

LE CRAVING

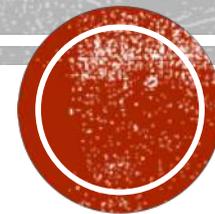
ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

DIU de Tabacologie
2018/2019

Dr Julien Cabé

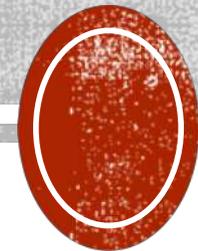
Service d'addictologie et pathologies duelles

CHU de Clermont Ferrand





DEFINITIONS



DEFINITION

Envie ou besoin irrépressible de consommer une substance (ou un comportement gratifiant) alors qu'on ne le veut pas, à ce moment là

- À savoir sur le *craving* :
 - **Envie égodystonique puissante et envahissante**
 - Aspect **involontaire**
 - Phénomène :
 - **Complexe et multidimensionnel**
 - **Durable sur plusieurs années**, à la différence des manifestations du sevrage
- Facteur de risque de rechute et de poursuite des consommations



EVOLUTION DU CONCEPT

- Concept ancien (*Wikler, 1948*) « *pathological desire* »
- 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*)

Intérêt clinique et scientifique

- *10 000 publications au cours des 50 dernières années dont 60% sur les 10 années passées*



MODÈLES THÉORIQUES

- **Conditionnement**

Craving comme une réponse automatique et inconsciente face à certains stimuli

- **Cognitif**

Craving comme fruit de processus plus complexes du traitement de l'information

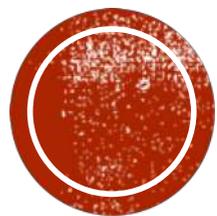
- **Psychobiologiques**

Craving comme résultante de l'influence de processus neurobiologiques

- **Motivationnels**

Craving s'intègre dans un modèle d'ambivalence approche/évitement





INTÉRÊT DU CRAVING EN PRATIQUE CLINIQUE?

Diagnostic

Thérapeutique

Pronostique

INTÉRÊT DIAGNOSTIC

- **DSM-5™** : introduction d'un **nouveau critère diagnostique** du trouble de l'usage :

≥ 2 des manifestations suivantes sur 12 mois :

1. Incapacité à gérer la consommation
2. Efforts infructueux pour arrêter
3. Temps consacré à la recherche

4. *Craving*

5. Incapacité de remplir des obligations
6. Problèmes relationnels, sociaux
7. Abandon des autres activités
8. Usage en situations dangereuses
9. Poursuite malgré les conséquences
10. Tolérance ou accoutumance
11. Syndrome de sevrage

4 critères **centraux**

7 critères **périphériques**
(conséquences, ...)



INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

- Facteur de rechute important :
 - Cible thérapeutique prioritaire du point de vue psychothérapeutique et pharmacologique
- Indicateur de l'efficacité de ces traitements



INTÉRÊT PRONOSTIC

Critère pouvant permettre de prédire le risque de rechute

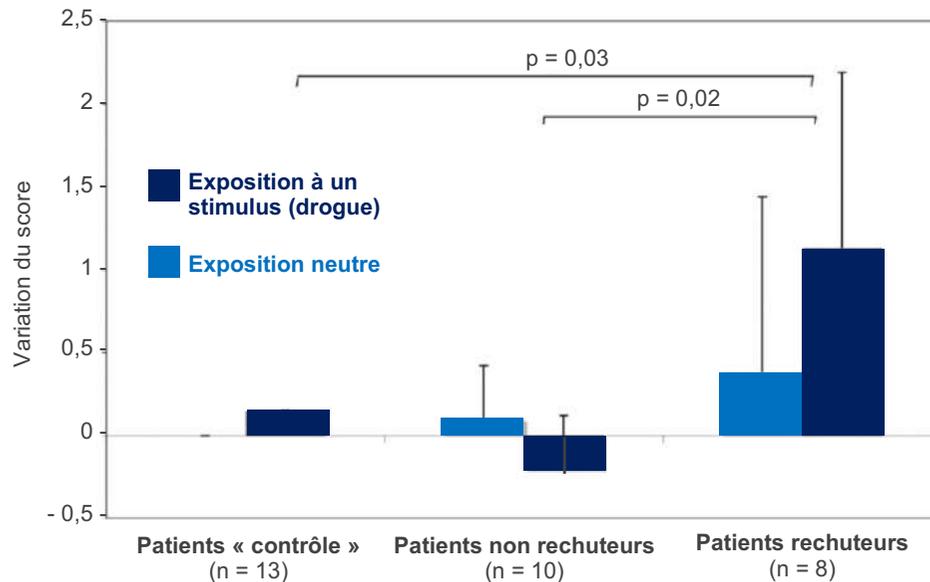
- Intensité du craving prédicteur de la consommation dans les heures qui suivent
- Intensité du craving prédicteur de la rechute
- Lien entre certains contextes et majoration du craving



INTÉRÊT PRONOSTIC

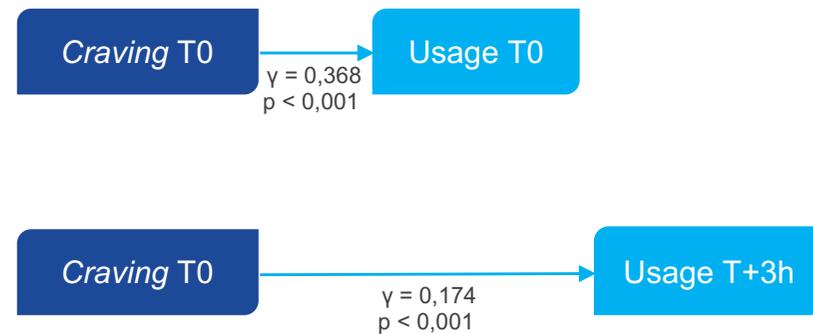
Temporalité infradienne^{*(2)} ▶ 3 MOIS

La dimension « euphorie »
du *craving* prédit la rechute à 3 mois



Temporalité circadienne^{** (3)} ▶ 3 HEURES

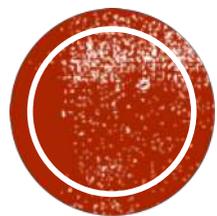
Le *craving* prédit l'usage immédiat
et la rechute à T+3 heures



* Étude expérimentale française menée sur 18 patients présentant une addiction aux opioïdes (héroïne) traités par TAO et stabilisés et 13 patients « contrôle », suivis pendant 3 mois après une session expérimentale d'exposition ou non à un stimulus (drogue). Plusieurs variables du *craving* étaient à l'étude dont la dimension « euphorie ».

** Étude française menée en conditions écologiques de vie quotidienne (méthode EMA : *ecological momentary assessment*) sur 132 patients présentant une addiction (alcool, tabac ou opioïdes), suivis pendant 2 semaines.





FACTEURS INFLUENÇANT LE CRAVING

Individuels

Environnement

Liés à la consommation

FACTEURS INDIVIDUELS



- Très variable selon les individus
- Femmes auraient des niveaux de craving plus important que les hommes (Saladin, 2012)
- Les sujets alexithymiques auraient des niveaux plus faible, à l'inverse des individus impulsifs /recherche de nouveauté
- Lien inversement proportionnel avec le sentiment d'efficacité personnelle
- Lien avec les facteurs de stress et les affects négatifs voir positifs



FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX



- Stimuli associés à la consommation (capacité à induire le craving)
- Plus forte influence des facteurs personnels (mon balcon, ma cage d'escalier) plutôt que des facteurs généralistes (paquet, bouteille, ...)
- Facteurs relationnels (conflit, pression sociale)
- Disponibilité de la substance et possibilité de consommer



FACTEURS LIÉS À LA CONSOMMATION



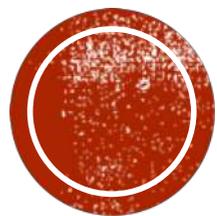
- Facteur observable quel que soit l'objet de l'addiction mais quelques variabilités liés au produit
- Craving à la nicotine semble plus intense que celui pour l'alcool
- Influence de consommations sur le craving des autres substances (ex. majoration du craving tabac après consommation d'alcool / Businelle, 2013)



CIRCONSTANCES FAVORISANTES

- **L'offre** (accessibilité)
- **L'effet d'amorce: déclenchement du craving**
 - Exposition indirecte au produit (inhalation de fumée) ou prise d'autres substances addictogène (caféine...)
- **Circonstances liées au contexte extérieur**
 - Fumeur sevré qui 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 des sentiments habituellement associés à la drogue comme la honte, la culpabilité, l'hétéro ou l'auto agressivité, l'euphorie...





COMMENT ÉVALUER LE CRAVING AU TABAC?

Echelle TCQ

« TOBACCO CRAVING QUESTIONNAIRE » (TCQ)

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

Version courte en 12 items (Berlin, 2010)

Explore 4 dimensions (émotionnalité, attente, compulsion, anticipation)

Indiquez à quel point vous êtes d'accord ou en désaccord avec chacune des affirmations suivantes.

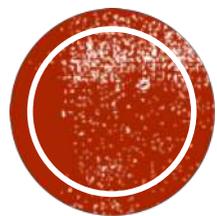
De 1 « Pas du tout d'accord » à 7 : « Tout à fait d'accord »

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

Plus le score est élevé, plus le *craving* est intense.

Autres échelles: QSU (Questionnaire of Smoking Urges), SUTS (Strength of Urges to Smoke)



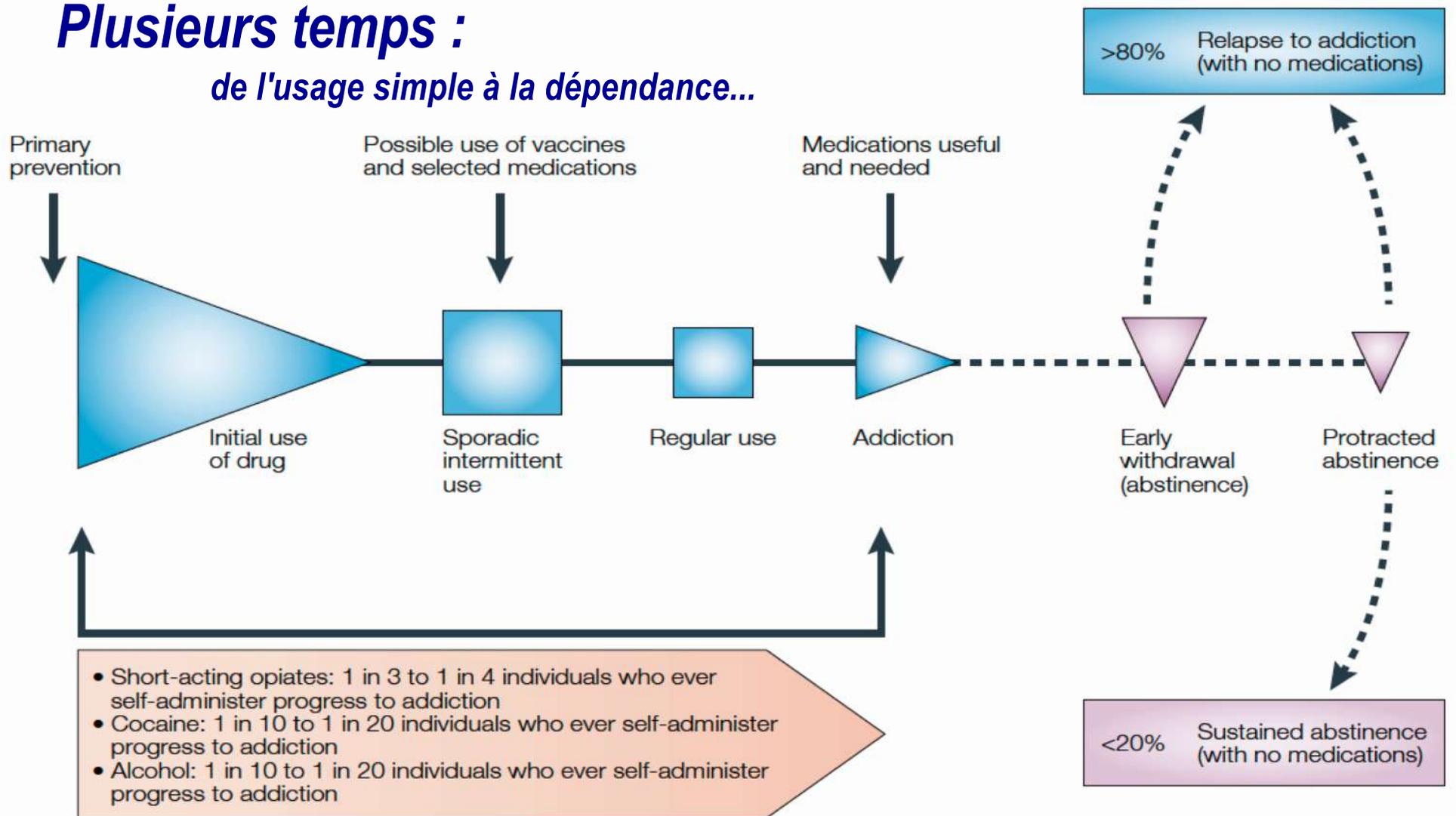


ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES

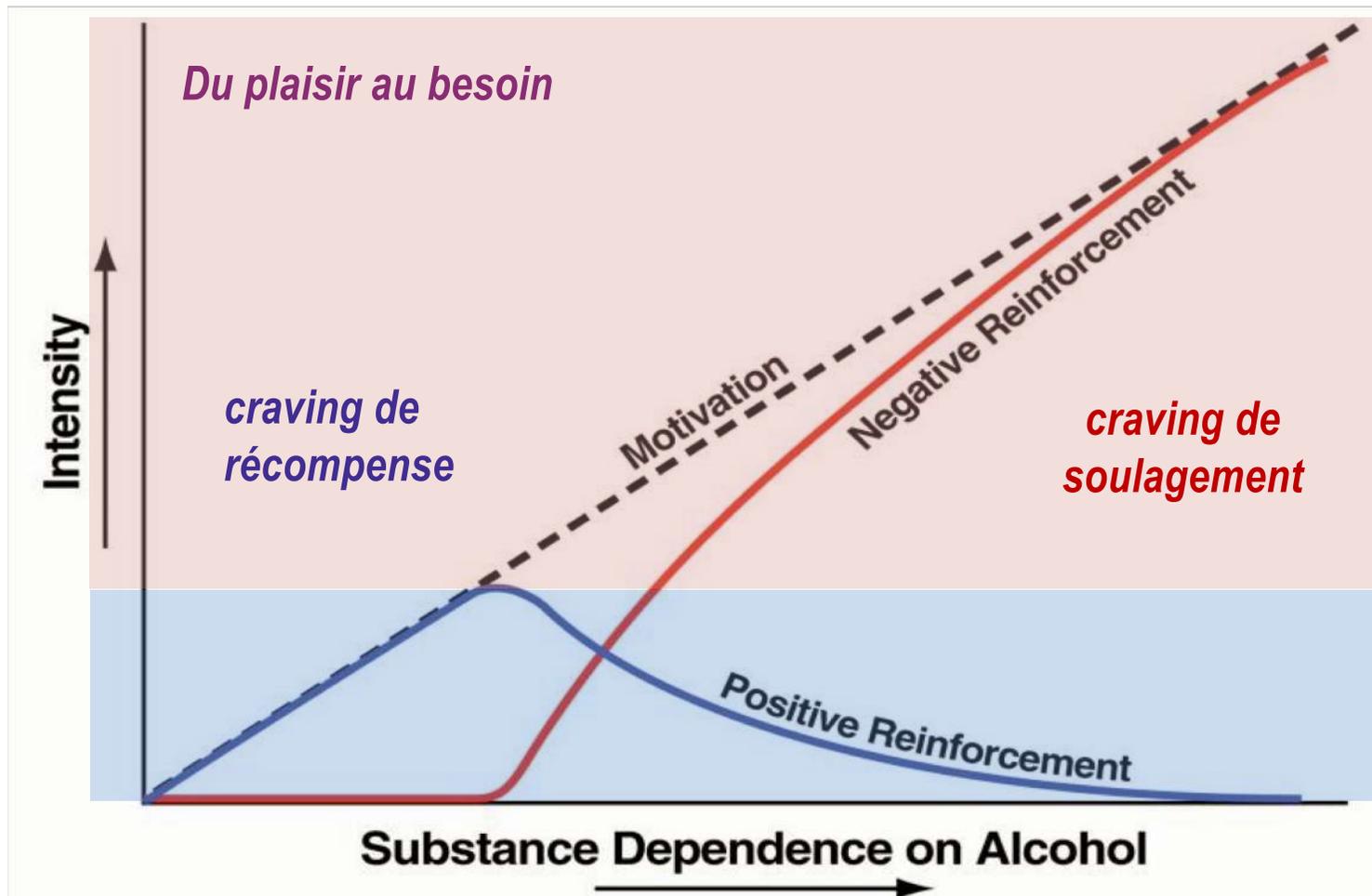
Addictions et Consommation de tabac

Les Addictions : une maladie neuropsychiatrique chronique

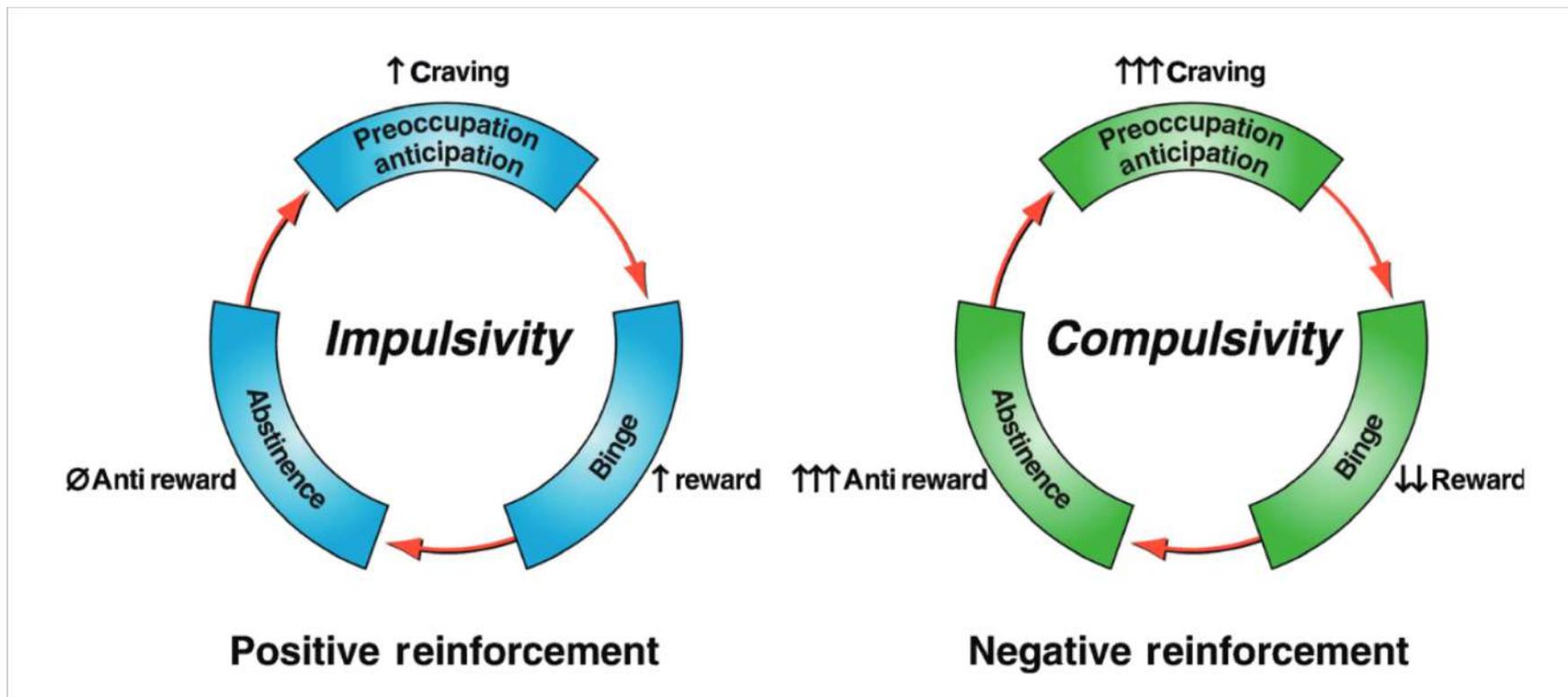
Plusieurs temps : de l'usage simple à la dépendance...



PLAISIR... ACCOUTUMANCE... BESOIN !



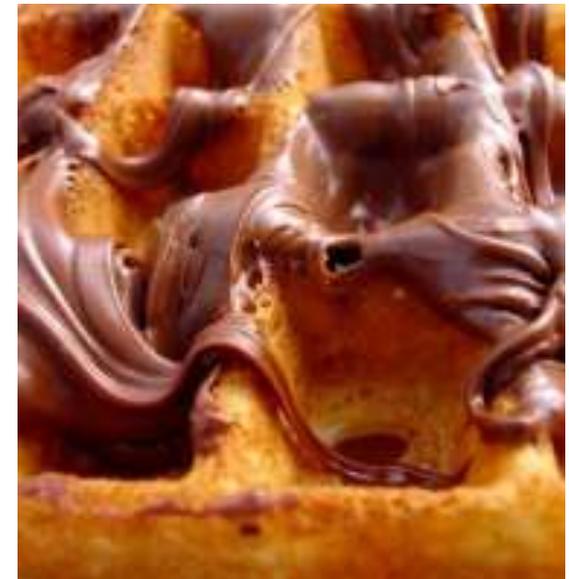
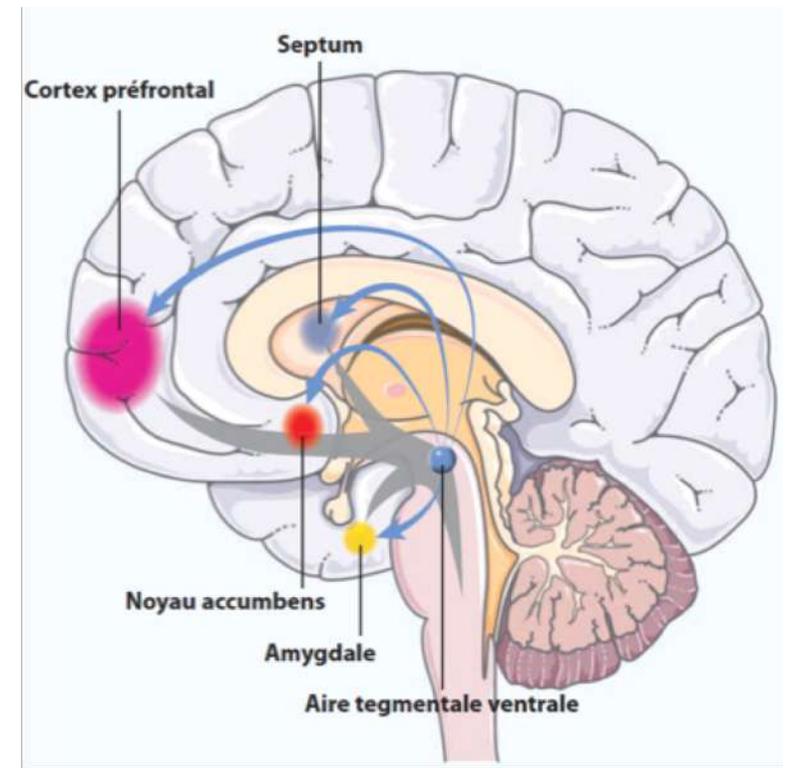
PLAISIR... ACCOUTUMANCE... BESOIN !



NICOTINE ET CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

Circuit de la récompense

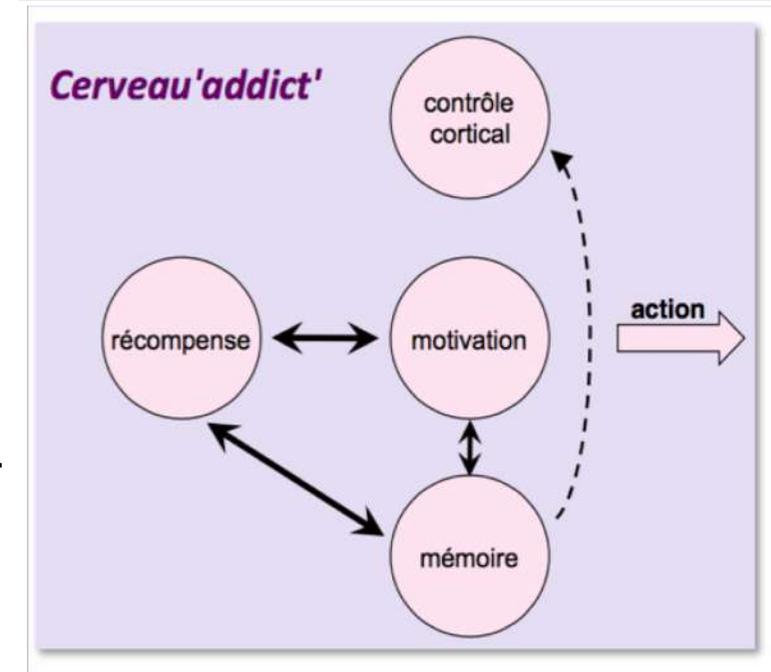
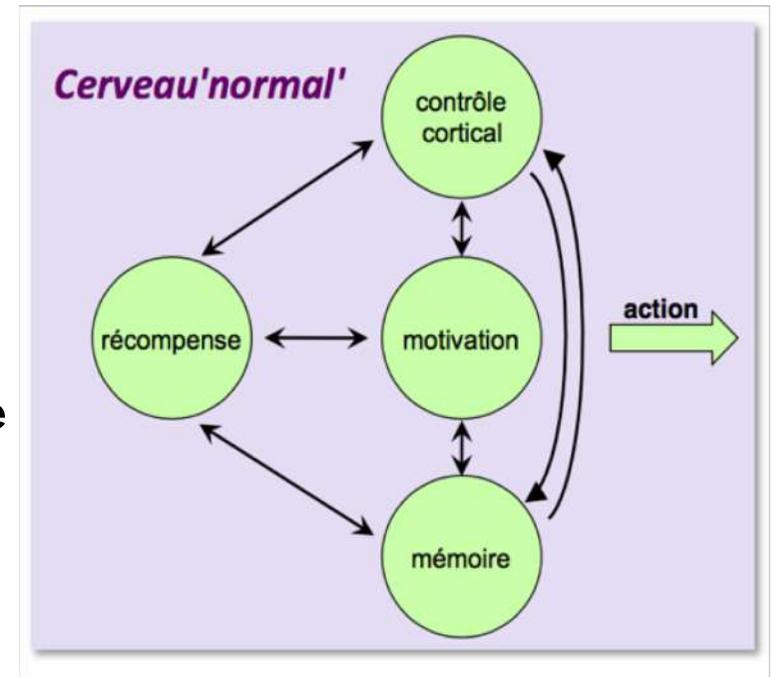
- Système permettant d'assurer la survie de l'espèce par la satisfaction des besoins primaires par le biais du plaisir et du cycle « désir- action- satisfaction »
- 1) Stimulus/Signal annonçant une récompense
 - 2) Activation de l'aire tegmentale ventrale (ATV)
 - 3) Libération de DA dans le noyau accumbens, le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal (voie mésolimbique)
 - 4) Résultante entraîne ou non le passage à l'acte



NICOTINE ET CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

Circuit de la récompense

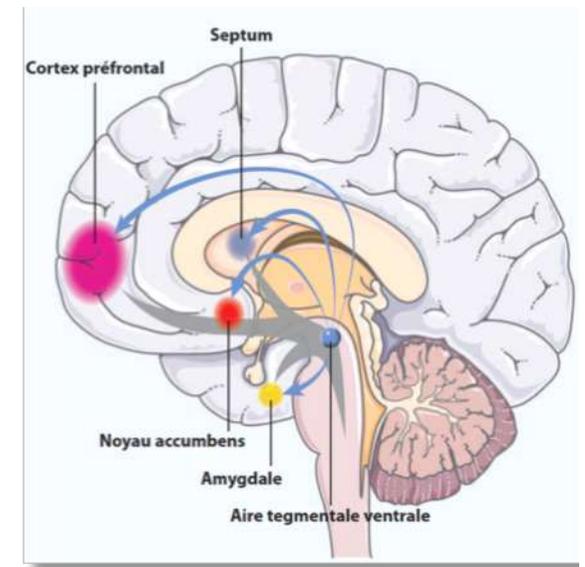
- Système permettant d'assurer la survie de l'espèce par la satisfaction des besoins primaires par le biais du plaisir et du cycle « désir- action- satisfaction »
- 1) Stimulus/Signal annonçant une récompense
 - 2) Activation de l'aire tegmentale ventrale (ATV)
 - 3) Libération de DA dans le noyau accumbens, le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal (voie mésolimbique)
 - 4) Résultante entraîne ou non le passage à l'acte



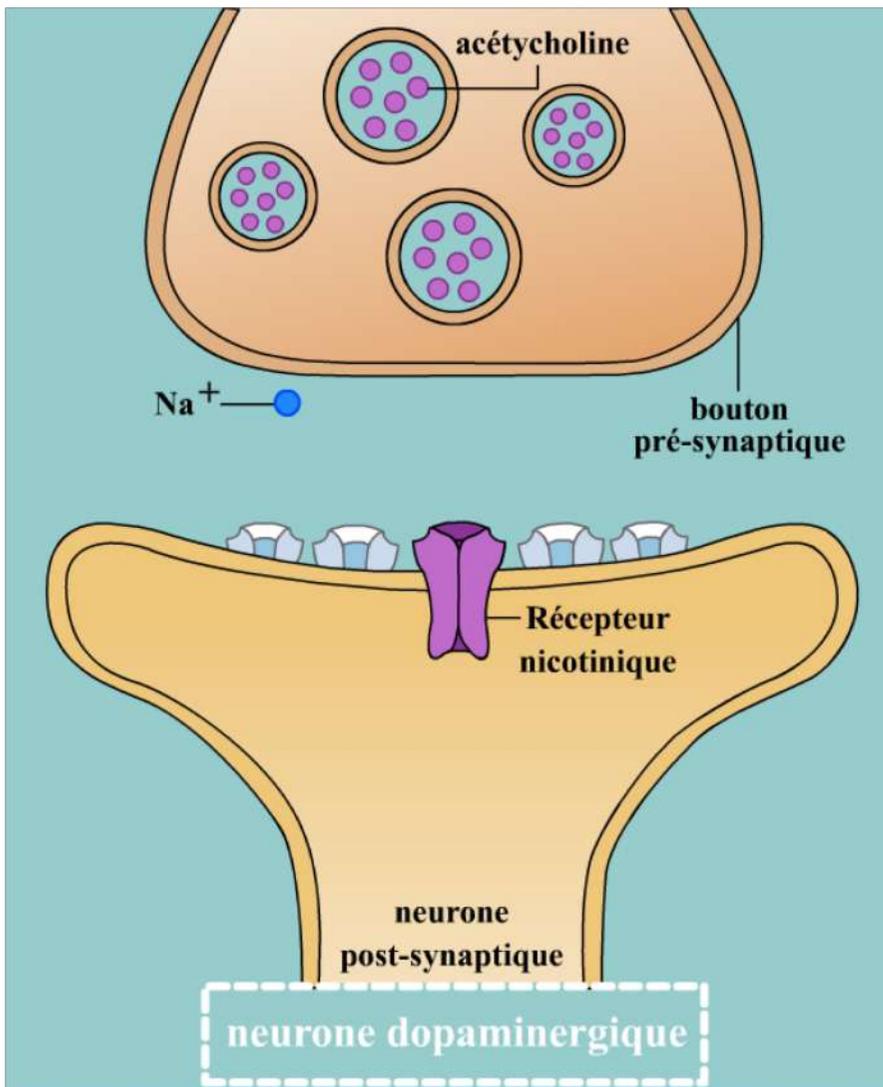
NICOTINE ET CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE

Circuit de la récompense

- **Cortex préfrontal** : rôle de planificateur et de motivateur de l'action
- **Locus coeruleus** : centre d'alarme, médié par la Noradrénaline. Va pousser le sujet en manque à se procurer du produit
- **Amygdale** : Mémoire associative liées aux stimuli, décodage des émotions
- **Hippocampe** : Mémoire de stockage, conserve les souvenirs agréables liés à la prise de drogue mais aussi au contexte de consommation
- **Insula** : Liée à la recherche de plaisir (nourriture et substances psychoactives), craving ++



LA NICOTINE DANS LE CERVEAU

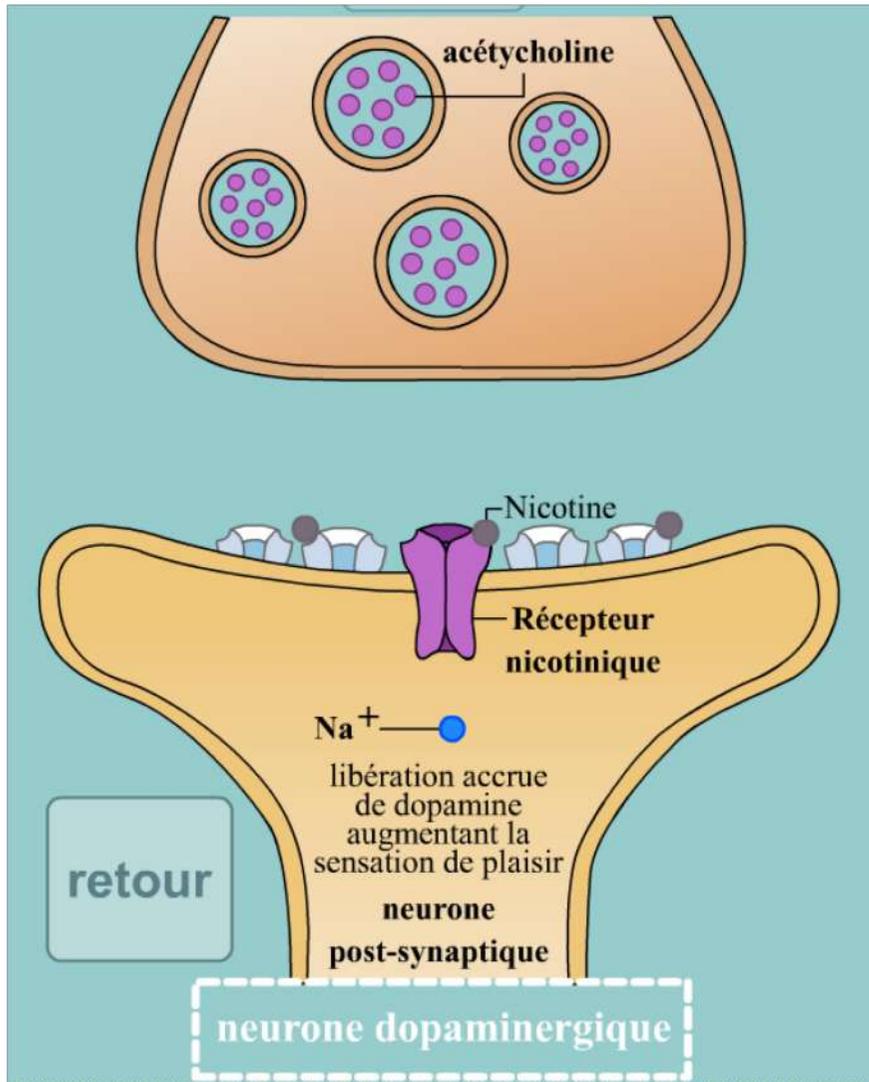


- Imité l'action d'un neurotransmetteur naturel, l'acétylcholine, et se fixe sur les récepteurs nicotiniques
- Modifie la conformation de ce récepteur et excite le neurone (hyperstimulation dopaminergique)
- Période réfractaire transitoire mais qui va conduire lors d'une exposition chronique à une désensibilisation de plus longue durée (tolérance)

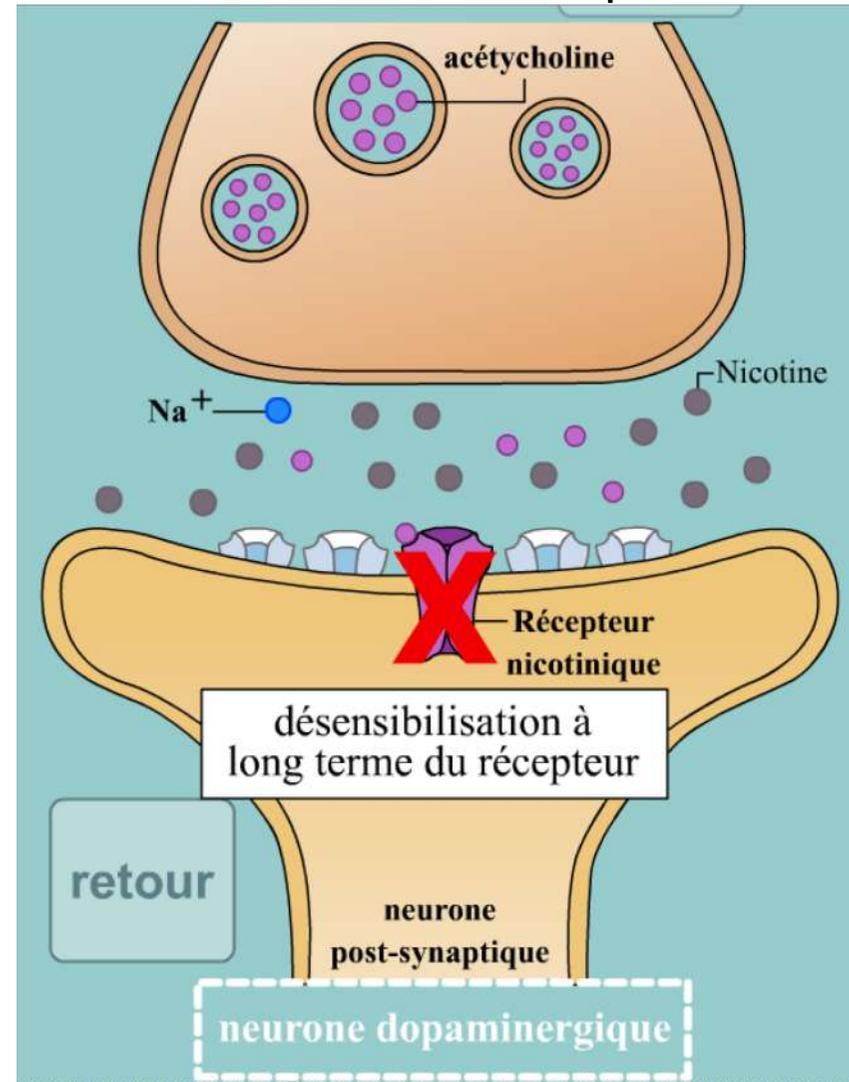


LA NICOTINE DANS LE CERVEAU

Fumeur occasionnel



Fumeur chronique



AUTRES MÉCANISMES : MONOAMINE OXYDASE

- La fumée du tabac inhibe la monoamine oxydase B (MAO B) (composant?) : enzyme chargée de dégrader la dopamine recapturée au niveau de synapse
- Majorer la concentration de Dopamine dans le circuit de la récompense
- Inhibition de la MAO = effet antidépresseur

Quel impact ?

- Augmente l'effet addictif de la nicotine
- Effet co-addictif pour les autres substances si polyconsommation
- Renforcement du comportement pour lutter contre une dysphorie ou rechute pour supprimer l'effet dépressogène du sevrage



AUTRES MÉCANISMES

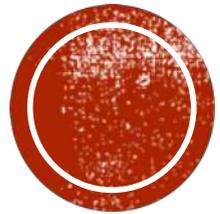
Sérotonine

- Exposition aiguë à la nicotine : Stimule la sécrétion de sérotonine
- Exposition chronique fait l'inverse et génère une diminution de l'anxiété lors de la consommation
- Provoque l'anxiété lors du sevrage (5HT1A) et limite la libération de DA (5HT2C)

Leptine / Orexine

- Peptides régulateur de l'appétit et du sommeil
- Impliqués dans le système de la récompense (Orexine + / Leptine -)
- Corrélation négative orexine/craving et positive leptine/craving





ASPECTS COMPORTEMENTAUX ET CRAVING

Impact des liens entre comportement,
stimuli et contexte sur le craving

LES THÉORIES COMPORTEMENTALES

CONDITIONNEMENT CLASSIQUE

CONDITIONNEMENT CLASSIQUE (PAVLOVIEN)

AVANT



SC = Stimulus Conditionnel
Signal neutre
Aucune signification émotionnelle

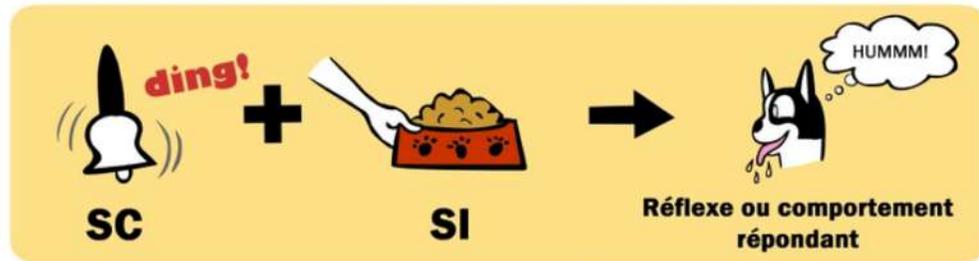
**AUCUNE
RÉPONSE**



SI = Stimulus Inconditionnel
déclenchement des émotions
innées liées à la survie

**RÉFLEXE:
SALIVATION**

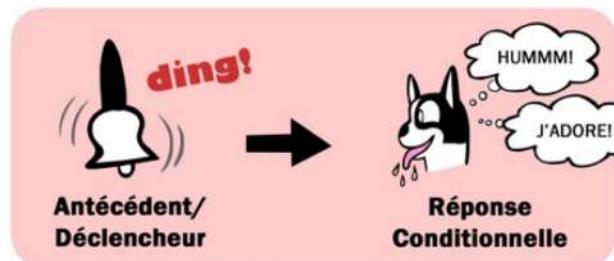
PENDANT



Réflexe ou comportement
répondant

répéter plusieurs fois

APRÈS



Antécédent/
Déclencheur

Réponse
Conditionnelle



LES THÉORIES COMPORTEMENTALES

CONDITIONNEMENT OPÉRANT : SKINNER

Association de stimuli et d'actions pour permettre un apprentissage par le biais de renforcement :

- **Renforcement positif** : On cherche à augmenter la fréquence d'apparition d'un comportement en ajoutant un stimulus positif (récompense) (ex. « bon point »)
- **Renforcement négatif** : On cherche à augmenter la fréquence d'apparition d'un comportement en retirant un stimulus négatif (punition) (ex. consommation de substance lors d'un sevrage)
- **Punition positive** : On cherche à diminuer la fréquence d'apparition d'un comportement en ajoutant un stimulus aversif (punition, obligation) (ex. Antabuse dans l'alcool)
- **Punition négative** : On cherche à diminuer la fréquence d'apparition d'un comportement en retirant un stimulus positif (récompense) (ex. privation d'argent de poche)



LE FACTEUR 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

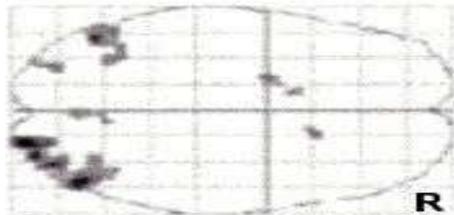


Smoking-related cues



Neutral cues

B



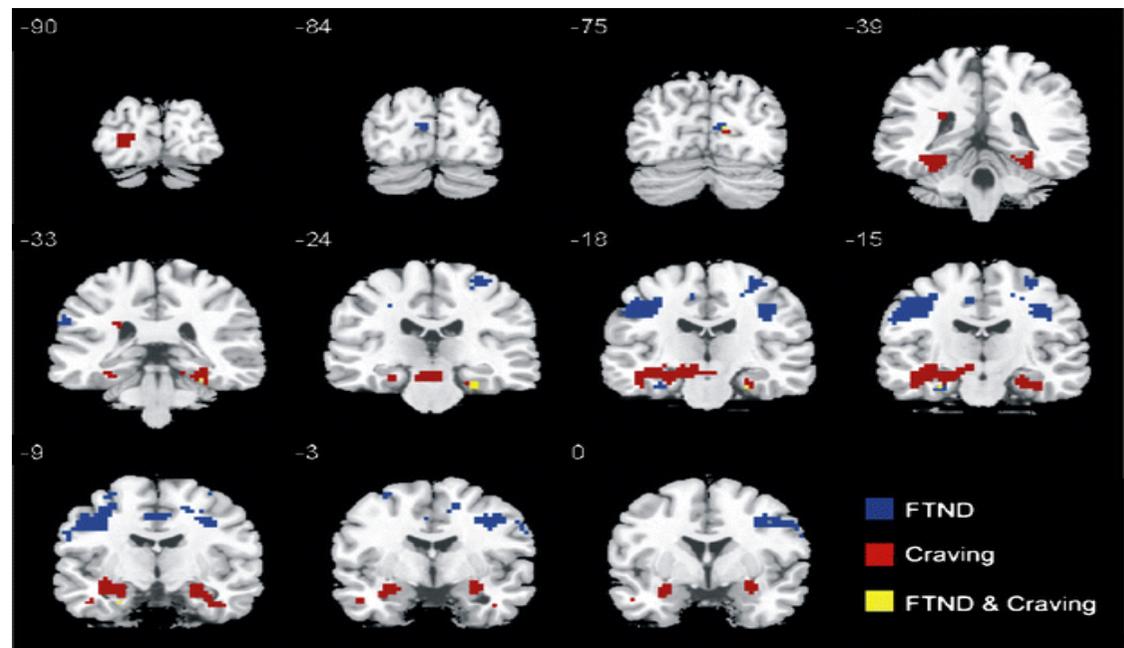
A: stimuli and neutral cue
B: Régions of significant regional cerebral blood flow (rCBF) changes induced by smoking cues in 12 smokers. R = right. Transverse and sagittal glass brain views show voxels with significant brain activation ($p < .001$, uncorrected). (Yasuno et al 2007)

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

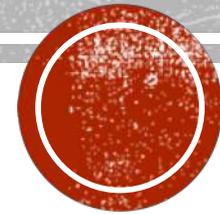


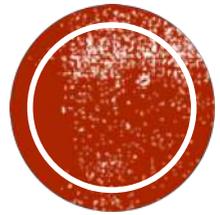
LIEN ENTRE CRAVING ET DÉPENDANCE

- Etude de Smolka et al, 2005:
- 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.



ASPECTS THÉRAPEUTIQUES





PHARMACOLOGIQUE



THÉRAPEUTIQUES DU CRAVING ET ADDICTION À LA NICOTINE

■ Dispositifs de substitution nicotinique

- *Evans et al (2006)*
- Étude du dispositif nicotinique transdermique (0,7,21,42mg) 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)
- Efficacité des formes les plus dosées et des associations galéniques



THÉRAPEUTIQUES DU CRAVING ET ADDICTION À LA NICOTINE

■ Varenicline (Champix)

Agoniste partiel du récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$ (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)*
- 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*)



THÉRAPEUTIQUES DU CRAVING ET ADDICTION À LA NICOTINE

■ **Bupropion**

- 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'allèle A2 (comparativement à allèle A1) du gène 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*)



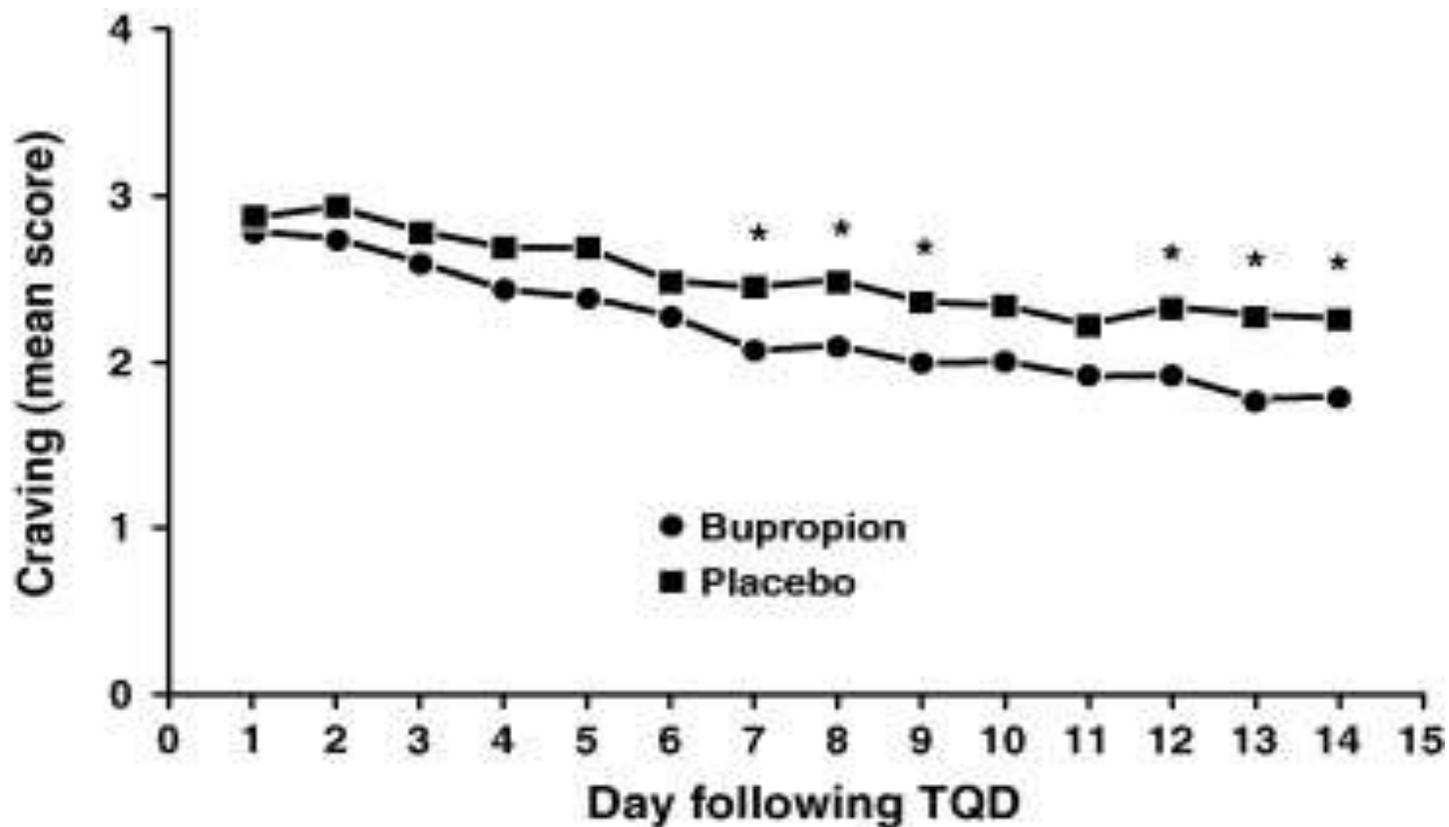


Fig. 3. Mean score for the daily diary item craving ("desire to use tobacco") for the first 14 days following target quit date (TQD) according to treatment group. An asterisk (*) indicates a significant ($p \leq 0.05$) difference between treatment groups. The number of subjects with data available ranges 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

▪ **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.

▪ **Baclofene**

- 16 fumeurs (Cousins et al 2001), pas d'effets dans le craving, mais modifications émotionnelles favorisant l'arrêt du tabac

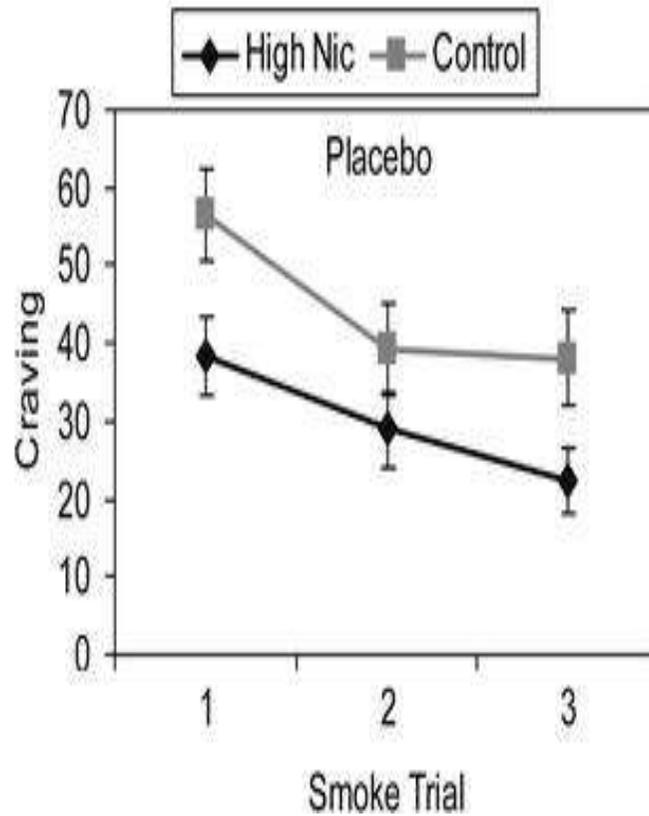
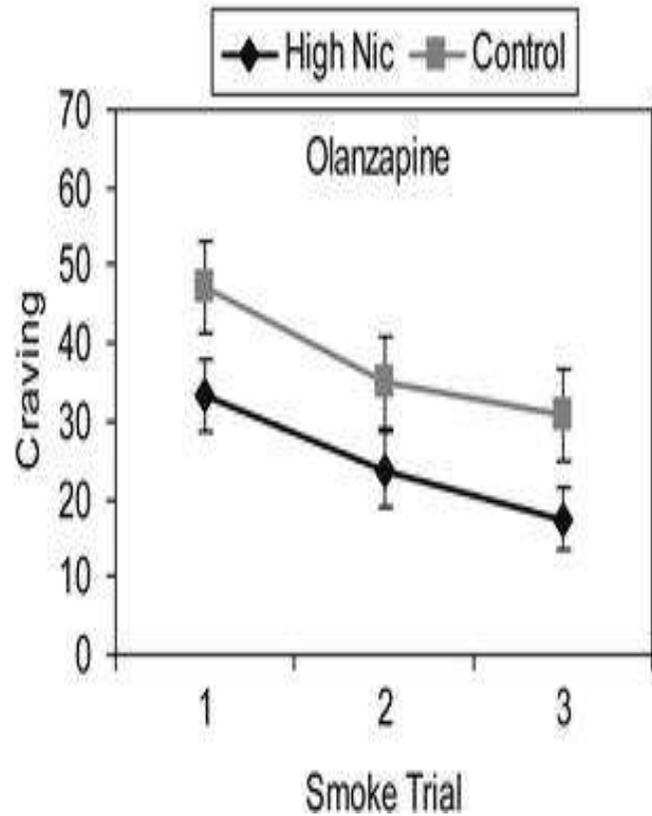


THÉRAPEUTIQUES DU CRAVING ET ADDICTION À LA NICOTINE

■ Olanzapine

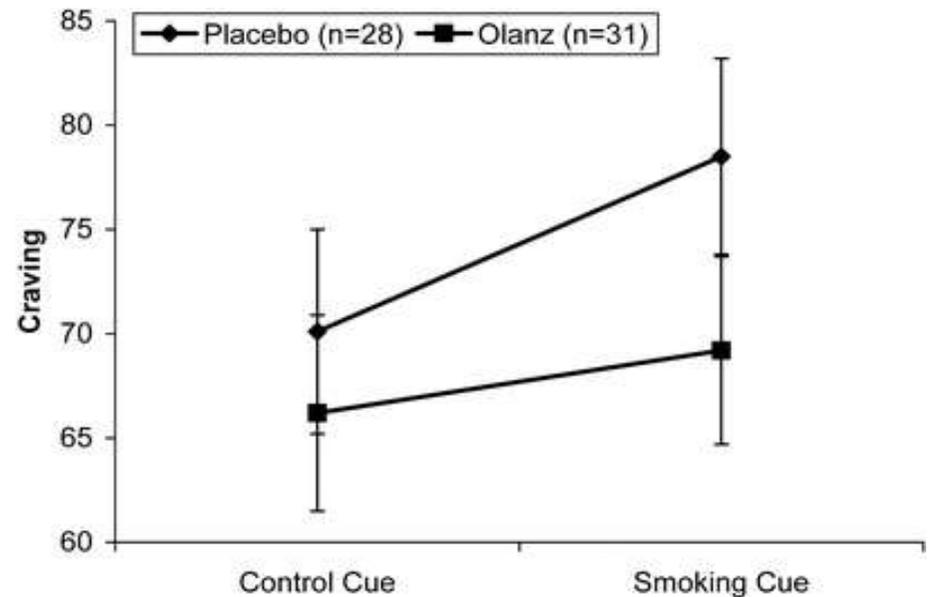
- Antagoniste de plusieurs récepteurs: dopaminergiques D2 et D4, histaminique H1, muscarinique et 5-HT2.
- Atténuerait les stimuli réactifs induisant le craving (*Hutchison et al 2004*), mais n'atténue pas les effets de prise de tabac sur le craving





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 ($P = 0.05$)



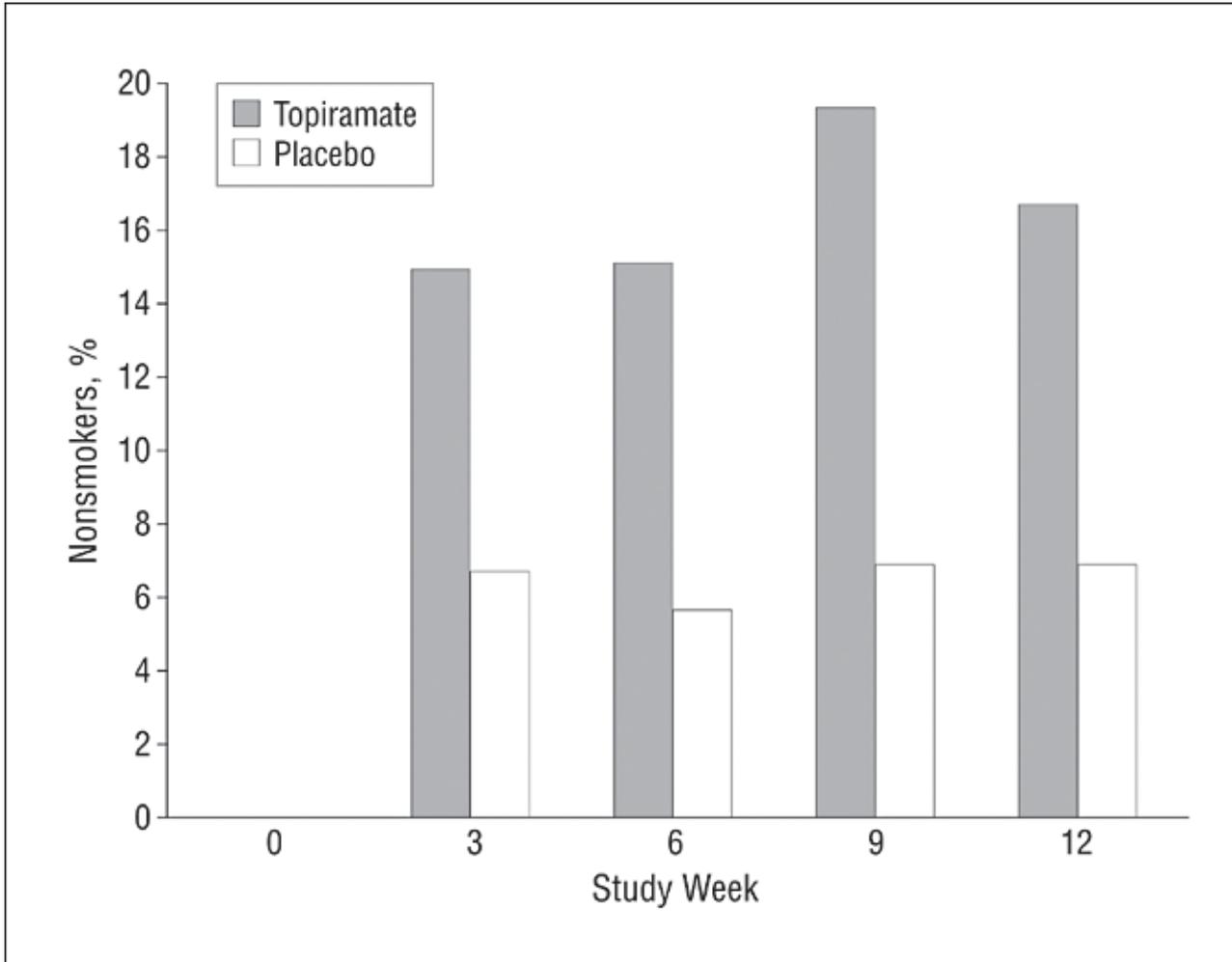
(Hutchison et al 2004)

THÉRAPEUTIQUES DU CRAVING ET ADDICTION À LA NICOTINE

■ **Topiramate**

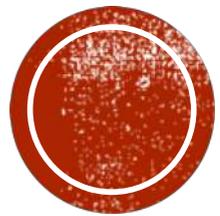
- Antiépileptique, thymorégulateur
- Antagoniste des récepteurs au glutamate, potentialisateur du GABA, bloqueurs des canaux Ca^{++} et Na^{+} .
- L'action: diminution de la facilitation de la dopamine et une normalisation des niveaux de dopamine dans le système mésolimbique.
- **Bénéfique dans le traitement 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 Johnson²³ with permission from Elsevier, copyright 2004.





NON PHARMACOLOGIQUE



GESTION DES FACTEURS MODULANT LE CRAVING

Augmentation du craving

- Expositions à certains stimuli
- Privation de sommeil
- Restriction alimentaire
- Facteur de vulnérabilité

Diminution du craving

- Motivation
- Alimentation
- Relaxation et exercices
- Stratégie de coping



THÉRAPIE COGNITIVO COMPORTEMENTALE

- Efficace dans le contrôle du craving (Ussher, 2012)
- Apprentissage de stratégies de coping
 - Identifier les situations à risque de craving
 - Eviter l'exposition à des situations à risque
 - Préparer des réponses au craving
 - S'appuyer sur l'entourage et les personnes-soutien
- Améliore la confiance dans les capacités de changements



THÉRAPIE COGNITIVO COMPORTEMENTALE

EXEMPLE DE STRATÉGIES

▪ **Contrôler les stimulus**

Connaître les situations déclenchantes (voir des personnes fumer, fatigue, boire de l'alcool...) et mettre en place des stratégies de contrôle du stimulus, par le biais de l'évitement (éviter le contact des fumeurs par exemple), la substitution (apéritif non alcoolisé au lieu d'alcool par exemple) et le changement (boire son café dans un autre endroit et à un autre moment...)

▪ **Mise en place de stratégies cognitives**

Se souvenir que les envies sont brèves et que cela ne va pas durer, se répéter la liste de ses motivations, penser à autre chose de plaisant, auto-encouragement etc)

▪ **Mise en place de stratégies comportementales**

Changer de contexte, se lancer dans une activité brève, faire des exercices de relaxation respiratoire, parler à une personne soutenance...



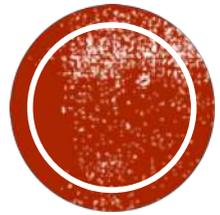
TRAITEMENT DES COMORBIDITÉS

- Troubles anxio-dépressifs
- Co-consommations
- Impulsivité

AUTRES STRATÉGIES

- Activité physique (5mn = diminution du craving similaire à un substitut oral / Dawkins, 2013)
- Cigarette électronique (Etter, 2015)





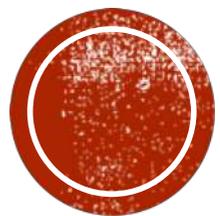
CONCLUSION



CONCLUSION

- De nombreux mécanismes seraient impliqués dans la physiopathologie du craving, et de nombreuses théories coexistent
- Les propositions thérapeutiques font l'objet de travaux récents ou encore en cours
- Pour la nicotine: TSN, Bupropion, Varenicline
- Place discutée du Topiramate
- Intérêt des associations thérapeutiques surtout pour les co-addictions





MERCI POUR VOTRE ATTENTION

