Le craving

aspects cliniques et thérapeutiques

Pr G. Brousse

Centre Interdisciplinaire Recherche Coordination des Soins & Enseignement en Addictologie

CHU Clermont-Ferrand

DEFINITION

- **Envie irrépressible de consommer la substance** *(O Guillin et al 2000),*
  - *ALORS qu'on voudrait pas avoir envie*
  - Après l'absorption d'une faible quantité de produit *(Ades 1997)*
  - En dehors de toute période de consommation, des années après un traitement réussi. *(A Charles Nicolas 1999)*

Le Craving

- Contexte
  - Concept ancien *(Wikler, 1948)*
  - Envie extrême de consommer et de ressentir les effets du produit poussant l'individu à sa recherche
  - État motivationnel subjectif impliquant **impulsion** à rechercher le produit (/le cpt) et à le consommer (/le réaliser) de façon **compulsive**
  - Facteur de maintien, gravité, rechute, de la dépendance, comorbidité, *(Everitt, 1997)*

- Interet clinique et scientifique
  - *10 000 publications au cours des 50 derniéres années dont 60% sur les 10 années passées*

Circonstances favorisantes

- L'offre

- L'effet d'amorce: déclenchement du craving
- Petites quantités de produits (inhalation de fumée)
- D'autres substances addictogénes (caféine…)(augmentation dopamine)

- Circonstances liées au contexte extérieur:
- Fumeur sevré éprouve besoin d'une cigarette après un bon repas, suite à un stress…
- Ex-toxicomane qui voit des seringues, l'enseigne d'une pharmacie, entend certaines chansons…

- Processus émotionnels (contexte interne)
- Sujet ressent sentiments associés à la drogue comme la honte, la culpabilité, l'hétéro ou l'auto agressivité, l'euphorie…
- Influence des cycles menstruels: et derniers jours du cycle *(Carpenter et al 2006)*

« TOBACCO CRAVING QUESTIONNAIRE » (TCQ)

Berlin I, Vorspan F, Singleton EG, Warot D, Heishman ST. Rehiability and Validity of the French Version of the Tobacco Craving Questionnaire. *Eur Addict Res* 2005 ; 11(2) : 62-8.

PAS DU TOUT D'ACCORD → TOUT A FAIT D'ACCORD

1 – Une cigarette maintenant n'aurait pas un bon goût.	1	2	3	4	5	6	7
2 – S'il y avait une cigarette ici, devant moi, il serait très difficile de ne pas la fumer.	1	2	3	4	5	6	7
3 – Si je fumais maintenant, je pourrais réfléchir plus clairement.	1	2	3	4	5	6	7
4 – Fumer une cigarette ne serait pas agréable.	1	2	3	4	5	6	7
5 – Je ferais n'importe quoi pour une cigarette là maintenant.	1	2	3	4	5	6	7
6 – Je me sentirais moins fatigué(e) si je fumais là, tout de suite.	1	2	3	4	5	6	7
7 – Je fumerais dès que j'en aurai l'occasion.	1	2	3	4	5	6	7
8 – Je ne serais pas capable de contrôler combien je fumerais si j'avais des cigarettes.	1	2	3	4	5	6	7
9 – Si j'avais une cigarette allumée en main, je ne la fumerais probablement pas.	1	2	3	4	5	6	7
10 - Si je fumais, je me sentirais moins déprimé(e).	1	2	3	4	5	6	7
11 - Il me serait facile de laisser passer l'occasion de fumer.	1	2	3	4	5	6	7
12 - Je pourrais mieux maitriser les choses si je pouvais fumer maintenant.	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL =

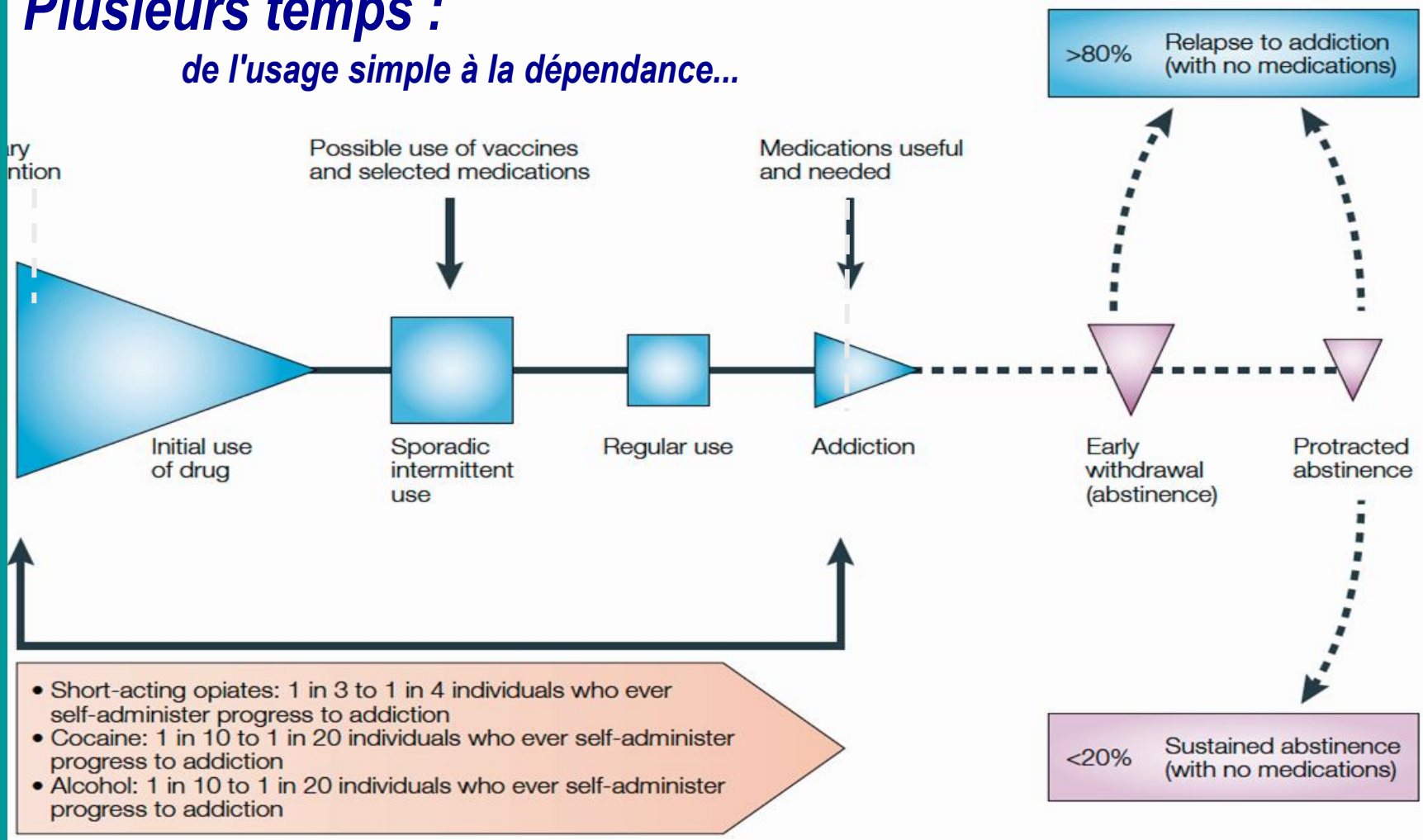
Également QSU: 32 questions *(Guillin et al 2000)*

critères	DSM-IV *dépendance*	DSM-IV *abus*	DSM5 *Trouble lié à l'usage d'alcool*
Désir persistant	X		X
Perte de contrôle	X		X
Temps passé	X		X
Tolérance	X		X
Syndrome de sevrage	X		X
Abandon des activités	X		X
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques	X		X
Incapacité à remplir obligations majeures		X	X
Situations dangereuses		X	X
Problèmes judiciaires		X	
Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux		X	X
Craving			X

Les Addictions : une maladie neuropsychiatrique chronique

Plusieurs temps :

de l'usage simple à la dépendance...



Kreek et al. *Nature Reviews Drug Discov* 2002

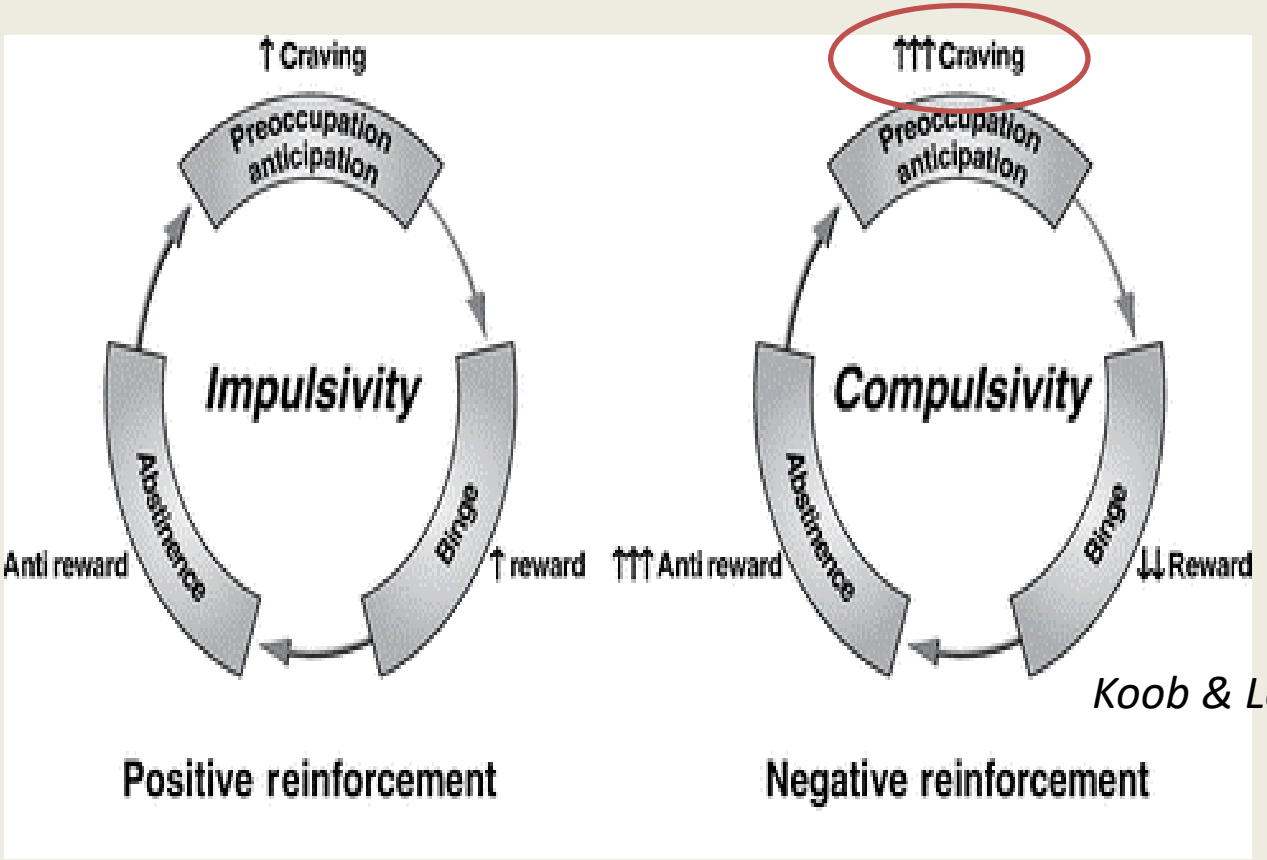
Les théories comportementales

- Théorie du RENFORCEMENT introduit par Skinner:
- Les substances douées d'effets positifs (hédonie, euphorie, amélioration des performances de mémoire, accentuation des phénomènes attentionnels) sont dits renforçateurs positifs .

- Les substances douées d'effets atténuants (atténuation d'un symptôme anxiété, angoisse ...) sont dits renforçateurs négatifs .

Passer du plaisir de fumer au besoin de fumer: autres voies?

Liking→ wanting



Koob & Le Moal, 2008

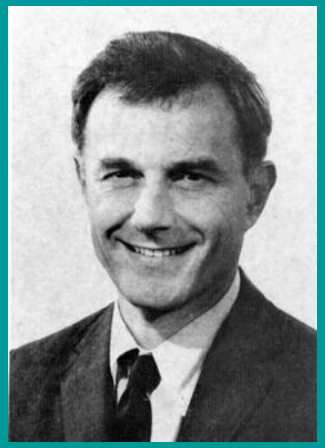
- Plaisir
- soulagement

- 99% effecteurs GABA, Glutamates, neuropeptides

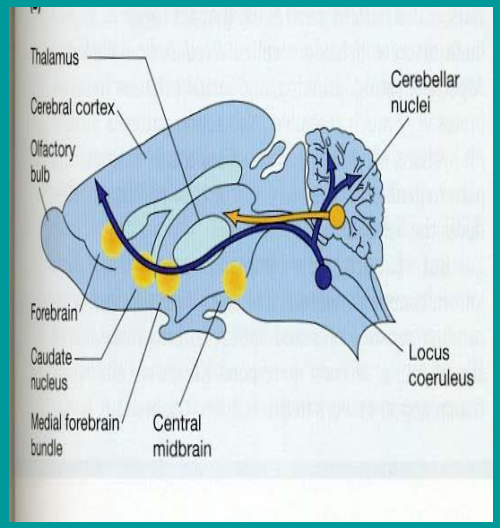
- 1% Neurones modulateurs
  - 5 HT/: traitement
  - Noradrénaline: attention
  - Dopamine: stockage/ apprentissage

?

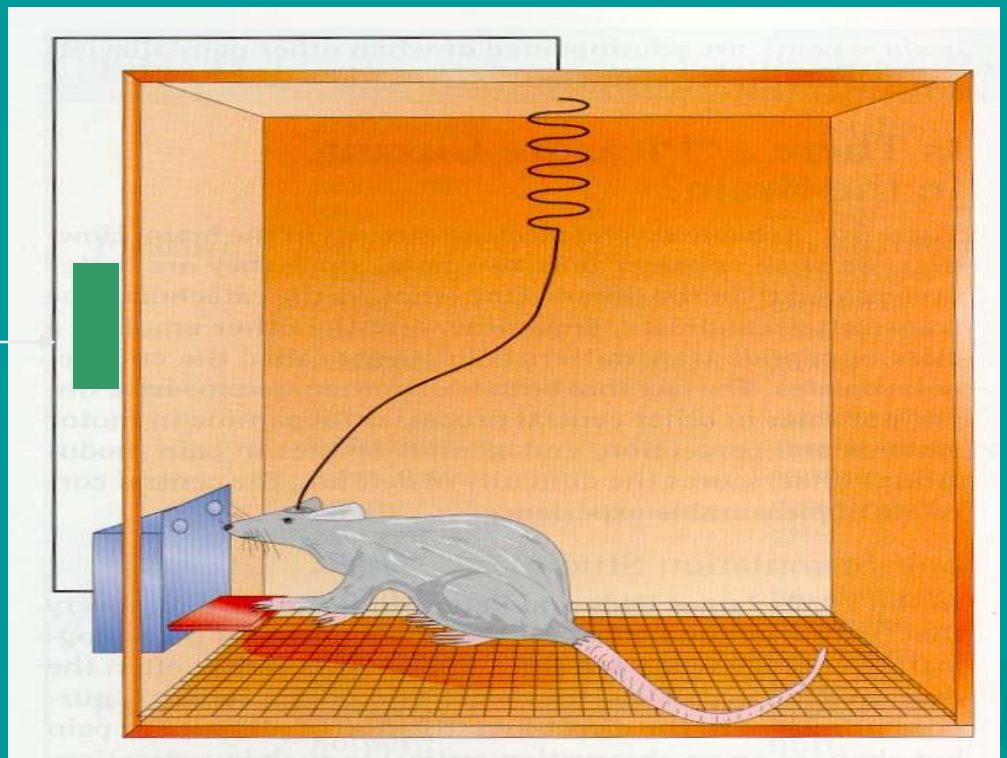
- 99% effecteurs GABA, Glutamates, neuropeptides



Olds & Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954

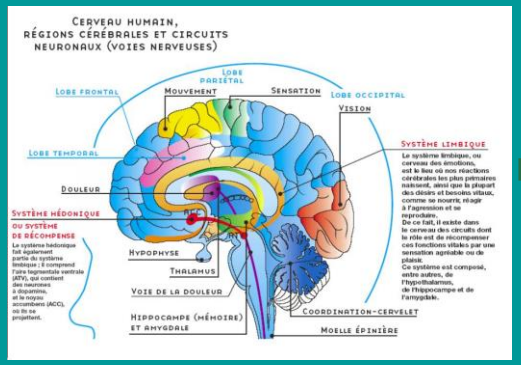


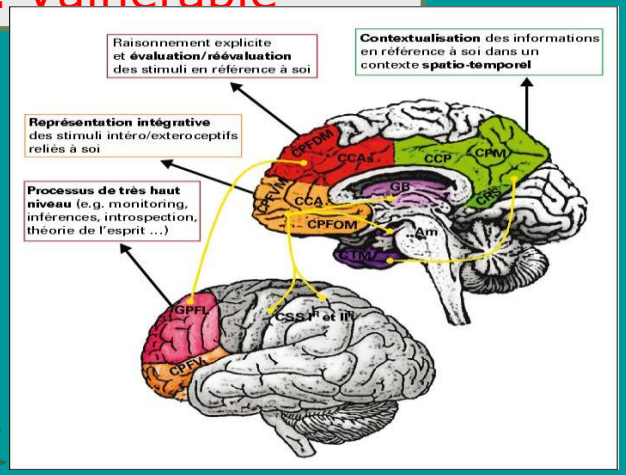
PULSE GENERATOR



Émotion: IS NOt GOOD

Cortex
LE BOSS: vulnérable





CRAVING??
???

Situations:
TENTATIONS

Clinique

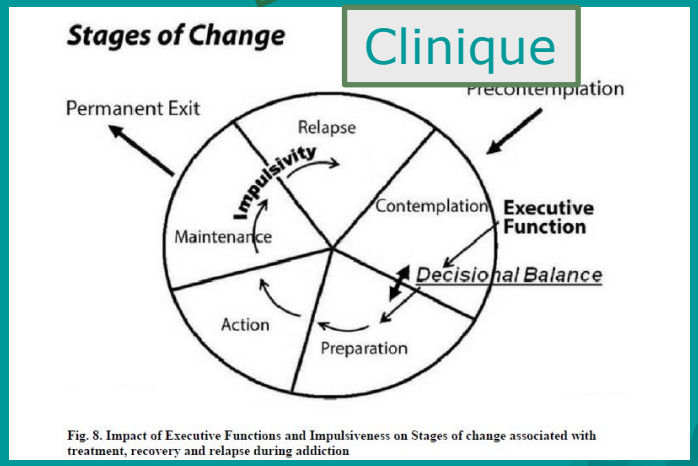


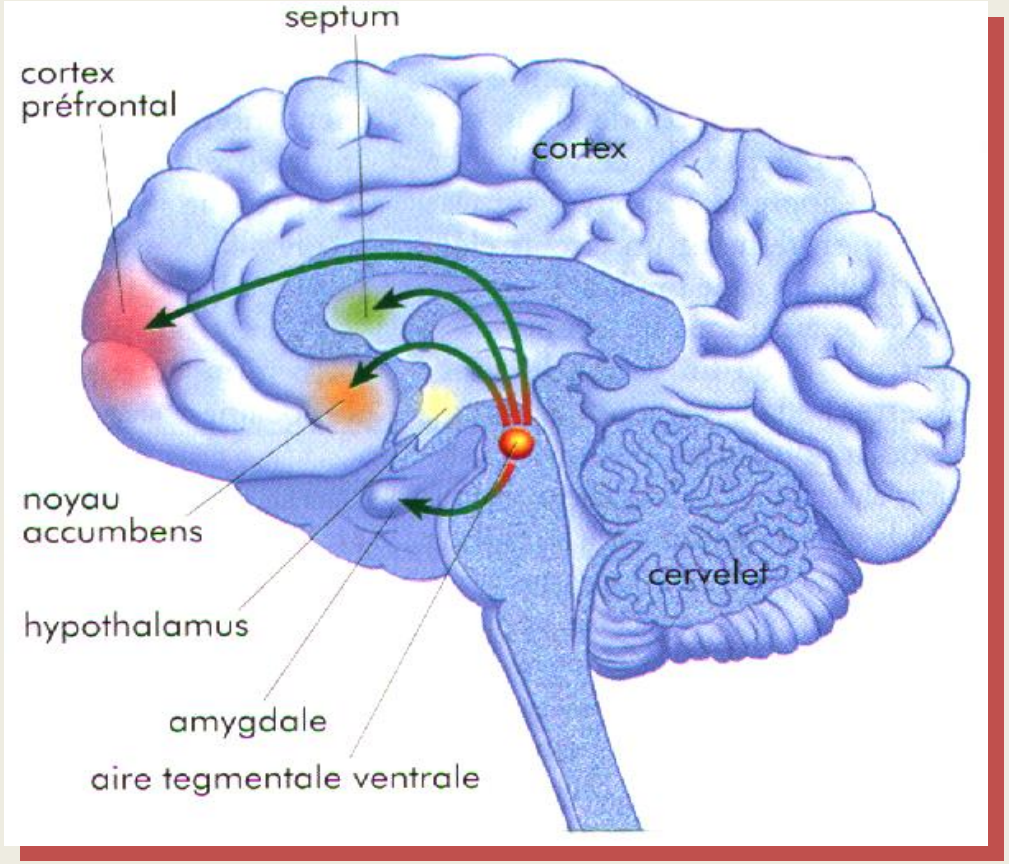
Fig. 8. Impact of Executive Functions and Impulsiveness on Stages of change associated with treatment, recovery and relapse during addiction

Neurobiologie

- La nicotine agit sur le cerveau au niveau du circuit de la récompense: effet renforçant
  - activation des voies dopaminergiques méso-cortico-limbiques
  - augmentent la concentration de dopamine dans le noyau accumbens

- Voies de la récompense et du plaisir: voies de la dépendance?

Liking



Dysfonction Dopaminergique → Addiction = perte de contrôle

- *Modèle neuroadaptatif*
- *la stimulation chronique de la sécrétion de dopamine au niveau du NACC induit une* hyper sensibilisation du système dopaminergique (mesolimbique cortical) *(Robinson and Berridge, 1993)*
- Pathologie du « mouvement »: aller vers produit
- Pulsion trop forte ou frein trop faible?

Hypothèse historique craving

A THREE-PATHWAY PSYCHOBIOLOGICAL MODEL OF CRAVING FOR ALCOHOL

ROEL VERHEUL*, WIM VAN DEN BRINK and PETER GEERLINGS

- ***Le Modèle à trois dimensions biologiques de Verheul (1999)***

- **Craving de récompense:** histoire familiale dépendance, personnalité «hédonique» précoce, binge

Dysregulation Dopa/ opioïd,

- **Craving de soulagement:** stress, effets renforçateurs négatifs des produits, tardif, sensibilité aux sevrages

Dysregulation Gaba / glutamate

- **Craving « obsessionnel »** : compulsion pensées intrusives, perte de contrôle,

Dysregulation 5HT

Viveros et al, 200

Système endocannabinoide

- **Cannabinoides: inhibiteurs**
  - Modulateurs (plasticité)
  - Impliqués dans pathologies psychiatriques?
- **Cannabis**
  - Régulièrement consommé/ Tabac
  - THC

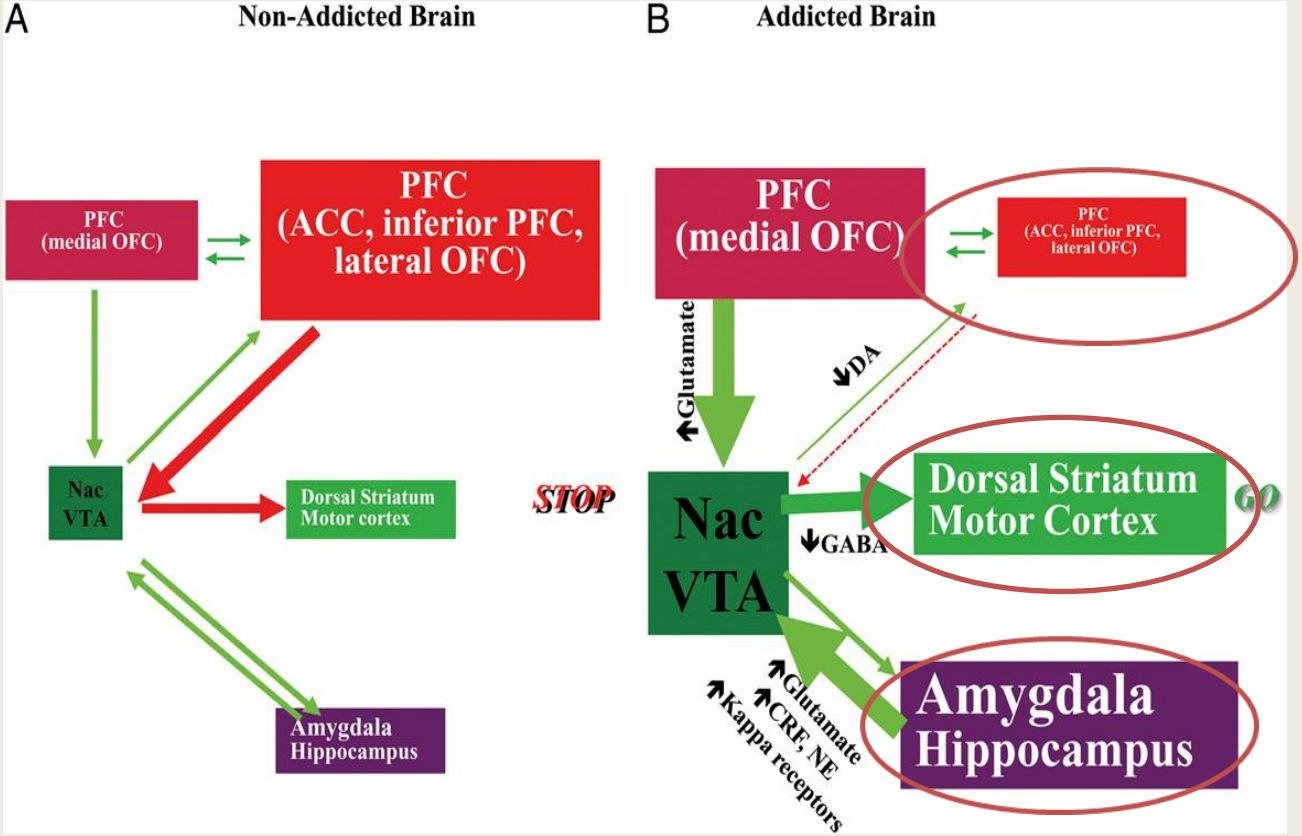
Système endocannabinoide ENDCA

- ✓ Anandamide ou AEA (Ethanolamide of arachidonic acid), 2 arachidonoylglycerol (2-AG), noladin (2 AGE), virodhamine, NADA…
- ✓ Recepteurs CB1, CB2

- **Interactions**
  - Exposition chronique nicotine: augmentation des ENDCA en particulier anandamide
  - Antagonsites CB1 (rimonabant) réduit effet renforçateur de la nicotine, le craving et la prise de poids…risque dépressif suicidaire
  - Atténuation croisée des effets de sevrages
  - THC inhibe les effets anxiogènes de la nicotine
  - Implication du système corticotrope

Passer du besoin de fumer au processus automatique: autres voies?

Liking→ wanting→ must do



Mono amines oxydases (1)

- **Monoamine oxydase A et B** *(Fowler 1996, Lewis 2007)*
  - Enzymes qui jouent un rôle crucial dans le contrôle et régulation des concentrations des neurotransmetteurs dans le SNC: Adrenaline, Noradrenaline (MAO **A**) , Serotonine (MAO **A** B) et Dopamine (MAO **A B**)
  - **Inhibition MAO**: Contribution à la dépendance à la nicotine
  - La nicotine seule n'inhibe pas les MOA
  - Autres composants du tabac qui interviennent

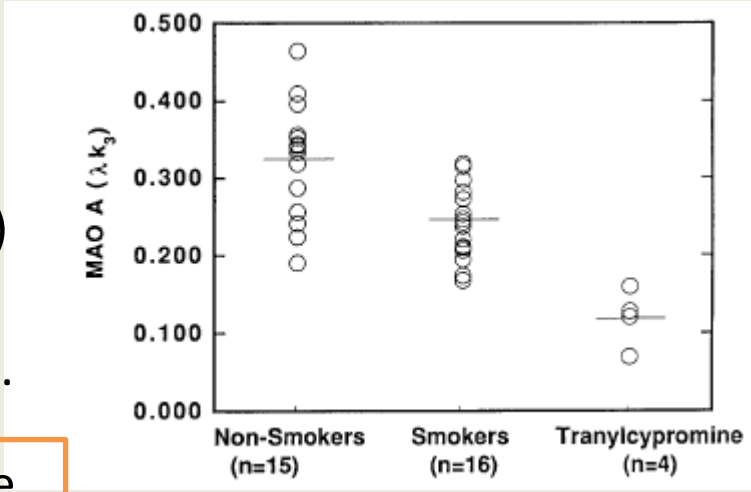
Inhibiteurs de la MOA: effet antidépresseur

- **Dysfonction MOA: implication dans plusieurs pathologies mentales**
  - Dépression, schizophrénie, Parkinson, Démence type Alzheimer…

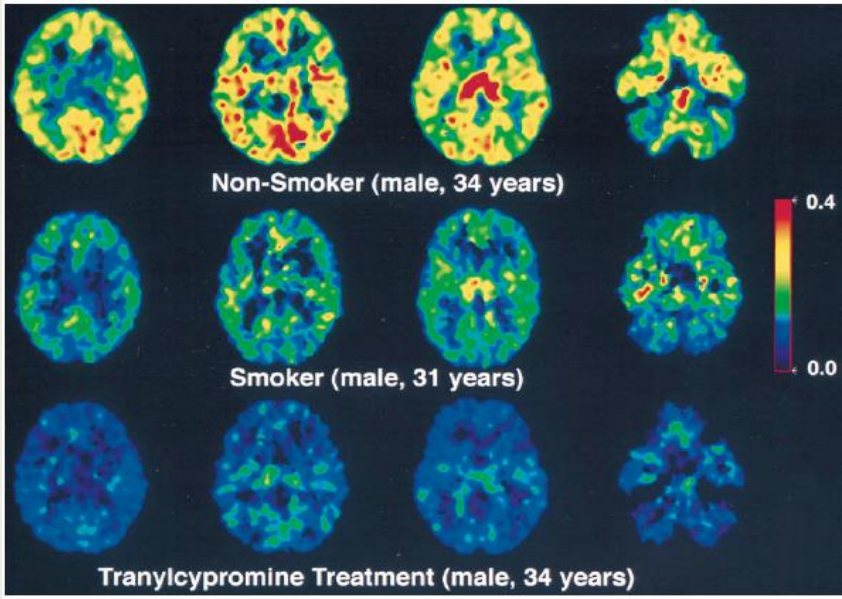
Mono amines oxydases (2)

- **Monoamine oxydase (MOA) inhibée chez les fumeurs** *(Fowler et al 1996, 2003)*

  - **MOA A**
    - Activité cérébrale chez 16 fumeurs vs 15 non fumeurs (nf)
    - 4 nf traités par un antidépresseur inhibiteur MAO.



Concentration MAO A réduite de 60% par antidépresseur et 30% chez fumeurs



  - **MAO B** également inhibée 40% fumeurs <u>chroniques</u>

  - **<u>Phénomène lentement</u> réversible**

Mono amines oxydases (3)

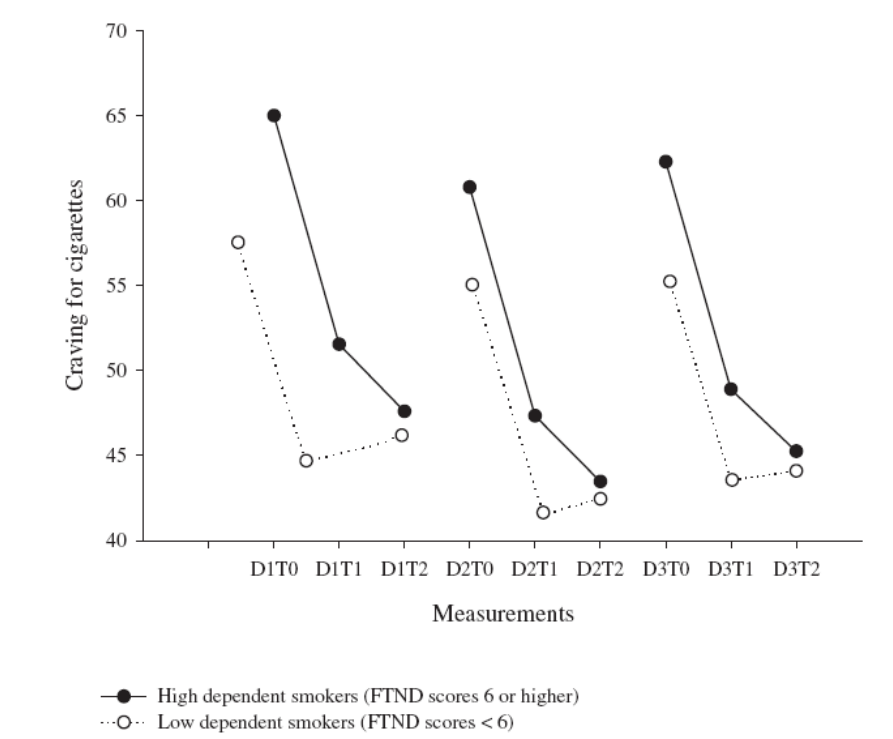
- **Monoamine oxydase A et B inhibées chez les fumeurs**
  - Augmente effet addictif de la nicotine (agissant sur Dopa)
  - **Effet co addictif** pour les autres substances (alcool, cannabis…) prises simultanément
  - **Effet protecteur** (MAOB /park) **toxique** (MAO A /peroxide hydrogene)
  - Possible implication de **polymorphismes génétiques**
  - **Question: fumer pour lutter contre « dépression /dysphorie» et arrêt du tabac depressiogéne**
  - **Inhibiteurs dans tabac: TMN (mais à forte dose), farnesylacetone, TIQ (pro neurotoxine dans boisson et aliments) + tabac forme des cyanoamines, 2 Naphthylamine (agent carcinogène), β carbolines (irréversible?)**

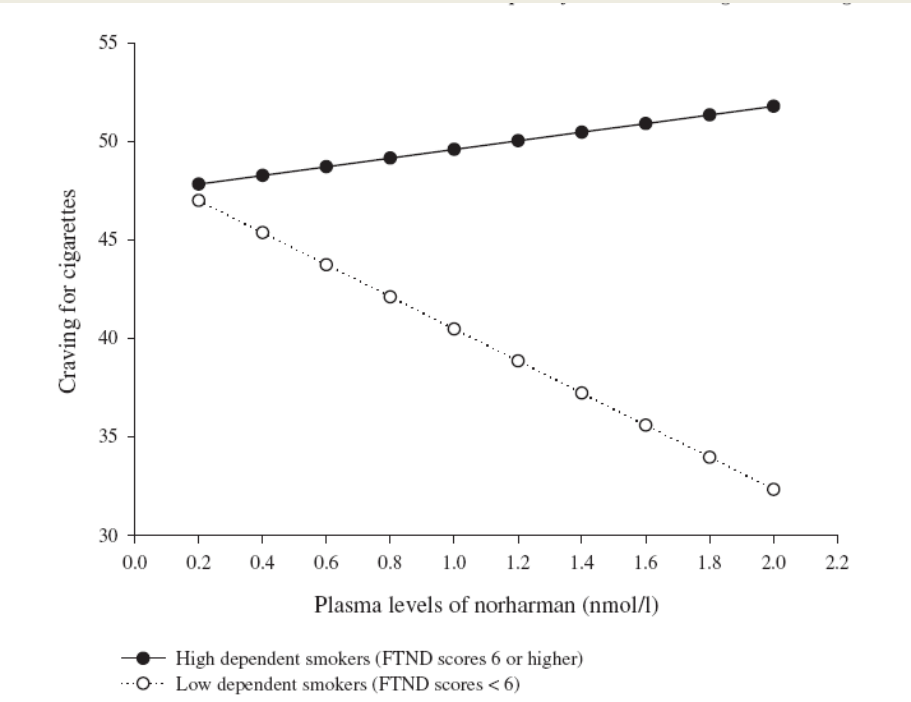
Table 2
Monoamine oxidase inhibitors in cigarette smoke

Compound	Inhibition	Reference
Farnesylacetone		Castagnoli et al. (2002)
2,3,6-Trimethyl-1,4-naphthoquinone	Inhibits MAO-A and MAO-B	Castagnoli et al. (2002)
TIQ adducts	Competitively inhibits MAO-A and MAO-B. Reversible inhibition	Mendez-Alvarez et al. (1997)
2-Naphthylamine	Potent inhibition of MAO-B	Hauptmann and Shih (2001)
Harman	Competitive inhibitor of MAO-A, $IC_{50} = 0.34\ \mu M$	Herraiz and Chaparro (2005)
Norharman	Competitive inhibitor of MAO-A and MAO-B, MAO-A $IC_{50} = 6.5\ \mu M$, MAO-B $IC_{50} = 4.7\ \mu M$	Herraiz and Chaparro (2005)

Mono amines oxydases (4)

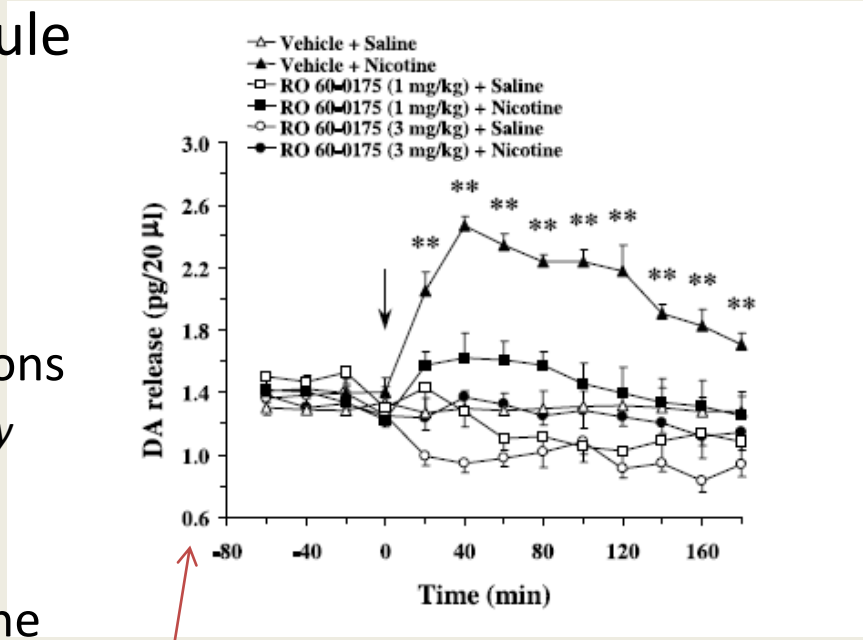
- **Harman et Norharman** *(Van Den Eijnden, 2003)*
  - β carbolines
  - Constituant normal de l'organisme
  - Présent dans tabac et dans boissons alcoolisées
  - Action sur concentrations dopamine
  - **Diminueraient craving** (étude 38 fumeurs , T0 abstinent 12H, T1T2 tabac, 3 j)





Autres substances

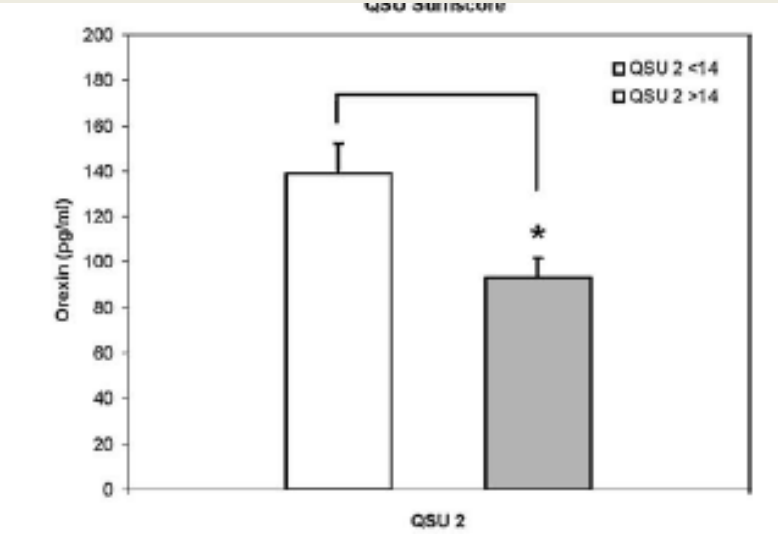
- Sérotonine
  - Exposition aigue à la nicotine: stimule sécrétion 5HT
  - Exposition chronique à la nicotine induirait
- une diminution **localisée** des concentrations de 5HT dans l'hippoccampe *(Balfour et Ridley 2000)*
- Cette réduction serait associée à la diminution de l'anxiété, ressentie après une cigarette
- Implication des récepteurs 5HT1A: up régulés et à l'origine de la sensation d'anxiété lors du sevrage
- Augmentation de la sensibilité des récepteurs 5HT2c: leur stimulation bloque la libération de DOPA dans le NA *(Di Matteo, 2004)*

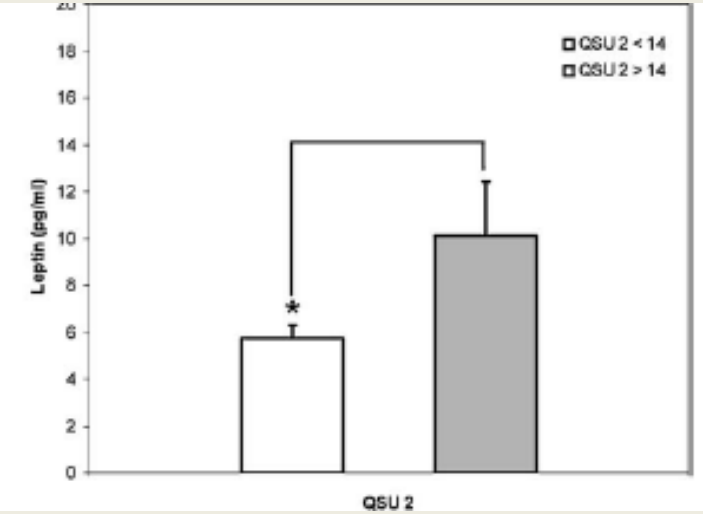


Autres substances

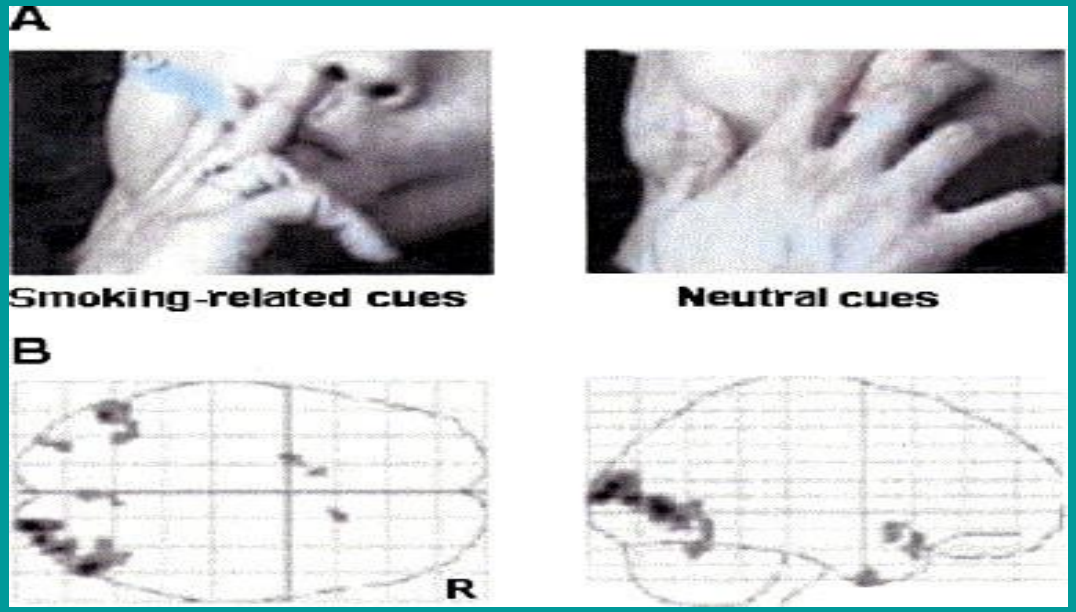
- leptine* /Orexine**
  - Peptides régulateurs de l'appétit*, du sommeil**
  - Impliqués dans le circuit de récompense (Transmission DOPA): orexine stimule, Leptine inhibe
  - 60 fumeurs vs 64 contrôles: corrélation négative entre concentration plasmatique d'orexine et craving à la nicotine et association positive leptine/craving

(Von der Goltz 2010)





Les facteurs d'exposition

- L'exposition à des stimuli visuels (photos ou vidéos) en lien avec la fumée ou la cigarette augmente le désir de fumer *(Geier et al 2000)*, cette envie est décrite plus comme plaisante que déplaisante: modèles de réactivité (Carter,Tiffany 1999)
- 

A: stimuli and neutral cue
B: Régions of significant regional cerebral blood flow (rCBF) changes induced by smoking cues in 12 smokers. R = right. Transverse and sagittal glass brain views show voxels with significant brain activation ($p < .001$, uncorrected). (Yasuno et al 2007)

- Le niveau de craving du fumeur induit des biais attentionnels quantifiables *(Waters et al 2003)*

Aspects physiopathologiques

- De nombreux mécanismes neurobiochimiques seraient impliqués (dopamine, glutamate et 5HT).

- *Craving et alcool:*
  - *Théories neurobiologiques (Verheuml et al 1999):*
    - *Reward craving: des stimuli physiologiques et non physiologiques induisent des augmentation de dopamine au niveau du Noyau accumbens, défini comme un centre de « récompense/plaisir ». Dans cette théorie dysrégulation des systèmes dopa/opiodes et recherche de récompense/plaisir.*
    - *Relief craving: dysregulation GABA/glutamate, recherche de soulagement*
    - *Obsessive craving: 5HT dysrégulation. Perte de contrôle, compulsions*

Craving et dépendance

- Smolka et al 2005:
- 10 fumeurs dépendance mesurée Fagerström (FTND)
- Soumis a des stimuli visuels réactifs et neutres et IRMf Blood oxygen level dependent (BOLD) réponse corrélée à la sévérité de la dépendance et sévérité du craving .

- Corrélations positives entre BOLD activité et scores FTND dans les zones impliquées dans attention visuospatiale (anterior cingulate cortex, parietal cortex, parahippocampal gyrus and cuneus) et activation motrice (primary and premotor cortex, supplementary motor area).

- Les stimuli induisant un craving étaient associées à une activation dans les aires mesocorticolimbiques impliquées dans la motivation et dans des régions impliquées dans la mémoire épisodique.

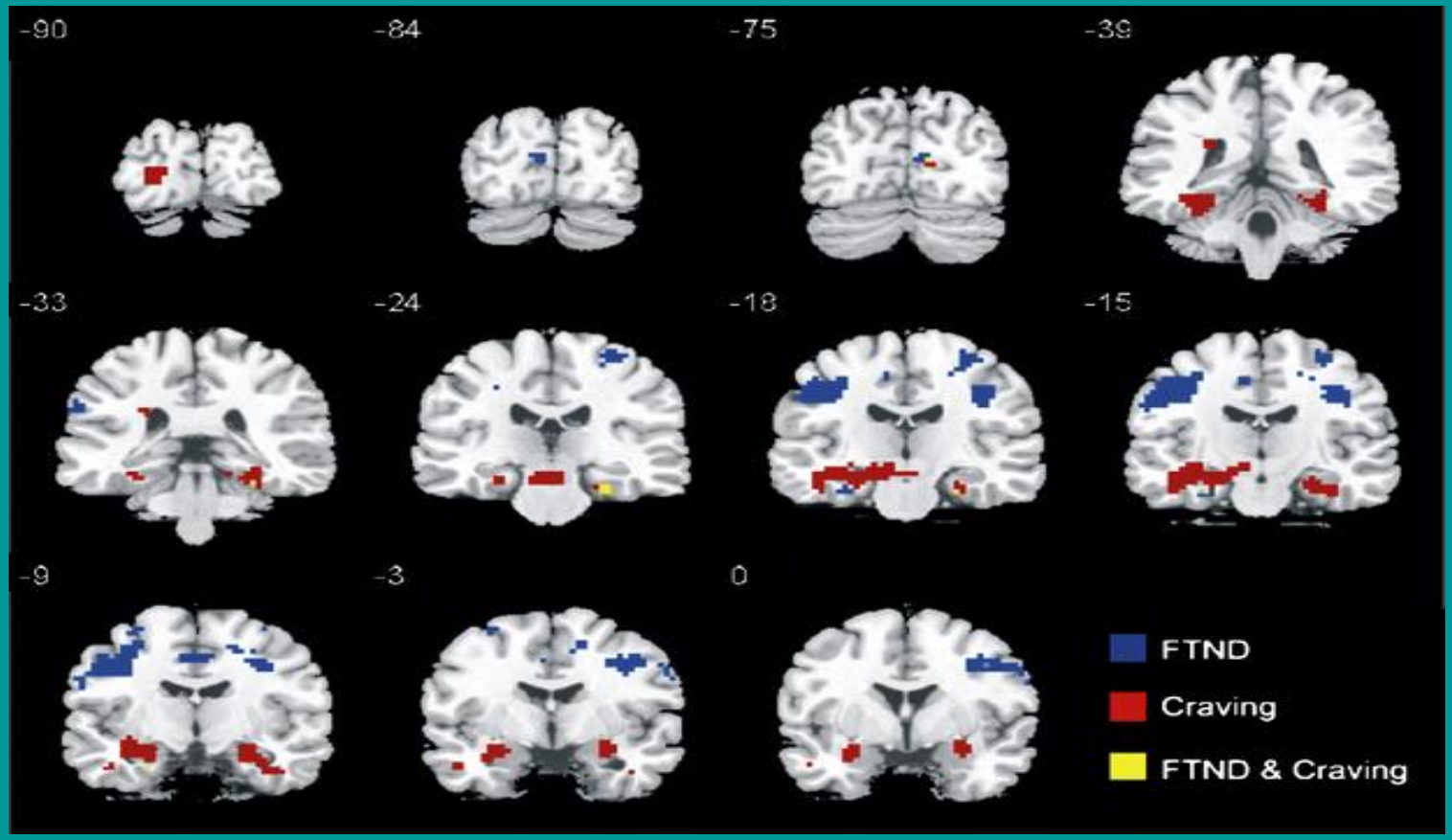


Fig. 4 Statistical parametric maps showing brain areas in which cue-induced BOLD changes were associated with nicotine dependence, craving or both ($p<0.005$; cluster size≥10 voxels) *(Smolka et al 2005)*

Aspects psychopathologiques

- Théories de conditionnement *(Modell et al 1992):*
  - Des stimuli conditionnels induiraient des réponses conditionnées mimant des symptômes de manque dont le craving serait une expression psychique.

- Théories cognitives *(Wright et al 1993)*
  - *Cognitive labeling model:* balance interne externe
  - *Dual affect model*: balance entre deux systèmes positifs (stimuli) et négatifs (sevrage) se régulant l'un l'autre
  - *Dynamic regulatory model* : impliquant les stratégies de coping et de contrôle du sujet
  - *Cognitive processing model:* le craving résulterait de l'activation d'un processus non automatique

Aspects thérapeutiques

Les thérapeutiques préventives de la rechute

TABLE 1. Medications Used to Prevent Relapse of an Addictive Disorder

Addictive Substance or Potential for Addiction	Medication
Heroin	Methadone[a], buprenorphine[a]
Alcohol	Naltrexone[a], acamprosate[a], disulfiram[a], topiramate[b]
Nicotine	Bupropion[a], nicotine replacement[a], rimonabant
Cocaine[c]	Disulfiram[b], topiramate[b], modafinil[b], propranolol[b], baclofen[b]
Potential for cocaine or alcohol addiction	Rimonabant
Potential for alcohol addiction	Ondansetron

[a] Approved by the Food and Drug Administration (FDA) for this indication.
[b] Approved by the FDA for another indication.
[c] No medication is currently approved by the FDA for this indication.

O'Brien 2005

Thérapeutiques du Craving *(O'Brien 2005)*

- Disulfiram
  - Antabuse, inhibe dopa beta hydroxylase
  - Diminution consommation cocaïne *(Carroll 2004)* comorbide consommation d'alcool *(Higgins 1993)* ou d'opioides *(Petrakis 2000),* intérêt association thérapeutique (buprenorhpine)
- Acamprosate
  - Diminue les flux glutamate, diminue flux ca++, diminue excitabilité récepteurs NMDA, taurine like
  - Efficace dans craving combiné naltrexone *(Kieffer 2003)*
- Naltrexone
  - Bloque récepteurs opiacés nucleus accumbens, alcool *(Rohsenow 2000)*
- Les TTT gabaergiques: Topiramate, vigabatrin, baclofen
- Modafinil (cocaine, *Dckis et al 2003)*
- Propanolol *(Cocaine, Kampman 2002)*
- Olanzapine *(Alcool, Hutchison 2006)*

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Naltrexone
  - Etude Mason *(2005)* association naltrexone et substitution nicotinique était intéressante chez les patients présentant la double **addiction alcool-tabac** avec des bénéfices sur l'arrêt du tabac et de l'alcool avec une limitation des symptômes de manque.
- Baclofen
  - 16 fumeurs *(Cousins et al 2001)*, pas d'effets dans le craving, mais modifications émotionnelles favorisant l'arrêt du tabac

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Bupropion
  - Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine).
  - Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases.
  - Effet sur le craving *(Ferry et al 1994)*
  - Revue de la littérature *(Mooney et al 2006)*
    - *Intérêt dans atténuation du craving*
    - *Intérêt des associations médicamenteuses*
    - *Intérêt d'approches pharmacogénétiques*
      - *Meilleure efficacité du bupropion dans le craving chez les patients homozygotes pour l'alléle A2 (comparativement à alléle A1) du géne DRD2 (récepteur dopa D2) ((David et al 2007)*
  - Intérêt de la forme SR du bupropion dans craving pour addicts tabac sans fumée *(Dale et al 2007)*

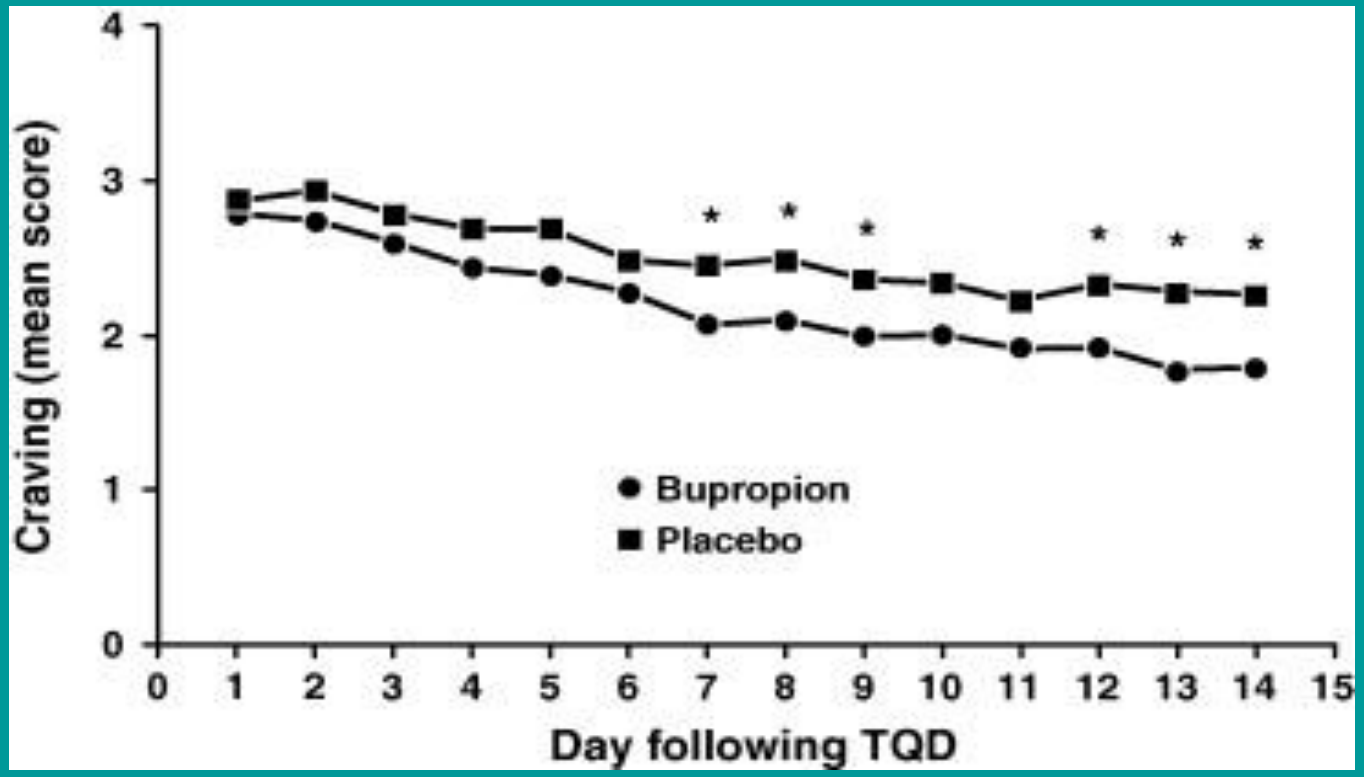


Fig. 3. Mean score for the daily diary item craving ("desire to use tobacco") for the first 14 days following target quit date (TQD) according to treatment group. An asterisk (*) indicates a significant ($p \leq 0.05$) difference between treatment groups. The number of subjects with data available ranges from 96 to 104 for bupropion SR and 94 to 107 for placebo. ***(Dale et al 2007)***

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Dispositifs de substitution nicotinique
  - *Evans et al (2006)*
  - Étude du dispositif nicotinique transdermique (O,7,21,42mg) chez 75 hommes et 53 femmes.
  - La suppression des symptômes de craving est dépendante de la dose délivrée, indépendamment du sexe, mais avec augmentation des EI (surtout chez les femmes)

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Varenicline

- Agoniste partiel du récepteur nicotinique alpha4ß2 (libération modérée dopamine s'opposant au besoin impérieux, entraînant simultanément une réduction des effets de récompense et de renforcement en empêchant la liaison de la nicotine).
  - Intérêt dans le craving: *Revue Cochrane (Cahill et al 2007)*
    - analyse de 5 études randomisées comparant Varenicile/Placebo, dont trois incluaient un bras comparateur au bupropion, dans le traitement de l'arrêt du tabac, une étude sur la prévention des rechutes, Une étude sur cytisine
    - 4924 patients
  - Résultats:
    - Diminution du craving supérieure placebo (*Sayette 2000, Shiffman 2004),*
    - Prudence quand aux outils utilisés et notion de craving
    - Supérieure au bupropion dans le craving *(Gonzales 2006, Jorenby* 2006, Nides 2006)
    - Les études de phases II plaident en faveur d'une relation dose effet *(Nides 2006, Oncken 2006)*

Table 2. Measures of Withdrawal and Craving Using MNWS & QSU-brief: Repeated-Measures Analysis of Data for Week 1 through Week 7

	No.*	Least-Square Mean (SE)†	Comparison vs Placebo: Difference (SE)	95% CI	*P* Value	Effect Size‡
MNWS						
Varenicline						
Urge to smoke	341	1.11 (0.04)	–0.54 (0.06)	(–0.66 to –0.42)	<.001	–0.67
Negative affect	341	0.59 (0.03)	–0.19 (0.04)	(–0.27 to –0.11)	<.001	–0.30
Restlessness	340	0.70 (0.04)	–0.14 (0.05)	(–0.24 to –0.03)	<.01	–0.16
Increased appetite	341	1.04 (0.05)	0.12 (0.06)	(0.00 to 0.24)	.04	0.15
Insomnia	341	0.69 (0.04)	0.05 (0.05)	(–0.05 to 0.15)	.36	0.06
Bupropion SR						
Urge to smoke	318	1.41 (0.05)	–0.24 (0.06)	(–0.36 to –0.12)	<.001	–0.30
Negative affect	318	0.62 (0.03)	–0.16 (0.04)	(–0.25 to –0.08)	<.001	–0.25
Restlessness	317	0.74 (0.04)	–0.09 (0.05)	(–0.20 to 0.01)	.08	–0.10
Increased appetite	318	0.88 (0.05)	–0.04 (0.06)	(–0.16 to 0.08)	.56	–0.05
Insomnia	318	0.75 (0.04)	0.11 (0.05)	(0.00 to 0.21)	.048	0.13
Placebo						
Urge to smoke	337	1.65 (0.05)				
Negative affect	337	0.78 (0.03)				
Restlessness	337	0.84 (0.04)				
Increased appetite	336	0.92 (0.05)				
Insomnia	337	0.64 (0.04)				
QSU-brief Total Craving Score						
Varenicline	341	1.69 (0.05)	–0.45 (0.06)	(–057 to –0.32)	<.001	–0.33
Placebo	337	2.13 (0.05)				
Bupropion SR	318	1.92 (0.05)	–0.21 (0.07)	(–0.34 to –0.08)	.001	–0.15

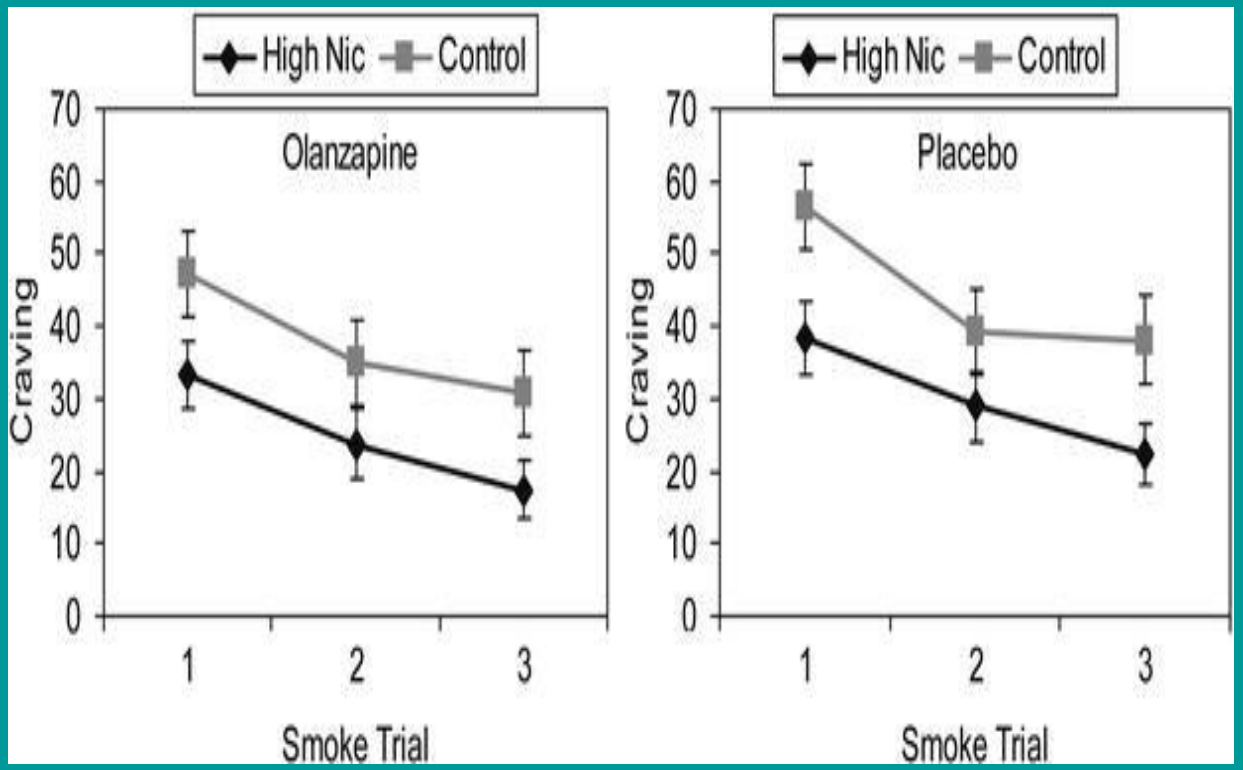
Abbreviations: bupropion SR, sustained-release bupropion; CI, confidence interval; MNWS, Minnesota Nicotine Withdrawal Scale; QSU-brief, Brief Questionnaire of Smoking Urges.
*Includes data for all participants who had an assessment for the subscale both at baseline and at least 1 of the visits for weeks 1 through 7.
†Higher scores on the MNWS (range of possible scores, 0-4) indicate greater intensity of symptoms. Higher scores on the QSU-brief (range of possible scores, 1-7) indicate greater intensity of urge to smoke.
‡Least-square mean difference divided by the pooled SD at baseline.

(Gonzales et al 2006)

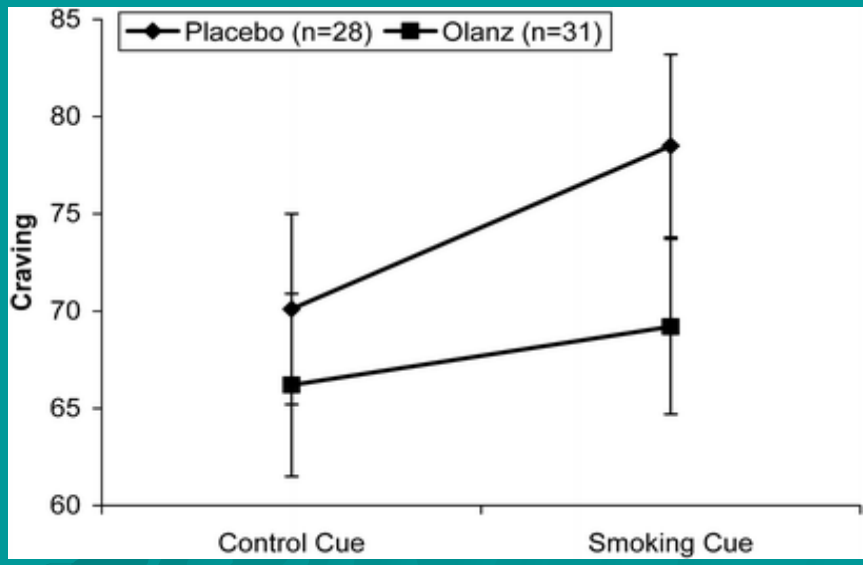
Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Rimonabant
  - Antagoniste récepteur CB1
  - *Revue Cochrane (Cahill et Ussher 2007)*
    - Trois études (STRATUS)
    - Effets sur craving nourriture à posologie (20mg/J)

- Olanzapine
  - Antagoniste de plusieurs récepteurs: dopaminergiques D2 et D4, histaminique H1, muscarinique et 5-HT2.
  - Atténuerait les stimuli réactifs induisant le craving *(Hutchison et al 2004),* mais n'attenue pas les effets de prise de tabac sur le craving



Craving scores after smoking each cigarette. There were no significant effects for medication



Craving scores after exposure to control cues and smoking cues ($P<0.001$). There was only a marginally significant increase in the olanzapine condition ($P=0.05$)

(Hutchison et al 2004)

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Topiramate
  - Antiépileptique, thymorégulateur?
  - Antagoniste des récepteurs au glutamate, potentialisateur du GABA, bloqueurs des canaux Ca^{++} et Na^{+}.
  - L'action: diminution de la facilitation de la dopamine et une normalisation des niveaux de dopamine dans le système mésolimbique.
  - Bénéfique dans le traitement du craving à l'alcool, la nicotine, et d'autres drogues *(Bobes et al 2004).*
- *Johnson et al 2003*: diminution du craving chez alcoolodépendants (25 à 300mg/j), en 2005 chez 94 fumeurs alcoolodépendants retrouvait pour les patients ayant reçu topiramate (jusqu'à 300 mg/jour) sur 12 semaines une meilleure abstinence tabagique (significative) par rapport aux patients sous placebo (16,7% vs 6,9%)

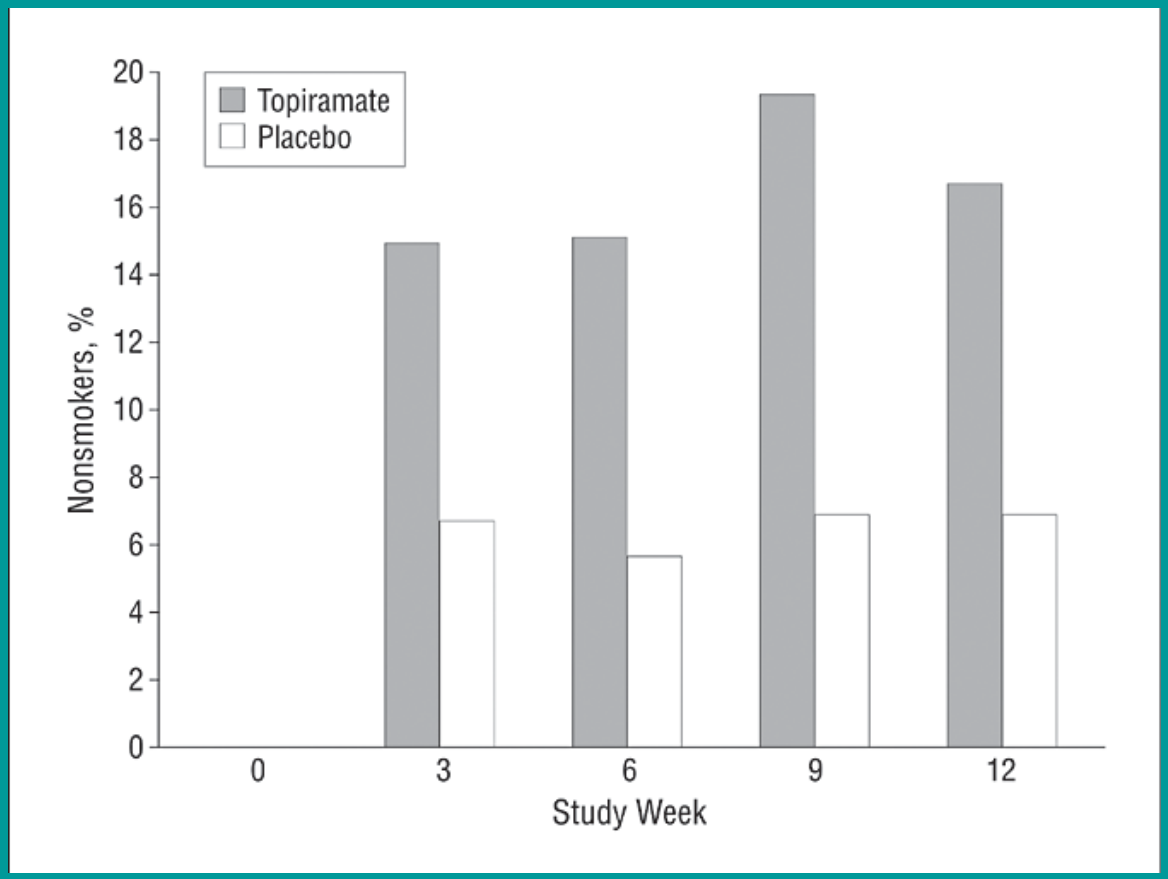


Figure. Percentage of self-reported nonsmokers by study week. For the topiramate group, n = 45, 40, 33, 31, and 30 at weeks 0, 3, 6, 9, and 12, respectively; and for the placebo group, n = 49, 43, 36, 29, and 29, respectively. Reprinted from Johnson[23] with permission from Elsevier, copyright 2004.

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Topiramate
- *Sofuoglu et al (2006)*: 12 fumeurs topiramate (25 ou 50mg/jour) en une fois puis perfusion de nicotine (0,5 ou 1mg) ou placebo
  - Atténuation de la réponse cardiovasculaire à la nicotine
  - Augmentation de l'effet subjectif de la nicotine

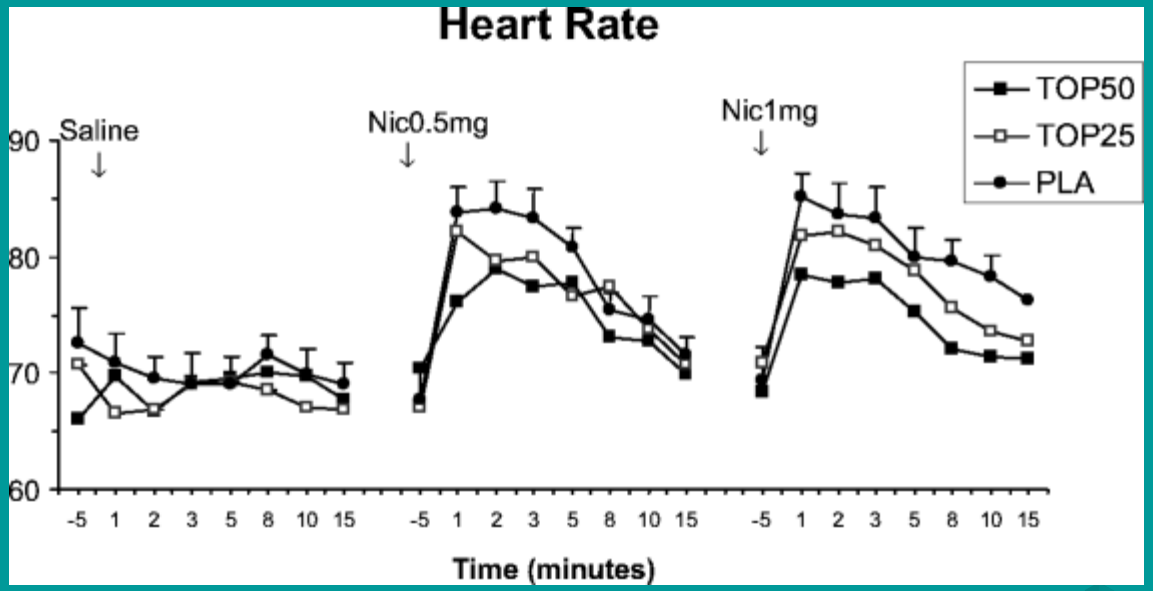


Fig. 1 Topiramate treatment effect on the heart rate response to saline and nicotine administration. *(Sofuoglu et al 2006)*

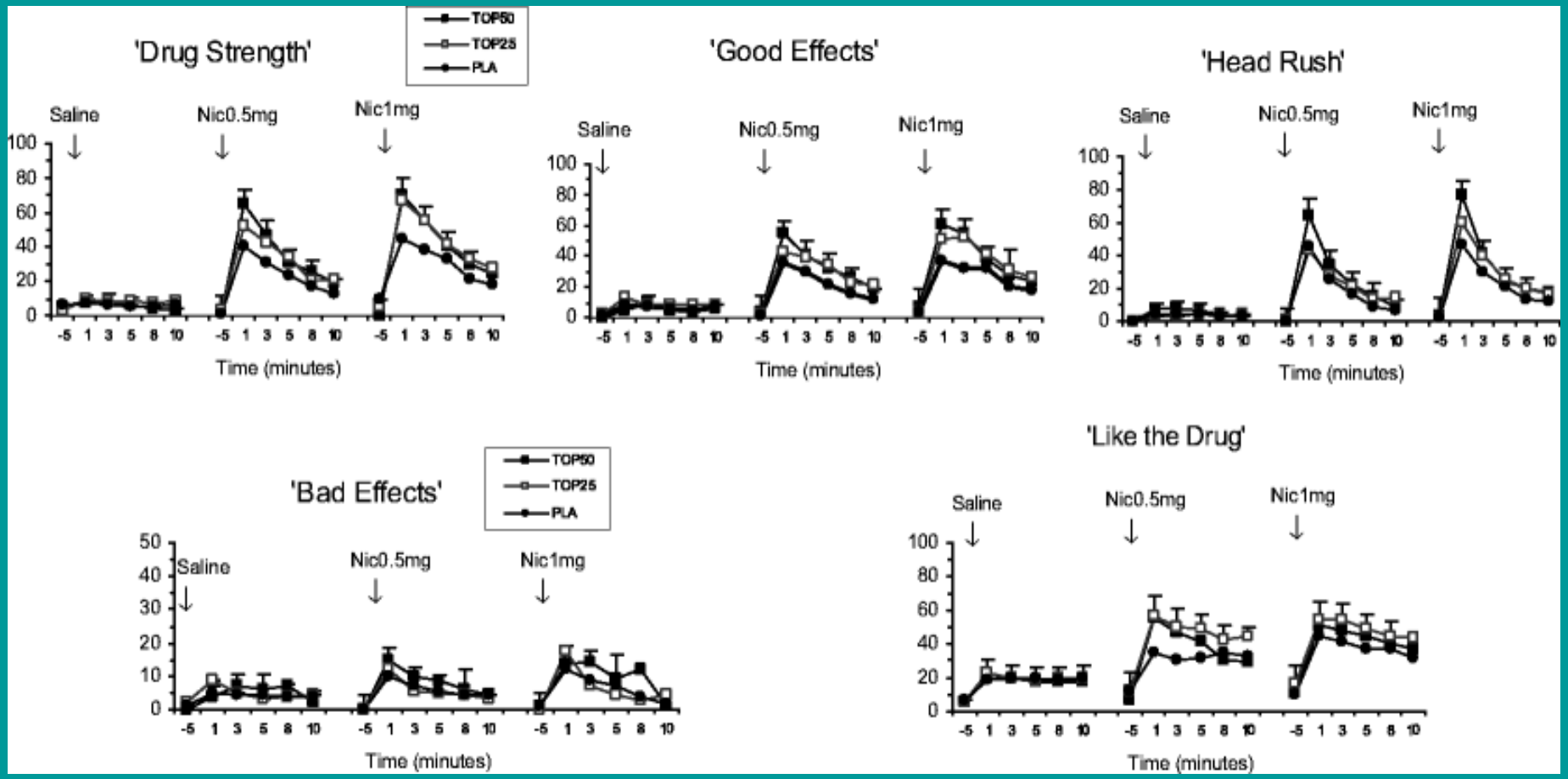


Fig. 2 Topiramate treatment effect on the DEQ responses to nicotine administration. Measurements were taken just before and 1, 3, 5, 8, and 10 min after saline and nicotine (0.5 and 1.0 mg/70 kg) administrations. Significant treatment effects, relative to placebo, were observed for "head rush" at 50 mg topiramate and for "drug strength," "good effects," and "drug liking," at both 25 and 50 mg topiramate treatments ($p<0.05$) *(Sofuoglu et al 2006)*

Thérapeutiques du Craving et addiction à la nicotine

- Topiramate
- *Khazaal et al (2006)*
  - Doses flexibles de topiramate (50 à 800mg/j) à 13 fumeurs
  - 6 des 13 abstinents à 12 mois, deux ont réduits leur consommation de 50%,
  - Effets indésirables, mais intérêt de l'effet perte de poids

- *Reid et al (2007),* 50 femmes et 25 hommes fumeurs, étude randomisée, 9 jours de traitement par topiramate (75mg/j) ou PCB
  - N'affecte pas le craving lors de l'exposition à une cigarette
  - Induirait une augmentation des symptômes de sevrage
  - Augmente l'effet de récompense ressenti lors d'exposition à la cigarette

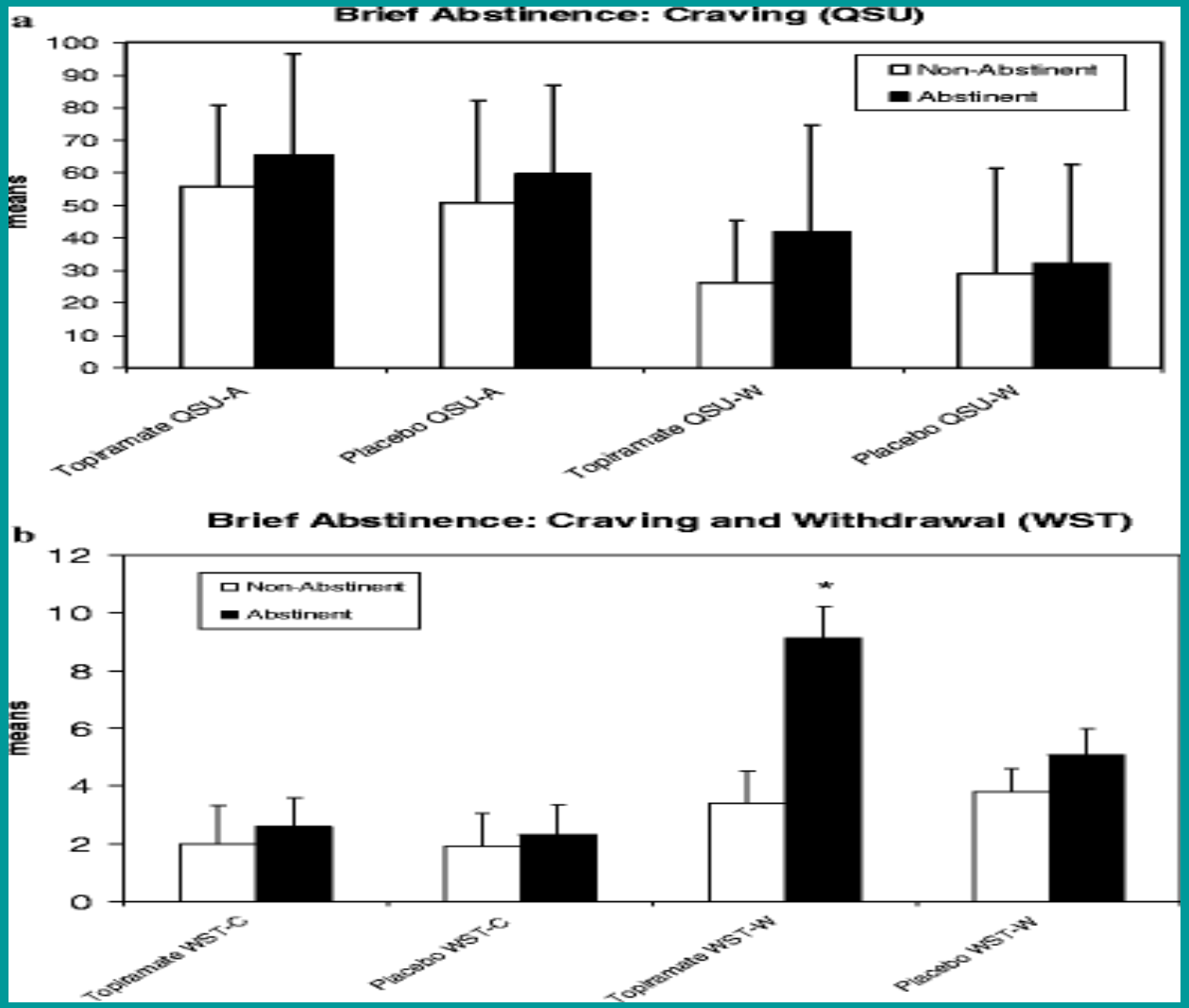


Fig. 2 Self-reported cigarette craving and withdrawal in non-abstinent (day 1, 30 min since last cigarette) and abstinent (day 9, 3 h since last cigarette) smokers in the topiramate and placebo groups. **a** Appetitive craving (QSU-A) and withdrawal craving (QSU-A) were assessed using the questionnaire of smoking urges-brief. **b** Craving (WST-C) and withdrawal (WST-W) were assessed using the withdrawal scale for tobacco. Means and SD are presented. *Asterisk* indicates $p < 0.05$ for comparison of placebo versus topiramate in a two (non-abstinent, abstinent) by two (topiramate, placebo) ANOVA **(Reid et al 2007)**

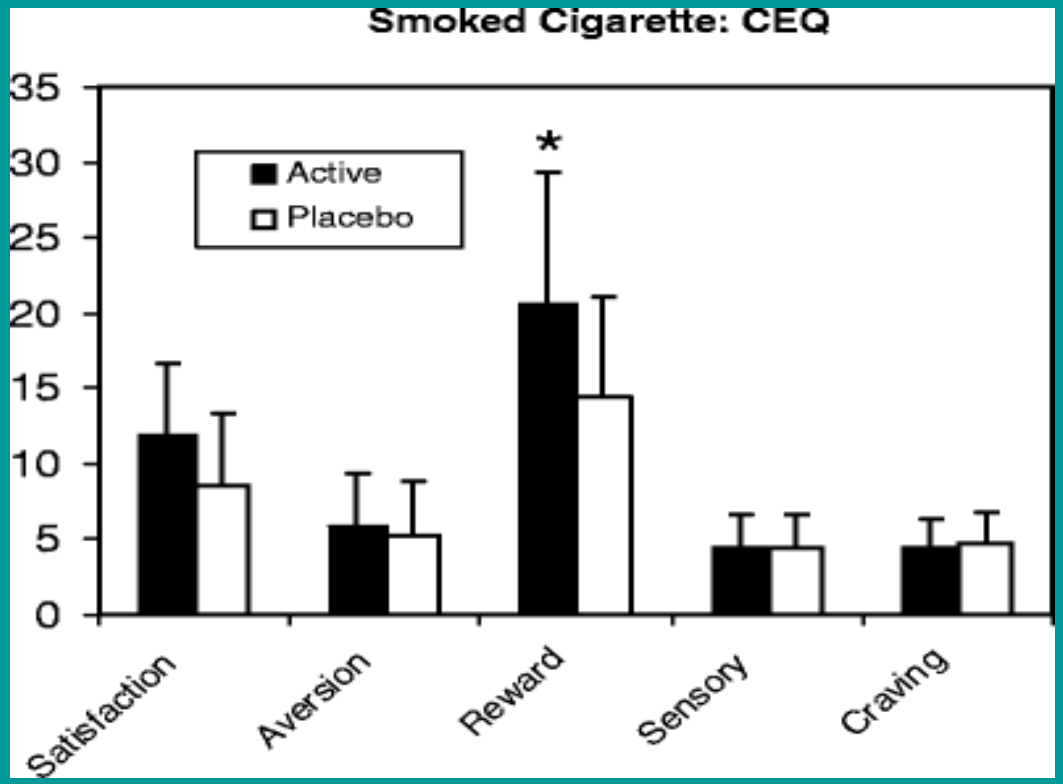


Fig. 4 The subjective effects of a smoked cigarette tested on day 9 of placebo or topiramate treatment. Subjective ratings were assessed using the cigarette evaluation questionnaire (*CEQ*) collected immediately after completing the cigarette and each of the five CEQ domains are presented. Means and SD are presented. *Asterisk* indicates $p < 0.05$ for comparison of placebo versus topiramate in a one-way ANOVA (Reid et al 2007)

Conclusion

- De nombreux mécanismes seraient impliqués dans la physiopathologie du craving, et de nombreuses théories coexistent *(Addolorato et al 2005)*
- Les propositions thérapeutiques font l'objet de travaux récents
- Pour la nicotine: Bupropion, varenicline
- Place discutée du topiramate
- Intérêt des associations thérapeutiques
- Pose la question d'un modèle unique *(Tiffany 1990)* ou différents modèles en fonction des substances utilisées ou bien en fonction du type de patients *(Potgieter et al 1999*

Conclusion

- Faudrait-il définir une thérapeutique ciblée en fonction du produit, du patient et du type de craving?
  - Ainsi dans craving et alcool *(addolorato et al 2005)*:
    - Naltrexone pour le craving « récompense »
    - Acamprosate et baclofen pour le craving « produit »
    - Topiramate, SSRI, ondansetron pour le craving « obsession »
  - Nécessité de mener des recherches complémentaires pour craving nicotine

"That Mr Stephenson is out of bed again. If he's smoking in the toilet, I'll ..."

« La faim, l'occasion, l'herbre tendre, et je pense quelque diable aussi me poussant.»

LA FONTAINE. Fables