

ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE-AVEUGLE ET CROSS-OVER VISANT À DÉTERMINER LE POTENTIEL D'ABUS DE PITOLISANT COMPARÉ À LA PHENTERMINE ET PLACEBO, CHEZ DES USAGERS DE STIMULANTS RÉCRÉATIFS SAINS NON-DÉPENDANTS.

Le Pitolisant, un antagoniste/ agoniste inverse puissant et hautement sélectif des récepteurs H3 à l'histamine, est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie ainsi que dans le traitement de la somnolence du patient associée à l'apnée obstructive du sommeil. Contrairement aux psychostimulants (amphétamines, méthylphenidate, modafinil, solriamfetol), le pitolisant ne montre pas de stimulation loco-motrice dans les essais précliniques, de modification de pression artérielle ou de fréquence cardiaque ou tout autre signal d'abus dans les études cliniques. Le design de cette étude faite à la demande de la FDA, a été réalisé selon les recommandations de la FDA, pour évaluer le potentiel d'abus de pitolisant chez des usagers de stimulants récréatifs sains non-dépendants comparé à un stimulant, la phentermine et au placebo.

Etude randomisée, double-aveugle, dose unique, placebo et actif contrôlée, simple placebo, 4-séquences, 4-way crossover pour évaluer le potentiel d'abus de pitolisant versus phentermine HCl et placebo, chez 43 usagers de stimulants récréatifs sains non-dépendants. (38 sujets ont terminé l'étude (3 retraits de consentement, 1 vacance, 1 déménagement)).

OBJECTIF

Évaluer le potentiel d'abus de pitolisant comparé à la phentermine et au placebo, administré à des usagers de stimulants récréatifs sains non-dépendants en bonne santé.

Critère d'évaluation principal :

Effet maximum (Emax) pour Drug Liking évalué sur une échelle visuelle analogique (EVA)

Principaux critères d'évaluation secondaires :

- Overall Drug Liking
- Take Drug again
- Good drug effects
- Autres : Bad Drug Effects, Relaxation/Agitation Effects, ARCI...

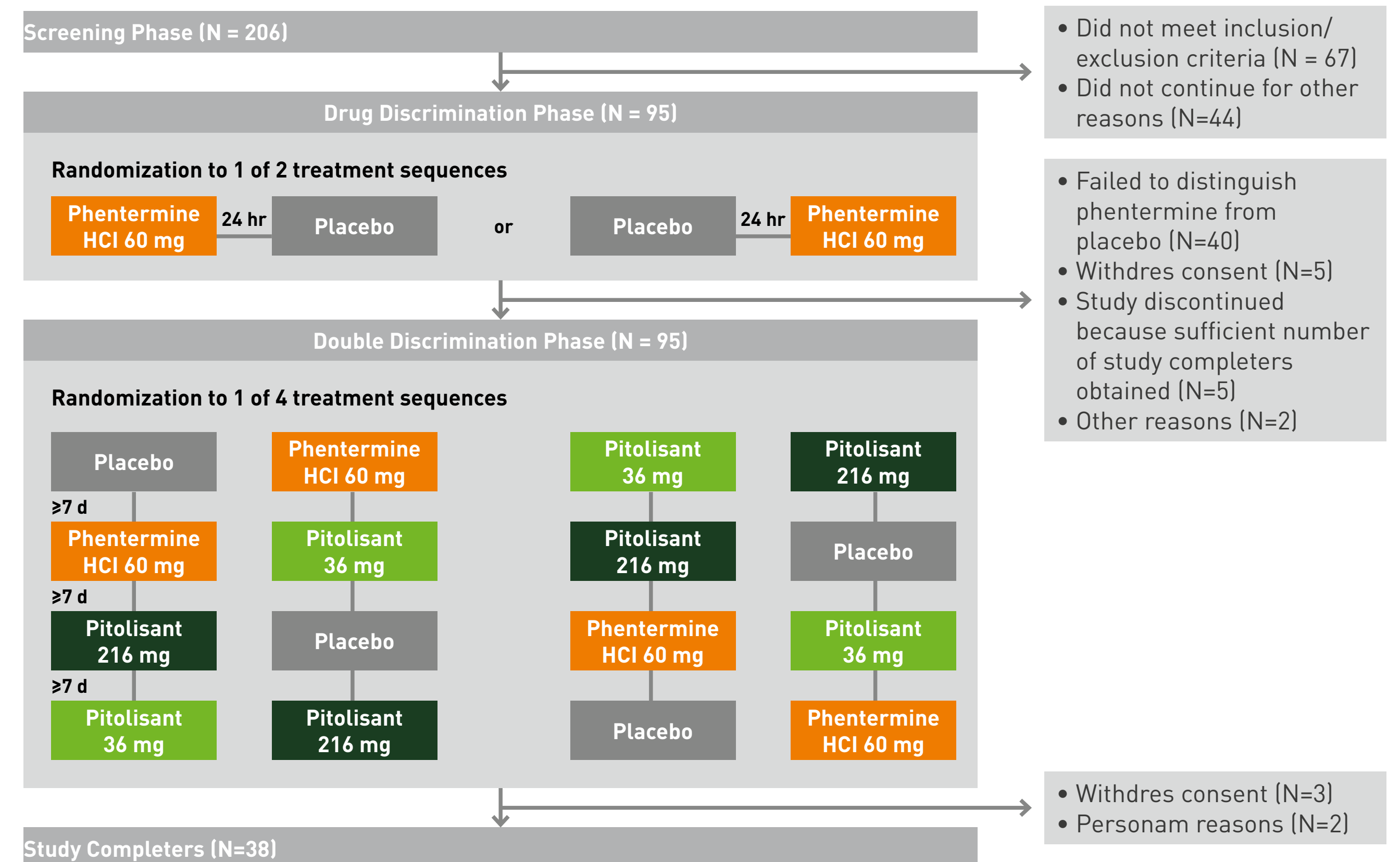
Critères d'inclusion

- Adultes entre 18 et 55 ans en bonne santé, $18 \leq \text{IMC} \leq 33 \text{ kg/m}^2$
- Utilisateurs récurrents de stimulants à fins non thérapeutiques (pour les effets psychoactifs) ≥ 10 fois sur la dernière année et ≥ 1 fois au cours des 8 semaines précédentes.
- Test d'alcoolémie et dépistage de drogues négatifs (THC à la discrétion de l'investigateur).
- Succès au test de discrimination à la phentermine (pas de vomissement dans les 4h)

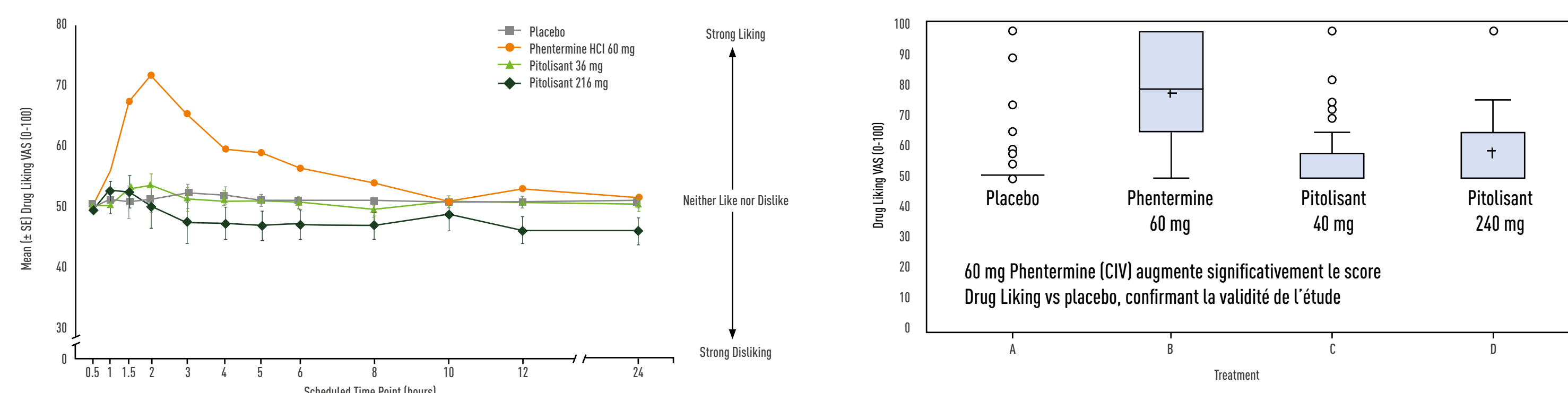
Critères d'exclusion

- Usage intensif de tabac, ATCD de dépendance à l'alcool ou à d'autres drogues (à l'exception de la caféine et de la nicotine) au cours des 2 années précédentes
- Prise concomitante de médicaments (exception nicotine, paracétamol, suppléments vitaminiques ou minéraux, de certains contraceptifs ou traitement hormonal substitutif.)
- Antécédent d'idée suicidaire

DESIGN DE L'ÉTUDE

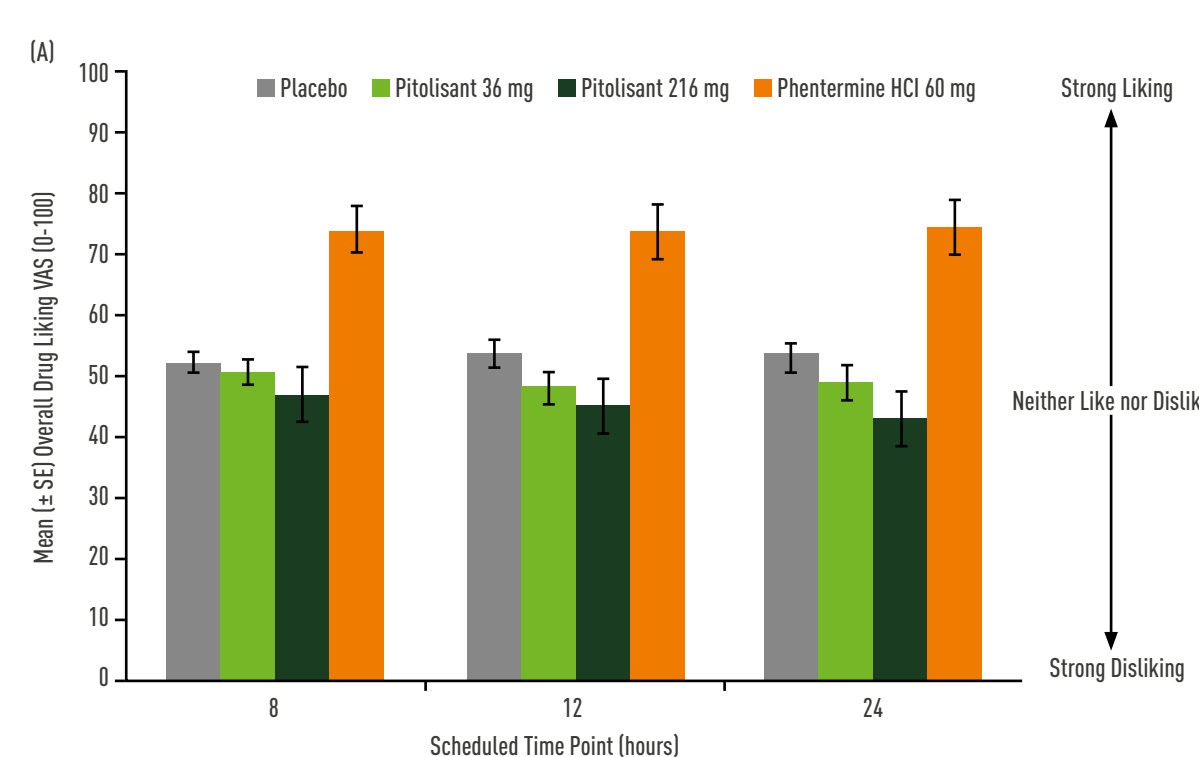


RÉSULTATS DU CRITÈRE PRINCIPAL : Emax Drug liking

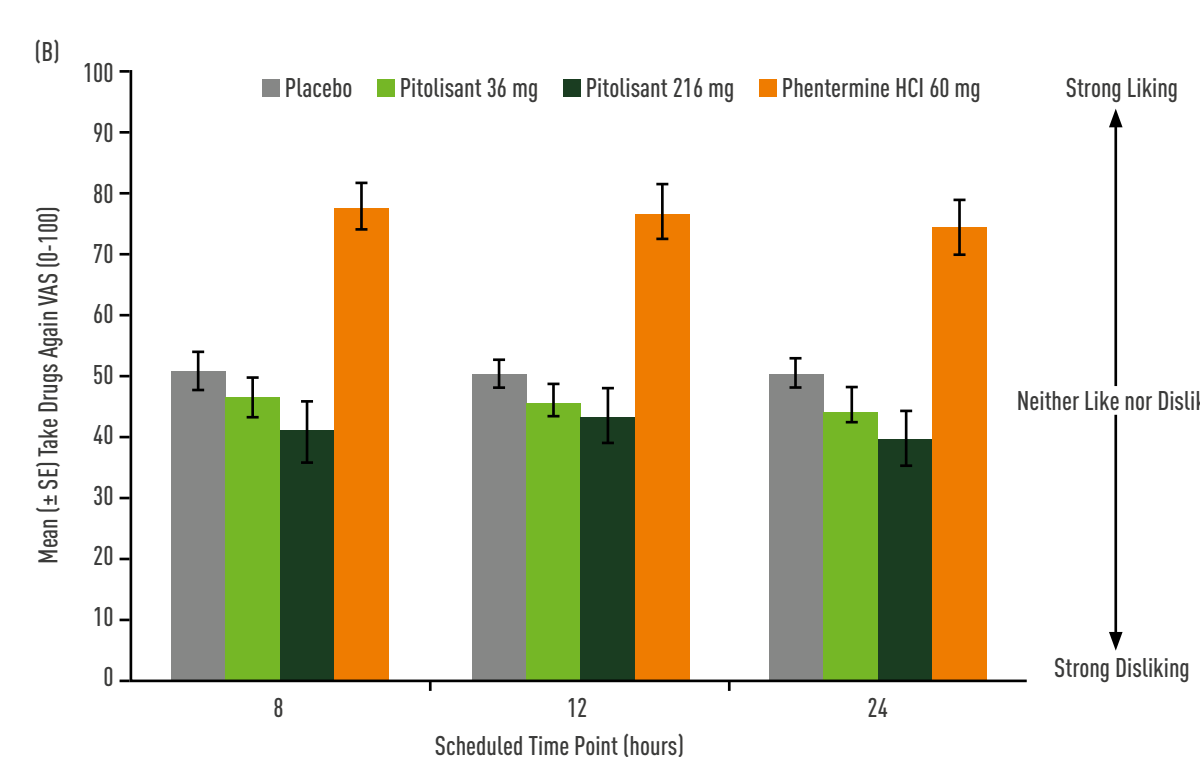


RÉSULTATS CRITÈRES SECONDAIRES

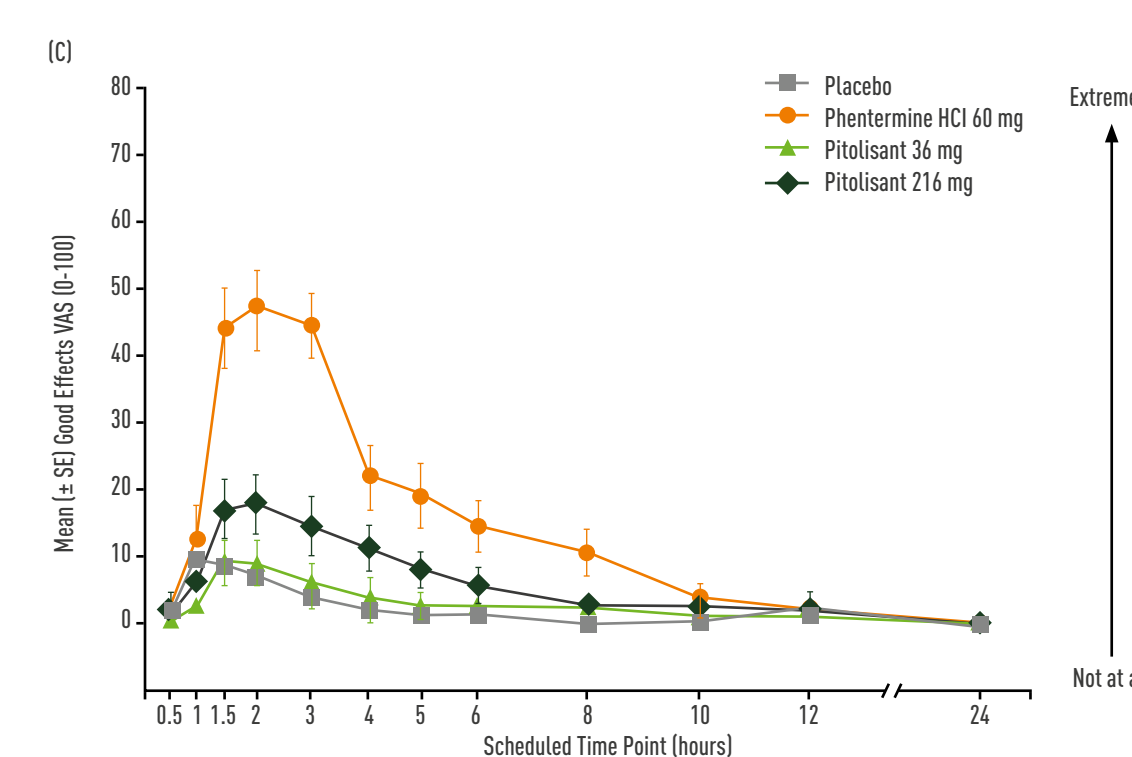
Effet Global Overall Drug Liking



Take Drug Again



Effet Global Overall Drug Liking



Autres critères d'évaluation secondaires

- Bad Drug Effects & Relaxation/Agitation : pitolisant 36 mg ≈ placebo
- Bad Drug Effects : pitolisant 216 mg > phentermine et placebo
- L'inventaire des centres de recherche sur la toxicomanie (échelles ARCI)
 - Scores accrus avec la phentermine sur toutes les échelles ARCI.
 - Pas d'augmentation des scores euphorie et de l'effet stimulant sous pitolisant
 - Pour dysphorie: Pitolisant 216mg > placebo

CONCLUSION

Tous ces résultats confirment l'absence de signal d'abus potentiel, déjà constaté dans les études précliniques et cliniques, de pitolisant à la dose thérapeutique maximale de 36 mg ou à une dose supra-thérapeutique de 216 mg. Aux USA, la FDA classe les médicaments (scheduled) selon leur potentiel d'abus et le pitolisant est le seul traitement de la narcolepsie non cité sur cette liste de substances addictives. En effet, pitolisant, de part son mode d'action différent, ne partage pas les propriétés d'abus potentiels des psychostimulants comme la ritaline (CSA Schedule III) ; le modafinil et le solriamfetol (CSA schedule IV) ou d'autres traitements utilisés dans la narcolepsie: oxybate de sodium (CSA Schedule III).