhibe certains types de canaux calcium, réduit la dépolarisation activité-dépendante et l'excitabilité voltage-dépendant des canaux sodium, active la conductance potassique et inhibe les anhydrases carboniques (type II et IV) (72). Le premier essai ouvert réalisé chez six patients dépendants de la cocaïne et consommateurs d'alcool a montré que le topiramate (augmentation progressive de la posologie jusqu'à 300 mg/j) couplé à de la thérapie comportementale avait une action *anticraving* et permettait l'absence de consommation de cocaïne et d'alcool. En termes d'effets secondaires, les plus fréquemment retrouvés étaient la fatigue et les paresthésies des extrémités (74). Ces effets étaient modérés et sont classiquement retrouvés en pratique clinique courante. Une étude contrôlée en double aveugle a testé le topiramate (augmentation progressive de la posologie jusqu'à 200 mg/j) contre placebo, couplée à de la thérapie comportementale, chez 40 patients dépendants de la cocaïne pendant 13 semaines. Les patients sous topiramate avaient de meilleurs résultats en termes d'abstinence. Le topiramate était bien toléré et aucun effet secondaire autres que ceux habituellement connus n'ont été rapportés (75). D'autres études sont actuellement en cours.

Baclofène

Le baclofène, agoniste non sélectif GABAB, est un antispastique prescrit dans les pathologies neurologiques (sclé-

rose en plaques, accident vasculaire cérébral, pathologies médullaires...). Chez l'animal, il diminue les effets renforçants de la cocaïne, son autoadministration (76-78) et les comportements de recherche de cette drogue (79). Sur le plan neurobiologique, il antagonise la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la cocaïne (80). Différents essais réalisés chez l'homme ont montré le potentiel *anticraving* du baclofène dans l'addiction à la cocaïne (81, 82) : cette propriété clinique a été mise en évidence chez des patients dépendants de la cocaïne, recevant entre 20 et 40 mg/j de baclofène. Un essai contrôlé en double aveugle récent, testant le baclofène à la posologie de 60 mg/j contre placebo, durant 16 semaines a été réalisé chez 70 sujets dépendants de la cocaïne. Une réduction significative de la consommation de la cocaïne a été mise en évidence chez les sujets sous baclofène (83). Aucun effet secondaire spécifique n'a été rapporté en dehors de ceux habituellement connus (sédation surtout). Sa courte durée d'action (entre trois et quatre heures) et la potentialisation des effets sédatifs et myorelaxants par l'alcool (abus fréquent dans ce type de population) sont des éléments à prendre en compte (60). Un essai multicentrique est cependant en cours pour confirmer ces résultats.

Vigabatrine

La vigabatrine (gamma-vinyl GABA) est un inhibiteur irréversible de la transaminase GABA, augmente les taux cérébraux de GABA et inhibe l'activité dopaminergique mésocorticolimbique. Chez l'animal, l'administration de cet agent réduit l'activité locomotrice cocaïne-induite, inhibe le comportement d'autoadministration, la préférence de place conditionnée et la libération dopaminergique nigrostriatale (84-86). Un essai préliminaire chez 20 sujets a montré que la vigabatrine était bien tolérée, en dehors du risque d'effets secondaires ophtalmologiques, et permettait une abstinence en cocaïne chez 75 % des patients malgré le taux de perdus de vue (40 % des sujets ont achevé l'essai). Un autre essai, réalisé chez 30 sujets dépendants soit à la cocaïne soit à la métamphétamine, n'a pas mis en évidence d'altérations ni d'accidents ophtalmologiques lors de la poursuite de l'usage de produits et a permis une réduction de la consommation (87). Aucune étude contrôlée testant la vigabatrine en double aveugle contre placebo n'a été publiée (88).

Tiagabine

La tiagabine, inhibiteur sélectif du transporteur GABA de type I, est un anticonvulsivant. Plusieurs essais contrôlés randomisés versus placebo chez des patients dépendants de

la cocaïne ont confirmé l'efficacité clinique de cet agent. Un essai réalisé chez 45 patients dépendants de la cocaïne sous méthadone testant la tiagabine (12-24 mg/jour) a montré une réduction de la consommation de la cocaïne pour la posologie la plus élevée (89). Un autre essai a montré que la tiagabine (à 20 mg/j versus placebo) était corrélée à la diminution des métabolites urinaires de la cocaïne chez 55 sujets dépendants de la cocaïne (90). Enfin, une étude récente, portant sur 76 hommes stabilisés sous méthadone et dépendants de la cocaïne, a montré de manière contrôlée que la tiagabine à 24 mg/j réduisait de manière significative les comportements de recherche de cocaïne (91).

Acide valproïque

L'acide valproïque est un agent pharmacologique utilisé dans le trouble bipolaire, l'épilepsie et la migraine. Il a comme propriétés pharmacologiques de bloquer les canaux sodium et d'inhiber l'histone déacétylase, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'activité acide glutamique décarboxylase qui favorise la synthèse de GABA, potentialise sa sécrétion et la réponse GABAergique post-synaptique. Deux études ouvertes testant cette molécule chez des patients dépendants de la cocaïne ont montré une réduction de la consommation de cocaïne (92, 93). Cependant, une étude contrôlée récente, randomisée en double aveugle contre placebo, n'a pas confirmé ces résultats, mais le nombre de sujets inclus était faible (n = 17, programme CREST) (94). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'acide valproïque dans l'indication comorbide trouble bipolaire et addiction à la cocaïne (60).

Conclusion

Les avancées récentes dans la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant l'addiction à la cocaïne. De nombreuses pistes thérapeutiques prometteuses ont émergé et sont actuellement en cours d'évaluation. Les médicaments agissant sur les systèmes GABAergiques et glutamatergiques, circuits neurobiologiques altérés par la dépendance à la cocaïne, amélioreraient les patients sur le plan addictologique. Les agents glutamatergiques sont actuellement en phase II d'évaluation clinique, ainsi que les agents GABAergiques, sauf le topiramate qui entre en phase III. Ce qui caractérise la plupart des études dans le champ de la pharmacothérapie de l'addiction à la cocaïne est l'hétérogénéité méthodologique (critères d'inclusion et de non-inclusion, critères d'évaluation clinique). En prenant en compte ce que nous avons développé dans cet article, quelques propositions de recherche peuvent être faites :

- définir une typologie des patients dépendants de la cocaïne et de l'usage de cocaïne en rapport avec les différents profils cliniques addictologiques et psychosociaux ;
- différencier clairement les objectifs des études cliniques concernant le traitement du syndrome de sevrage de celui de la prévention de rechute ;
- minimiser le plus possible les taux de perdus de vue. Par exemple, dans le traitement du syndrome de sevrage, il serait nécessaire de faire des évaluations de courte durée, d'associer des mesures psychoéducatives ;
- l'utilisation traditionnelle d'un seul traitement médicamenteux pour le sevrage et pour la prévention de la rechute n'est pas clairement démontrée. Il serait peut-être nécessaire d'évaluer différents traitements aux différents stades considérés.

En considérant que la cocaïne est devenue un élément important de la scène européenne de la drogue, les traitements pharmacologiques deviennent de plus en plus une priorité. ■

Remerciements. – Nous remercions la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) pour son soutien, ainsi que la Fondation Rashi (Tel Aviv, Israël).

L. Karila, S. Coscas, A. Benyamina et al.
Les agents glutamatergiques et GABAergiques dans l'addiction
à la cocaïne. Une revue des données actuelles

Alcoologie et Addictologie 2008 ; 30 (2) : 121-128

Références bibliographiques

- 1 - Karila L, Coscas S, Benyamina A et al. L'addiction à la cocaïne : données actuelles. *Rev Prat Méd Gén* 2007 ; 21 : 790-793.
- 2 - Karila L. Prise en charge des troubles psychiques et des addictions. Paris : JB Baillière, 2005.
- 3 - Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996 ; 6 (2) : 243-251.
- 4 - Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001 ; 24 (2) : 97-129.
- 5 - Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997 ; 9 (3) : 482-497.
- 6 - Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003 ; 349 (10) : 975-986.
- 7 - Maldonado R. The neurobiology of addiction. *J Neural Transm Suppl* 2003 ; (66) : 1-14.
- 8 - Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 877 : 445-460.
- 9 - Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 (10) : 1642-1652.
- 10 - Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Rajaram S. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport* 2001 ; 12 (11) : 2595-2599.
- 11 - Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK et al. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 1999 ; 409 (1) : 38-56.
- 12 - Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gatley SJ, Logan J. [(11)C]cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* 2001 ; 28 (5) : 561-572.
- 13 - Gatley SJ, Volkow ND, Gifford AN et al. Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 ; 146 (1) : 93-100.
- 14 - Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004 ; 47 (Suppl. 1) : 3-13.
- 15 - Tassin JP. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochemical pharmacology* 2007. In press.
- 16 - Koob GF, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. *Recent Dev Alcohol* 1992 ; 10 : 201-233.
- 17 - Lingford-Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J Psychiatry* 2003 ; 182 : 97-100.
- 18 - Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 (1) : 55-65.
- 19 - Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 (8) : 1403-1413.
- 20 - Smith GS, Schloesser R, Brodie JD et al. Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 1998 ; 18 (1) : 18-25.
- 21 - Kalivas PW. Glutamate systems in cocaine addiction. *Curr Opin Pharmacol* 2004 ; 4 (1) : 23-29.
- 22 - Kalivas PW, McFarland K, Bowers S, Szumlanski K, Xi ZX, Baker D. Glutamate transmission and addiction to cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ; 1003 : 169-175.
- 23 - Elkashef A, Holmes TH, Bloch DA et al. Retrospective analyses of pooled data from CREST I and CREST II trials for treatment of cocaine dependence. *Addiction* 2005 ; 100 (Suppl. 1) : 91-101.
- 24 - Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005 ; 78 (1) : 1-22.
- 25 - Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (2) : CD002950.
- 26 - Soares BG, Lima MS, Reisser AA, Farrell M. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2) : CD003352.
- 27 - Vocci F, Ling W. Medications development: successes and challenges. *Pharmacol Ther* 2005 ; 108 (1) : 94-108.
- 28 - Leiderman DB, Shoptaw S, Montgomery A et al. Cocaine rapid efficacy screening trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. *Addiction* 2005 ; 100 (Suppl. 1) : 1-11.
- 29 - Karila L, Gorelick D, Weinstein A et al. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 ; 11 (3) : 425-438.
- 30 - Karila L, Weinstein A, Benyamina A et al. Options pharmacologiques dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. *Presse Méd* 2008 ; 37 (4P2) : 689-698.
- 31 - Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 (4) : 554-566.
- 32 - Duteil J, Rambert FA, Pessonnier J, Hermant JF, Gombert R, Assous E. Central alpha1-adrenergic stimulation in relation to the behaviour stimulating effect of modafinil; studies with experimental animals. *Eur J Pharmacol* 1990 ; 180 (1) : 49-58.
- 33 - Dackis C, O'Brien C. Glutamatergic agents for cocaine dependence. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ; 1003 : 328-345.
- 34 - Dackis CA. Recent advances in the pharmacotherapy of cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2004 ; 6 (5) : 323-331.
- 35 - Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert F, Fuxe K. The antinarcotic drug modafinil increases glutamate release in thalamic areas and hippocampus. *Neuroreport* 1997 ; 8 (13) : 2883-2887.
- 36 - Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K. The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neurosci Lett* 1998 ; 253 (2) : 135-138.
- 37 - Dopheide M, Morgan R, Rodvelt K, Schachtman T, Miller D. Modafinil evokes striatal [(3)H]dopamine release and alters the subjective properties of stimulants. *Eur J Pharmacol* 2007 ; 568 (1-3) : 112-123.
- 38 - Wisor JP, Eriksson KS. Dopaminergic-adrenergic interactions in the wake promoting mechanism of modafinil. *Neuroscience* 2005 ; 132 (4) : 1027-1034.
- 39 - Madras B, Xie Z, Lin Z et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther (fast forward)* 2006 ; August 2.
- 40 - Dackis CA, Lynch KG, Yu E et al. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 (1) : 29-37.
- 41 - Simon P, Hemet C, Costentin J. Analysis of stimulant locomotor effects of modafinil in various strains of mice and rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1996 ; 10 (5) : 431-435.
- 42 - Nicolaidis S, De Saint Hilaire Z. Nonamphetamine awakening agent modafinil induces feeding changes in the rat. *Brain Res Bull* 1993 ; 32 (2) : 87-90.
- 43 - Deroche-Gamonet V, Darnaudey M, Bruins-Slot L, Piat F, Le Moal M, Piazza PV. Study of the addictive potential of modafinil in naive and cocaine-experienced rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 ; 161 (4) : 387-395.
- 44 - O'Brien CP, Dackis CA, Kampman K. Does modafinil produce euphoria? *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 (6) : 1109.
- 45 - Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol* 2000 ; 14 (1) : 53-60.
- 46 - Jasinski DR, Kovacevic-Ristanovic R. Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2000 ; 23 (3) : 149-156.
- 47 - Kampman KM, Alterman AI, Volpicelli JR et al. Cocaine withdrawal symptoms and initial urine toxicology results predict treatment attrition in outpatient cocaine dependence treatment. *Psychol Addict Behav* 2001 ; 15 (1) : 52-59.

- 48 - Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005 ; 30 (1) : 205-211.
- 49 - Hart C, Haney M, Vosburg S, Rubin E, Foltin R. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology (advance online publication)* 2007 ; June 13 : 1-8.
- 50 - Elkashef A, Vocci JF. Promising medications for the treatment of cocaine addiction. Presented at American Psychiatric Association annual meeting, San Diego, CA, 2007.
- 51 - Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 ; 165 (3) : 260-269.
- 52 - Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 (10) : 1031-1040.
- 53 - Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 (7) : 1363-1373.
- 54 - Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Toda S, Kalivas PW. N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ; 1003 : 349-3951.
- 55 - Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 2005 ; 25 (27) : 6389-6393.
- 56 - Baker DA, McFarland K, Lake RW et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 2003 ; 6 (7) : 743-749.
- 57 - LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict* 2006 ; 15 (1) : 105-110.
- 58 - LaRowe S, Myrick H, Hedden SL et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1115-1117.
- 59 - Mardikian PN, Larowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 ; 31 (2) : 389-394.
- 60 - Preti A. New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse. *Addict Biol* 2007 ; 12 (2) : 133-151.
- 61 - Collins ED, Ward AS, McDowell D, Foltin RW. The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans. *Behav Pharmacol* 1998 ; 9 : 587-598.
- 62 - Mash DC, Kovera CA, Buck BE et al. Medication development of ibogaine as a pharmacotherapy for drug dependence. *Ann NY Acad Sci* 1998 ; 844 : 274-292.
- 63 - Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006 ; 188 : 109-121.
- 64 - Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (2) : 197-201.
- 65 - Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord* 2006 ; 93 (1-3) : 219-222.
- 66 - Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend* 2002 ; 65 (3) : 209-220.
- 67 - Gorelick DA, Gardner EL, Xi ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs* 2004 ; 64 (14) : 1547-1573.
- 68 - Kalivas PW, Churchill L, Klitenick MA. GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1993 ; 57 (4) : 1047-1060.
- 69 - Febo M, Segarra AC. Cocaine alters GABA(B)-mediated G-protein activation in the ventral tegmental area of female rats: modulation by estrogen. *Synapse* 2004 ; 54 (1) : 30-36.
- 70 - Sofuoglu M, Kosten TR. Novel approaches to the treatment of cocaine addiction. *CNS Drugs* 2005 ; 19 (1) : 13-25.
- 71 - Kushner SA, Unterwald EM. Chronic cocaine administration decreases the functional coupling of GABA(B) receptors in the rat ventral tegmental area as measured by baclofen-stimulated 35S-GTPgammaS binding. *Life Sci* 2001 ; 69 (9) : 1093-1102.
- 72 - Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005 ; 19 (10) : 873-896.
- 73 - Vocci FJ, Elkashef A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005 ; 18 (3) : 265-270.
- 74 - Ait Daoud N, Johnson B. Open-label trial of topiramate for treating cocaine dependence. Presented at the College on Problem of Drug Dependence annual meeting, San Juan, 2004, June 13.
- 75 - Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004 ; 75 (3) : 233-240.
- 76 - Roberts DC. Preclinical evidence for GABA(B) agonists as a pharmacotherapy for cocaine addiction. *Physiol Behav* 2005 ; 86 (1-2) : 18-20.
- 77 - Roberts DC, Andrews MM, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996 ; 15 (4) : 417-423.
- 78 - Roberts DC, Brebner K. GABA modulation of cocaine self-administration. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 909 : 145-158.
- 79 - Di Ciano P, Everitt BJ. The GABA(B) receptor agonist baclofen attenuates cocaine- and heroin-seeking behavior by rats. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 (3) : 510-518.
- 80 - Fadda P, Scherma M, Fresu A, Collu M, Fratta W. Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse* 2003 ; 50 (1) : 1-6.
- 81 - Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology* 1998 ; 18 (5) : 403-404.
- 82 - Brebner K, Childress AR, Roberts DC. A potential role for GABA(B) agonists in the treatment of psychostimulant addiction. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 (5) : 478-484.
- 83 - Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ et al. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (12) : 1440-1448.
- 84 - Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 290 (2) : 797-802.
- 85 - Gerasimov MR, Schiffer WK, Gardner EL et al. GABAergic blockade of cocaine-associated cue-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 414 (2-3) : 205-209.
- 86 - Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR Jr et al. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998 ; 30 (2) : 119-129.
- 87 - Brodie JD, Figueroa E, Laska EM, Dewey SL. Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 2005 ; 55 (2) : 122-125.
- 88 - Sofuoglu M, Kosten TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006 ; 11 (1) : 91-98.
- 89 - Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003 ; 98 (11) : 1625-1632.
- 90 - Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction* 2005 ; 100 (Suppl. 1) : 68-77.
- 91 - Gonzalez G, Desai R, Sofuoglu M et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend* 2007 ; 87 (1) : 1-9.
- 92 - Halikas J, Center B, Pearson V, Carlson G, Crea F. A pilot open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. *Hum Psychopharmacol* 2001 ; 3 : 257-264.
- 93 - Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcom R, Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001 ; 33 (3) : 283-287.
- 94 - Reid MS, Casadonte P, Baker S et al. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction* 2005 ; 100 (Suppl. 1) : 43-57.