

Le *craving* comme symptôme central de la toxicomanie : de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique

Craving as a core symptom in substance use disorders: epidemiology, neurobiological substrates and clinical relevance

Audrey Morissette, MD, Clairéline Ouellet-Plamondon, MD and Didier Jutras-Aswad, MD

Volume 39, Number 2, Fall 2014

Nouveaux paradigmes en toxicomanie : complexité et phénomènes émergents à l'avant-plan

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1027830ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1027830ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Morissette, A., Ouellet-Plamondon, C. & Jutras-Aswad, D. (2014). Le *craving* comme symptôme central de la toxicomanie : de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique. *Santé mentale au Québec*, 39(2), 21–37. <https://doi.org/10.7202/1027830ar>

Article abstract

Objective: Observed by physicians and often reported by patients, craving is a core symptom of addiction, although not well defined nor understood completely. In the last several years, functional imaging as well as the measurement of different biological substrates of addiction have greatly evolved, allowing for a better understanding of the underlying neurobiological pathways of craving. Furthermore, with the development of the DSM-V and its inclusion as a diagnostic criterion for substance use disorders, craving has gained a whole new level of interest. Hence, the general objective of this article is to examine findings of studies that have led to a better understanding of craving and its implications. First, we address the definition of craving and its epidemiology in individuals with substance use disorders. We then summarize the results of the research conducted on the neurobiological substrates of craving. Finally, we present the role of craving in the cycle of addiction and its potential as a therapeutic target for pharmacological and non-pharmacological interventions.

Methods: Narrative review of the literature.

Results: The definition of craving has greatly evolved throughout the years, and it is commonly described as an abnormal desire or need to take a drug. While its conscious aspect is well known, whereas it is expressed subjectively, it is growingly also defined as an unconscious phenomenon illustrated by a physiologic activation that is not perfectly correlated with subjective measures. Available data on craving have also demonstrated the presence of this symptom in all three phases of the addiction cycle, including early and prolonged abstinence, long after the acute physical withdrawal syndrome. Three factors have been identified as potent craving inducers: the drug itself, drug related cues and stress. PET scan studies and fMRI studies confirmed the implication of dopaminergic pathways in craving, and have more recently shed light on the contribution of other neurotransmission systems, such as GABA, norepinephrine as well as the endocannabinoid and opioid systems, but their roles are not yet fully understood. Furthermore, craving-related activations of specific areas of the brain involved in learned habits and behavior as well as memory have been demonstrated by various studies; in contrast, regions associated with regulation and control of emotion have been demonstrated to be hypoactive during craving episodes. Finally, several studies have demonstrated that craving is a valid predictive indicator of relapse, making it an interesting target for pharmacological and non-pharmacological treatment. Several anti-craving medications have been shown to decrease craving, including varenicline for tobacco and naltrexone for alcohol dependence. Studies examining the efficacy of other anti-craving medications for other substances are growing in numbers.

Conclusions: Available data on craving support its role as a core symptom of addiction and allow for a better understanding of the underlying neurobiological substrates. Studies tend to show that it is a valid indicator of relapse during early and prolonged abstinence. Further research is needed to truly understand the complexity of the neurobiological substrates involved in craving as well as to develop new anti-craving interventions to facilitate long-term abstinence in individuals with substance use disorders.

Tous droits réservés © Département de psychiatrie de l'Université de Montréal, 2014

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Le *craving* comme symptôme central de la toxicomanie : de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique

Audrey Morissette, MD^a

Clairéline Ouellet-Plamondon, MD^b

Didier Jutras-Aswad, MD^c

RÉSUMÉ Le *craving*, ce désir intense de consommer, est un symptôme central de la toxicomanie. Jusqu'au début des années 2000, peu d'outils existaient afin d'étudier le phénomène de manière plus concrète pour mieux le définir, le comprendre et approfondir les fondements neurobiologiques qui le sous-tendent. Avec les avancées technologiques des dernières années (IRM fonctionnelle, PET Scan), puis l'arrivée du DSM-V et son inclusion comme critère diagnostique des troubles liés à l'utilisation de substances, le *craving* est devenu un symptôme central en toxicomanie. Sa définition a évolué et est de plus en plus précise à plusieurs égards. Nous avons une meilleure compréhension des voies neurobiologiques impliquées dans le phénomène ainsi qu'une meilleure compréhension des facteurs capables de le déclencher. Finalement, plusieurs travaux ont évoqué le rôle du *craving* dans la rechute lors de l'abstinence, et quelques traitements pharmacologiques se sont démontrés efficaces afin d'atténuer ce symptôme et éviter la rechute. Le *craving* s'avère ainsi une cible de choix afin de trouver de nouvelles avenues thérapeutiques pour briser le cycle de la dépendance.

MOTS CLÉS toxicomanie, craving, rechute, neurobiologie

-
- a. MD, résidente en psychiatrie, Université de Montréal.
 - b. MD, psychiatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeure adjointe de clinique, Département de psychiatrie, Université de Montréal.
 - c. MD, psychiatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur adjoint de clinique, Département de psychiatrie, Université de Montréal; chercheur, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; chercheur-clinicien boursier du Fonds de recherche – Santé – Québec (FRQS).

Craving as a core symptom in substance use disorders: epidemiology, neurobiological substrates and clinical relevance

ABSTRACT Objective: Observed by physicians and often reported by patients, craving is a core symptom of addiction, although not well defined nor understood completely. In the last several years, functional imaging as well as the measurement of different biological substrates of addiction have greatly evolved, allowing for a better understanding of the underlying neurobiological pathways of craving. Furthermore, with the development of the DSM-V and its inclusion as a diagnostic criterion for substance use disorders, craving has gained a whole new level of interest. Hence, the general objective of this article is to examine findings of studies that have led to a better understanding of craving and its implications. First, we address the definition of craving and its epidemiology in individuals with substance use disorders. We then summarize the results of the research conducted on the neurobiological substrates of craving. Finally, we present the role of craving in the cycle of addiction and its potential as a therapeutic target for pharmacological and non-pharmacological interventions.

Methods: Narrative review of the literature.

Results: The definition of craving has greatly evolved throughout the years, and it is commonly described as an abnormal desire or need to take a drug. While its conscious aspect is well known, whereas it is expressed subjectively, it is growingly also defined as an unconscious phenomenon illustrated by a physiologic activation that is not perfectly correlated with subjective measures. Available data on craving have also demonstrated the presence of this symptom in all three phases of the addiction cycle, including early and prolonged abstinence, long after the acute physical withdrawal syndrome. Three factors have been identified as potent craving inducers: the drug itself, drug related cues and stress. PET scan studies and fMRI studies confirmed the implication of dopaminergic pathways in craving, and have more recently shed light on the contribution of other neurotransmission systems, such as GABA, norepinephrine as well as the endocannabinoid and opioid systems, but their roles are not yet fully understood. Furthermore, craving-related activations of specific areas of the brain involved in learned habits and behavior as well as memory have been demonstrated by various studies; in contrast, regions associated with regulation and control of emotion have been demonstrated to be hypoactive during craving episodes. Finally, several studies have demonstrated that craving is a valid predictive indicator of relapse, making it an interesting target for pharmacological and non-pharmacological treatment. Several anti-craving medications have been shown to decrease craving, including varenicline for tobacco and naltrexone for alcohol dependence. Studies examining the efficacy of other anti-craving medications for other substances are growing in numbers.

Conclusions: Available data on craving support its role as a core symptom of addiction and allow for a better understanding of the underlying neurobiological

substrates. Studies tend to show that it is a valid indicator of relapse during early and prolonged abstinence. Further research is needed to truly understand the complexity of the neurobiological substrates involved in craving as well as to develop new anti-craving interventions to facilitate long-term abstinence in individuals with substance use disorders.

KEYWORDS Addiction; craving; relapse; neurobiology

Jusqu'au moment de la parution en 2013 de la cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-V), les spéculations sur le remaniement attendu de plusieurs grandes catégories diagnostiques allaient bon train, en particulier pour ce qui a trait aux diagnostics liés à la toxicomanie. Jusqu'alors, les troubles liés à la consommation de substances étaient répartis par le DSM en deux grandes catégories, soit l'abus et la dépendance, elles-mêmes comportant respectivement quatre et sept critères diagnostiques (APA, 2000). Ces deux diagnostics et leurs critères respectifs sont maintenant regroupés sous la seule rubrique des troubles liés à l'utilisation d'une substance. Outre le retrait du critère des problèmes juridiques, l'ajout du *craving*, longtemps observé et rapporté par les cliniciens et les travailleurs de la santé, s'avère un autre changement notable parmi les nouveaux critères du trouble lié à l'utilisation d'une substance dans le DSM-V (APA, 2013). Plusieurs avancées et développements sur le plan de la recherche tendent à confirmer le rôle central du *craving* dans la physiopathologie de la dépendance. On dénote en particulier plusieurs modèles et méthodologies permettant de reproduire et de mesurer le *craving* en laboratoire, de mettre en évidence son lien avec l'utilisation de substances addictives et la rechute, et d'en étudier les corrélats neurobiologiques à l'aide de techniques d'imagerie (Sinha, 2013).

Dans cet article, nous tenterons d'abord de définir le *craving* selon des points de vue phénoménologique et épidémiologique. Nous ferons ensuite un survol des facteurs, substrats et changements neurobiologiques qui y sont associés. Finalement, le rôle du *craving* dans le cycle de la dépendance ainsi que son potentiel en tant que cible thérapeutique seront détaillés.

Définition du *craving*

Le *craving*, un emprunt à l'anglais, dont le sens large est connu d'une majorité de la population, se retrouve désormais dans le vocabulaire technique des domaines médical et scientifique (Tiffany et Wray, 2012). Par exemple, on l'utilise communément pour désigner un état de manque lié à un problème de consommation, dans ce cas-ci une substance addictive, sans pour autant en préciser le niveau d'intensité (Drummond, 2001). Dans le DSM-V, le *craving* est décrit comme *un désir puissant ou une forte envie de consommer une substance* (APA, 2013). En recherche, la notion de *craving* a fait l'objet de plusieurs controverses, certains limitant sa définition à un simple désir de consommer, d'autres allant jusqu'à inclure toutes les dispositions prises par l'individu tant pour se procurer une substance que pour l'éviter (Kozlowski et Wilkinson, 1987). Par exemple, pour Koslowski, toute forme de *craving* est une envie de consommer, mais l'inverse n'est pas vrai (Kozlowski et Wilkinson, 1987). Pour d'autres chercheurs, le *craving* est associé à une grande détresse psychologique, caractérisée par de l'anxiété et de fortes émotions négatives (Sinha *et al.*, 2009). Ces exemples mettent en évidence le vaste spectre d'intensité du désir associé au *craving* dans la documentation scientifique actuelle, allant d'une simple envie à un besoin impérieux et compulsif se traduisant par d'inévitables rechutes. À ce jour, il n'existe pas un instrument de mesure « standardisé » du *craving*, mais plutôt divers questionnaires et échelles qui ont pour la majorité été démontrés comme étant valides et fiables, bien qu'ils soient souvent bien différents les uns des autres. Par exemple, la mesure du *craving* peut être parfois basée sur un seul facteur, voire une seule question (par exemple une note sur 10 de l'intensité de l'envie de consommer), mais il existe également des questionnaires incluant plusieurs facteurs et capables d'évaluer plusieurs dimensions du phénomène (Tiffany et Wray, 2012).

Des nuances ont été apportées récemment sur le fait que le *craving* est un phénomène conscient, c'est-à-dire un désir ressenti par l'individu, pouvant être exprimé verbalement et mesuré à l'aide d'une échelle. Il s'agirait effectivement en partie d'un phénomène subjectif (Tiffany et Wray, 2012). Toutefois, certaines études ont aussi mis en évidence une composante inconsciente du *craving*. Celle-ci se traduirait par une réponse physiologique découlant d'une activation du système sympathique, à savoir une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle de même qu'une diaphorèse. Cette réponse

physiologique se produit lorsque des individus dépendants sont soumis à des stimuli associés à la consommation de substances, et ce, parfois sans qu'ils n'éprouvent consciemment une envie de consommer (O'Brien, Childress, Ehrman et Robbins, 1998; Sinha, 2008). Des changements hormonaux ont également été observés, notamment sur le plan de la régulation des niveaux de cortisol (Sinha, Fuse, Aubin et O'Malley, 2000).

Somme toute, il appert que le *craving* en tant que critère diagnostic mériterait d'être approfondi et précisé davantage. Tout d'abord, l'intensité du symptôme nécessaire pour que ce critère du DSM soit rempli pourrait être mieux définie. Dans les cas de dépendance à l'alcool, par exemple, certaines données laissent entrevoir des similitudes entre le *craving* et un processus d'intensité obsessionnel (Modell, Glaser, Cyr et Mountz, 1992). L'ajout d'une telle spécification aiderait à mieux illustrer le degré d'intensité du *craving* nécessaire pour que le critère soit rempli. De plus, certains auteurs ont comparé le *craving* à une compulsion s'accompagnant d'une perte de contrôle, une interprétation amplement corroborée par les témoignages d'individus dépendants (Anton, 2000). Enfin, outre le rythme cardiaque, la tension artérielle et les niveaux hormonaux, d'autres marqueurs physiologiques du *craving* pourraient contribuer à mieux cerner la composante inconsciente du phénomène et potentiellement contribuer au diagnostic ou à l'évaluation de sa sévérité.

Épidémiologie du *craving* et phénomène d'incubation

Bien que le *craving* ne soit pas systématiquement rapporté par les personnes souffrant d'un trouble de dépendance à une substance, il est tout de même présent dans une proportion non négligeable de cette population. Dans une étude récente portant sur les changements apportés au DSM-V, la prévalence du *craving* a été évaluée sur une période de douze mois chez des utilisateurs actifs de différentes substances. Parmi les consommateurs de cannabis, d'alcool, de cocaïne et d'héroïne, respectivement 26 %, 50 %, 65 % et 66 % de ceux-ci ont rapporté avoir éprouvé du *craving* pour la substance consommée dans la dernière année (Hasin, Fenton, Beseler, Park et Wall, 2012).

Il est maintenant reconnu que le *craving* persiste chez les patients abstinents au-delà de la période de sevrage physique de la substance utilisée. Des témoignages recueillis auprès d'utilisateurs abstinents confirment que la présence de stimuli associés à la consommation

prolonge encore davantage la sensation de *craving*, ce que l'on appelle la période « d'incubation » (Bedi *et al.*, 2011). Par exemple, des ex-consommateurs d'héroïne rapportent avoir ressenti du *craving* jusqu'à trois mois après l'arrêt de la consommation, 50 % décrivant un niveau d'intensité aussi élevé après un mois que durant la première semaine d'abstinence (Dhawan, Kumar, Yadav et Tripathi, 2002). Chez les patients souffrant de dépendances à l'alcool, les données indiquent que le *craving* atteindrait son apogée à la troisième semaine d'abstinence, pour ensuite diminuer progressivement (Anton, 2000). Une autre étude auprès de personnes dépendantes à l'alcool mais maintenant abstinentes rapporte un plus haut taux de *craving* après 60 jours de sobriété qu'au début de cette période (Li *et al.*, 2014). Chez les individus dépendants à la métamphétamine, le *craving* commencerait à diminuer de façon significative (par rapport au niveau rapporté après six jours d'abstinence) seulement un mois après l'arrêt de toute consommation et persisterait jusqu'à un an après le début de l'abstinence (Wang *et al.*, 2013). Bref, de plus en plus de données tendent à corroborer le fait que le *craving* peut persister malgré l'arrêt de la consommation active et ce, pendant plusieurs semaines, voire des mois après le début de la sobriété.

Toxicomanie et facteurs déclencheurs du *craving*

La problématique de la dépendance est un phénomène chronique et cyclique. Comme le proposent les chercheurs Koob et Volkow, le phénomène de la toxicomanie est caractérisé par trois phases distinctes. Tout d'abord, la première consiste en une phase de consommation et d'intoxication où les symptômes d'intoxication propres à chaque substance sont à avant-plan. La deuxième est celle du sevrage aigu pendant laquelle apparaissent les symptômes de sevrage physiques et psychologiques, dont les affects négatifs tels qu'une diminution de l'humeur et l'anxiété. Enfin, la troisième est celle de préoccupation et d'anticipation face à la substance. Dans cette phase d'abstinence complète ou partielle, les comportements orientés vers la recherche de drogues persistent et seraient liés à la rechute et la chronicité de la toxicomanie (Koob et Volkow, 2010). Plusieurs facteurs peuvent induire le *craving* dans chacun de ces stades.

Les facteurs qui modulent, voire provoquent le *craving* chez les individus ayant un trouble de consommation ont été largement étudiés au cours des dernières années. Ces recherches ont permis de mettre

en évidence trois facteurs capables de le déclencher (Carter et Tiffany, 1999; Preston *et al.*, 2009; Sinha, 2007, 2009; Sinha *et al.*, 2009, 2000). D'abord, l'exposition (consommation) à la substance a été démontrée comme étant un puissant facteur déclencheur du *craving*. Dans le cas de la cocaïne et de l'alcool, par exemple, des études ont permis d'établir une forte corrélation entre la fréquence de consommation et le niveau de *craving* rapporté par les utilisateurs (Fox *et al.*, 2005). Il est aussi connu que les stimuli associés à la consommation, comme les anciens lieux et partenaires de consommation, de même que le matériel d'injection, ont un effet inducteur considérable sur le *craving* (Sinha, 2009; Sinha *et al.*, 2009; Sinha et Li, 2007). Certains stimuli sont associés aux substances par conditionnement classique et participent donc au processus de *craving*. Des études ont démontré, entre autres, que ces processus associatifs jouent un rôle central dans le maintien de la dépendance à la nicotine (Baker, Brandon et Chassin, 2004) et dans la précipitation de rechute (Brandon, Vidrine et Litvin, 2007); la plupart des rechutes se produisent en réponse à des stimuli précédemment appariés à l'usage de tabac (Shiffman, Paty, Gnys, Kassel et Hickcox, 1996). Enfin, le stress se place au troisième rang des facteurs déclencheurs du *craving* (Sinha, 2007, 2009; Sinha, *et al.*, 2009).

Il est possible d'observer la présence d'au moins l'un de ces facteurs déclencheurs à chaque stade du cycle, illustrant par le fait même la place centrale du *craving* dans le phénomène de la dépendance. Ainsi, au premier stade, la consommation active de la substance constitue le facteur prévalant qui stimule le *craving* pour la drogue consommée. Au second stade apparaissent les agents stressseurs comme l'anxiété et la dysphorie qui entraînent une détresse psychologique. Chez les individus dépendants à l'alcool et récemment abstinents, il a même été démontré que le *craving* croît en proportion directe avec l'intensité des symptômes de détresse psychologique (Sinha *et al.*, 2009). C'est toutefois lors du troisième stade du cycle que le *craving* devient le plus problématique pour mener à la rechute chez beaucoup d'individus. On cumule alors les deux types de *craving*: le *craving* tonique, induit par l'abstinence, et le *craving* phasique, qui s'ajoute au premier, provoqué par des stimuli conditionnés ou des stressseurs. Comme mentionné précédemment, plusieurs travaux de recherche ont mis en évidence que la présence de stress lié à divers éléments de la vie quotidienne ainsi que l'exposition à des stimuli associés à la drogue ou à la prise de substances sont autant de facteurs puissants modulant à la hausse le *craving* et ce, même après une longue période d'abstinence (Rohsenow, Niaura,

Childress, Abrams et Monti, 1990 ; Sinha, Catapano, et O'Malley, 1999 ; Sinha *et al.*, 2000). Plus précisément, l'exposition à des stressseurs propres à chaque individu, c'est-à-dire propres au vécu et à l'expérience unique de chacun, serait un déclencheur particulièrement puissant (Sinha, 2009).

Structures neuroanatomiques, neurotransmetteurs et *craving*

Au cours des dernières années, bon nombre de chercheurs ont tenté de mettre en évidence les substrats et les voies neurobiologiques impliqués dans le *craving* et les mécanismes déclencheurs qui le sous-tendent. Les avancées technologiques, notamment en matière d'imagerie magnétique fonctionnelle et de tomographie par émission de positrons (TEP) (Sinha, 2013), ont donné naissance à diverses études dont plusieurs ont porté jusqu'à présent sur les dépendances aux psychostimulants, en particulier la cocaïne. Les études via TEP ont permis de montrer comment agissent ces drogues sur le système nerveux en modulant les voies dopaminergiques du système mésocorticolimbique impliquées dans les processus de la mémoire, la cognition, le renforcement positif, la dépendance et la compulsion (Oliere, Joliette-Riopel, Potvin et Jutras-Aswad, 2013). Le système assurant ces fonctions est composé de projections dopaminergiques qui se déploient, entre autres, au niveau du noyau accumbens, de l'amygdale, de l'hippocampe, et jusqu'au cortex préfrontal dont fait partie le cortex cingulaire antérieur (Childress *et al.*, 1999 ; Goldstein et Volkow, 2002 ; Meil et See, 1997 ; Robbins, Everitt et Nutt, 2008). Or, la capacité d'induire et de mesurer le *craving* en laboratoire et dans les protocoles d'imagerie en a fait une mesure comportementale de choix pour étudier la toxicomanie dans un environnement contrôlé où la consommation de substances est difficilement étudiable pour des raisons éthiques et pratiques. Ainsi, un nombre grandissant de données neurobiologiques sur les voies impliquées dans la toxicomanie proviennent en fait d'études où le *craving* est le symptôme d'intérêt et le phénotype intermédiaire de ce trouble.

Lors de la première phase du cycle de la toxicomanie, la consommation et les effets directs de la substance sur l'individu sont à l'avant-plan. Le *craving*, à ce stade, découle des effets directs de la substance à différents niveaux. L'une des principales actions des drogues psychostimulantes est d'augmenter la quantité de dopamine disponible dans l'espace synaptique, ayant pour conséquence l'activation des voies

neurobiologiques citées ci-haut. Il en résulte un effet de renforcement positif de la drogue elle-même et un désir de vouloir continuer à consommer, particulièrement suscités par l'augmentation de dopamine au niveau du noyau accumbens, où se situe le centre de la récompense (Volkow *et al.*, 2008). Ce processus de renforcement positif a aussi été constaté chez des sujets dépendants à d'autres substances, comme l'alcool (Martinez *et al.*, 2005). Or, les études utilisant un paradigme d'auto-administration de cocaïne ont mis en évidence que le *craving* serait effectivement étroitement lié à une augmentation de l'activité cérébrale dans le noyau accumbens, mais aussi au sein d'autres structures limbiques, paralimbiques et mésocorticales comme le gyrus inférieur frontal et orbitofrontal de même que le cortex antérieur cingulé (Kufahl *et al.*, 2005 ; Risinger *et al.*, 2005). Plusieurs structures cérébrales sont ainsi impliquées dans le phénomène du *craving* lors de la phase d'intoxication, et le rôle de divers systèmes de neurotransmission est aussi maintenant reconnu. Les systèmes GABA, opioïde et endocannabinoïde sont l'objet d'un grand intérêt par différents groupes de recherche quant à leur rôle dans l'effet renforçant des substances, mais les mécanismes spécifiques par lesquels ils opèrent sur le *craving* demeurent partiellement compris (Koob et Volkow, 2010).

La seconde phase de la toxicomanie, survenant lors du sevrage d'une substance consommée de façon prolongée, est associée à un état de stress psychologique et physiologique maintenant bien étayé sur le plan neurobiologique, mais complexe à plusieurs égards. Il semble y avoir une mobilisation de l'amygdale étendue, regroupant à la fois des structures limbiques et striatales, reflétant bien l'état dysphorique et amotivationnel fréquemment rapporté par les patients récemment abstinents. À la dysrégulation des systèmes de réponse au stress s'ajoute une panoplie de symptômes propres à chacune des substances, relevant de la neuroadaptation de systèmes de neurotransmission spécifiques (par exemple, le système opioïde pour l'héroïne) (Jutras-Aswad, Bruneau et Hurd, 2009). Cette altération du fonctionnement corticostriatal et limbique associée au stress serait également source d'induction de *craving* (Sinha et Li, 2007), état de vulnérabilité qui persiste pour une période prolongée.

Lors de la troisième phase de la toxicomanie, les stimuli liés à la consommation s'ajoutent au stress comme déclencheurs du *craving*. Les modulations du fonctionnement cérébral liées au stress seraient semblables à celles décrites ci-haut dans la phase d'abstinence précoce. Cependant, l'imagerie fonctionnelle révèle que le *craving* occasionné

par les stimuli provoque l'activation de structures spécifiques, soit les régions mésolimbiques et mésocorticales et, plus particulièrement, le gyrus cingulaire antérieur périgenouillé (Sinha et Li, 2007). Cette sous-région du cortex antérieur cingulaire est reliée à bon nombre d'autres structures et jouerait un rôle important dans la gestion et l'expression des émotions, ainsi que dans l'attribution d'une valeur émotionnelle à divers stimuli (Bush, Luu et Posner, 2000). De plus, le *craving* induit par des stimuli entraînerait également une activation au niveau de l'hippocampe et de la région parahippocampique, deux régions impliquées dans les processus de la mémoire (Sinha et Li, 2007). Il semblerait donc que les souvenirs associés à la consommation et les émotions qui y sont associées joueraient un rôle important dans le déclenchement du *craving* par des stimuli, même après une période plus ou moins prolongée d'abstinence.

Implications dans la rechute et avenues thérapeutiques

Un bon nombre d'études suggèrent que la consommation d'alcool, de cocaïne, d'héroïne et de tabac chez les individus dépendants est souvent précédée de *craving* (Epstein, Marrone, Heishman, Schmittner et Preston, 2010; Epstein et Preston, 2010; Paliwal, Hyman et Sinha, 2008). De plus, la plupart des études démontrent que plus le niveau de *craving* est important chez les individus dépendants et abstinentes, plus le risque de rechute et le retour à la consommation sont probables, autant lors d'une cure de désintoxication en milieu hospitalier que lors d'un suivi en externe (Sinha, 2011). En effet, une étude a démontré que les fumeurs adultes ayant un *craving* de faible intensité avaient approximativement 60 % de risque de rechute comparativement à un risque de rechute d'environ 90 % pour ceux qui présentaient un *craving* sévère (Stapleton, 1998). De plus, les travaux de Paliwal *et al.* (2008) semblent arriver à cette même conclusion. Leur recherche, menée auprès d'une cohorte de cocaïnomanes abstinentes, avait d'abord pour but de valider un questionnaire visant à quantifier le *craving*, puis d'établir l'existence d'une corrélation entre le degré d'intensité du *craving* et le risque de rechute. Les résultats de ces travaux ont non seulement démontré la validité dudit questionnaire, mais tendent aussi à confirmer l'existence d'un lien étroit entre les mesures de *craving* élevées et une rechute précoce. Les données issues de ce projet laissent donc supposer qu'un monitoring vigilant du *craving* suivant l'arrêt de la consommation d'une substance pourrait s'avérer un indicateur clé de rechute potentielle et permettre

d'agir plus rapidement en vue de promouvoir l'abstinence et de briser le cycle de la dépendance. Des études permettant de déterminer jusqu'à quel point une diminution du *craving* est effectivement associée à une diminution du taux de rechute seront cruciales à cet effet.

Certaines approches pharmacologiques se sont avérées efficaces pour diminuer le *craving* pour certaines substances. La varénicline, un agoniste partiel des récepteurs nicotiques alpha4-beta2, a démontré une réduction du *craving* tonique et phasique comparé au placebo dans une étude de 100 fumeurs (Brandon *et al.*, 2011). Ce mécanisme contribuerait à l'efficacité de ce médicament pour l'arrêt tabagique. La varénicline est à l'étude pour d'autres substances addictives, ayant notamment un effet positif sur la réduction du *craving* et de la consommation d'alcool auprès de personnes abusant d'alcool et présentant une dépendance au tabac (McKee *et al.*, 2009; Mitchell, Teague, Kayser, Bartlett, & Fields, 2012). Par ailleurs, bon nombre d'essais cliniques ont démontré que la naltrexone, un puissant bloqueur des récepteurs opioïdes, pouvait réduire l'activité dopaminergique engendrée par la consommation d'alcool et, par conséquent, la sensation de récompense induite par celle-ci et finalement la consommation d'alcool (Maisel, Blodgett, Wilbourne, Humphreys et Finney, 2013). Cette médication diminue le *craving* chez les patients dépendants à l'alcool, possiblement un des mécanismes qui permettent de diminuer les taux de rechute (Jarosz, Miernik, Wachal, Walczak et Krumpl, 2013). L'acamprosate, un autre traitement pour la dépendance à l'alcool, contribuerait à rétablir l'équilibre du système glutamatergique et à aider les personnes alcooliques à demeurer abstinentes. Le topiramate s'est aussi démontré efficace pour diminuer le *craving* dans des cas de consommation abusive chez les individus dépendants à l'alcool, notamment par son effet modulateur du système glutamatergique (Muller, Geisel, Banas et Heinz, 2014; Shinn et Greenfield, 2010). La méthadone, quant à elle, diminuerait sans toutefois complètement soulager le *craving* lorsqu'utilisée chez les patients dépendants aux opiacés (Fareed *et al.*, 2011). Bon nombre de nouvelles molécules font l'objet d'essais cliniques pour leurs propriétés anti-*craving* et les résultats de ces travaux sont attendus avec impatience.

La concomitance d'un trouble lié à l'utilisation de substances et d'un autre trouble psychiatrique est très élevée (Rush *et al.*, 2008). Les données portant sur l'efficacité des traitements de la toxicomanie dans les populations psychiatriques demeurent pourtant très limitées. La varénicline a été étudiée comme traitement de la dépendance à la

nicotine chez les personnes atteintes de schizophrénie et semble avoir un effet atténuateur moindre que chez la population contrôle (Ouellet-Plamondon, 2013). L'étude des mécanismes sous-jacents à cette différence, notamment les dysfonctions cognitives secondaires à la maladie psychiatrique, est en cours. Une étude s'est intéressée au *craving* chez les personnes atteintes de schizophrénie et de dépendance au cannabis pour voir si les différents antipsychotiques (clozapine, rispéridone, olanzapine) agissaient différemment sur le *craving* pour cette substance (Machielsen *et al.*, 2012). Les chercheurs ont noté un *craving* plus élevé chez les personnes prenant de la rispéridone. Une des hypothèses expliquant ce résultat serait que les deux troubles affectent la transmission dopaminergique du réseau mésocorticolimbique et que les trois molécules étudiées, se liant avec différentes intensités aux récepteurs dopaminergiques, ont des effets différents sur le *craving*. Le fait que la rispéridone a un taux d'occupation D2 plus élevé que les autres molécules pourrait expliquer cette différence. Ce type de recherche pourrait s'avérer cruciale pour développer des approches de traitement du *craving* spécifiquement adaptées pour les populations comorbides.

Conclusion

Les nombreuses études portant sur le *craving* dans les dernières années ont permis aux chercheurs d'observer, décrire et confirmer le rôle important du *craving* dans le phénomène cyclique de la dépendance, et de justifier l'intérêt grandissant qui lui est aujourd'hui accordé. S'il ne fait aucun doute que ces travaux ont contribué de manière importante à enrichir les savoirs sur le *craving*, il n'en reste pas moins que certains aspects de ce symptôme gagneraient à être mieux définis, notamment les facteurs de susceptibilité neurobiologique et comportementale du *craving* et les mécanismes particulièrement impliqués chez les populations spécifiques comme les individus souffrant de troubles psychiatriques.

Par ailleurs, les résultats cliniques ont également mis en lumière l'importance du *craving* en tant qu'indicateur utile du risque de rechute. Pour beaucoup de personnes dépendantes qui visent l'abstinence, la rechute est souvent vécue comme un échec et entraîne un sentiment de honte et une atteinte à l'estime de soi. Il est possible d'espérer que les recherches en cours et à venir permettront l'émergence de nouvelles médications et stratégies non pharmacologiques efficaces pour diminuer le *craving* et la souffrance qui lui est associée.

RÉFÉRENCES

- Anton, R. F. (2000). Obsessive-compulsive aspects of craving: development of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Addiction*, 95 Suppl. 2, S211-217.
- APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Baker, T. B., Brandon, T. H. et Chassin, L. (2004). Motivational influences on cigarette smoking. *Annu Rev Psychol*, 55, 463-491. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142054
- Bedi, G., Preston, K. L., Epstein, D. H., Heishman, S. J., Marrone, G. F., Shaham, Y. et de Wit, H. (2011). Incubation of cue-induced cigarette craving during abstinence in human smokers. *Biol Psychiatry*, 69(7), 708-711. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.014
- Brandon, T. H., Drobos, D. J., Unrod, M., Heckman, B. W., Oliver, J. A., Roetzheim, R. C., . . . Small, B. J. (2011). Varenicline effects on craving, cue reactivity, and smoking reward. *Psychopharmacology (Berl)*, 218(2), 391-403. doi: 10.1007/s00213-011-2327-z
- Brandon, T. H., Vidrine, J. I. et Litvin, E. B. (2007). Relapse and relapse prevention. *Annu Rev Clin Psychol*, 3, 257-284. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091455
- Bush, G., Luu, P. et Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222. doi: S1364-6613(00)01483-2 [pii]
- Carter, B. L. et Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94(3), 327-340.
- Childress, A. R., Mozley, P. D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M. et O'Brien, C. P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*, 156(1), 11-18.
- Dhawan, A., Kumar, R., Yadav, S. et Tripathi, B. M. (2002). The enigma of craving. *Indian J Psychiatry*, 44(2), 138-143.
- Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. [Review]. *Addiction*, 96(1), 33-46. doi: 10.1080/09652140020016941
- Epstein, D. H., Marrone, G. F., Heishman, S. J., Schmittner, J. et Preston, K. L. (2010). Tobacco, cocaine, and heroin: Craving and use during daily life. *Addict Behav*, 35(4), 318-324. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.11.003 S0306-4603(09)00309-8 [pii]
- Epstein, D. H. et Preston, K. L. (2010). Daily life hour by hour, with and without cocaine: An ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(2), 223-232. doi: 10.1007/s00213-010-1884-x
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Stout, S., Casarella, J., Drexler, K. et Bailey, S. P. (2011). Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature

- review. *J Addict Dis*, 30(1), 27-38. doi: 10.1080/10550887.2010.531672931973425 [pii]
- Fox, H. C., Talih, M., Malison, R., Anderson, G. M., Kreek, M. J. et Sinha, R. (2005). Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 880-891. doi: S0306-4530(05)00116-2 [pii] 10.1016/j.psyneuen.2005.05.002
- Goldstein, R. Z. et Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Hasin, D. S., Fenton, M. C., Beseler, C., Park, J. Y. et Wall, M. M. (2012). Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend*, 122(1-2), 28-37. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.09.005 S0376-8716(11)00392-9 [pii]
- Jarosz, J., Miernik, K., Wachal, M., Walczak, J. et Krumpl, G. (2013). Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 39(3), 144-160. doi: 10.3109/00952990.2013.796961
- Jutras-Aswad, D., Bruneau, J. et Hurd, Y. (2009). Neurobiologie de la toxicomanie : avancées récentes et nouvelles stratégies d'intervention. *drogues, santé et société*, 8(2), 27-73.
- Koob, G. F. et Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. doi: npp2009110 [pii] 10.1038/npp.2009.110
- Kozlowski, L. T. et Wilkinson, D. A. (1987). Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. *Br J Addict*, 82(1), 31-45.
- Kufahl, P. R., Li, Z., Risinger, R. C., Rainey, C. J., Wu, G., Bloom, A. S. et Li, S. J. (2005). Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*, 28(4), 904-914. doi: S1053-8119(05)00475-1 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2005.06.039
- Li, P., Wu, P., Xin, X., Fan, Y. L., Wang, G. B., Wang, F., . . . Lu, L. (2014). Incubation of alcohol craving during abstinence in patients with alcohol dependence. *Addict Biol*. doi: 10.1111/adb.12140
- Machielsen, M., Beduin, A. S., Dekker, N., Genetic, R., Outcome of Psychosis, in???? Kahn, R. S., . . . Myin-Germeys, I. (2012). Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*, 26(1), 189-195. doi: 10.1177/0269881111408957
- Maisel, N. C., Blodgett, J. C., Wilbourne, P. L., Humphreys, K. et Finney, J. W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprostate for treating alcohol use disorders: When are these medications most helpful? *Addiction*, 108(2), 275-293. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x
- Martinez, D., Gil, R., Slifstein, M., Hwang, D. R., Huang, Y., Perez, A., . . . Abi-Dargham, A. (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry*, 58(10), 779-786. doi: S0006-3223(05)00564-0 [pii] 0.1016/j.biopsych.2005.04.044

- McKee, S. A., Harrison, E. L., O'Malley, S. S., Krishnan-Sarin, S., Shi, J., Tetrault, J. M., . . . Balchunas, E. (2009). Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. *Biol Psychiatry*, 66(2), 185-190. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.01.029
- Meil, W. M. et See, R. E. (1997). Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. *Behav Brain Res*, 87(2), 139-148. doi: S0166-4328(96)02270-X [pii]
- Mitchell, J. M., Teague, C. H., Kayser, A. S., Bartlett, S. E. et Fields, H. L. (2012). Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 223(3), 299-306. doi: 10.1007/s00213-012-2717-x
- Modell, J. G., Glaser, F. B., Cyr, L. et Mountz, J. M. (1992). Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Alcohol Clin Exp Res*, 16(2), 272-274.
- Muller, C. A., Geisel, O., Banas, R. et Heinz, A. (2014). Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother*, 15(4), 471-481. doi: 10.1517/14656566.2014.876008
- O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R. et Robbins, S. J. (1998). Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion? *J Psychopharmacol*, 12(1), 15-22.
- Oliere, S., Joliette-Riopel, A., Potvin, S. et Jutras-Aswad, D. (2013). Modulation of the Endocannabinoid System: Vulnerability Factor and New Treatment Target for Stimulant Addiction. [Review]. *Front Psychiatry*, 4, 109. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00109
- Ouellet-Plamondon, C., Wing, V. C., Wass, C. E., Talpur, A., Aziziyeh, A. et George, T. P. (2013). *A human laboratory study of the effects of varenicline on tobacco craving and withdrawal in smokers with schizophrenia versus controls*. Publication présentée à la conférence du Groupe de recherche sur le système nerveux central (GRSNC).
- Paliwal, P., Hyman, S. M. et Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*, 93(3), 252-259. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002
- Preston, K. L., Vahabzadeh, M., Schmittner, J., Lin, J. L., Gorelick, D. A. et Epstein, D. H. (2009). Cocaine craving and use during daily life. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Psychopharmacology (Berl)*, 207(2), 291-301. doi: 10.1007/s00213-009-1655-8
- Risinger, R. C., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Amen, S. L., Sanfilippo, M., Hoffmann, R. G., . . . Stein, E. A. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, 26(4), 1097-1108. doi: S1053-8119(05)00185-0 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2005.03.030
- Robbins, T. W., Everitt, B. J. et Nutt, D. J. (2008). Introduction. The neurobiology of drug addiction: New vistas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3109-3111. doi: 10.1098/rstb.2008.0108 5361474767210852 [pii]

- Rohsenow, D. J., Niaura, R. S., Childress, A. R., Abrams, D. B. et Monti, P. M. (1990). Cue reactivity in addictive behaviors: Theoretical and treatment implications. *Int J Addict*, 25(7A-8A), 957-993.
- Rush, B., Urbanoski, K., Bassani, D., Castel, S., Wild, T. C., Strike, C., . . . Somers, J. (2008). Prevalence of co-occurring substance use and other mental disorders in the Canadian population. *Can J Psychiatry*, 53(12), 800-809.
- Shiffman, S., Paty, J. A., Gnys, M., Kassel, J. A. et Hickcox, M. (1996). First lapses to smoking: Within-subjects analysis of real-time reports. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Consult Clin Psychol*, 64(2), 366-379.
- Shinn, A. K. et Greenfield, S. F. (2010). Topiramate in the treatment of substance-related disorders: A critical review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 71(5), 634-648. doi: 10.4088/JCP.08r04062gry
- Sinha, R. (2007). The role of stress in addiction relapse. *Curr Psychiatry Rep*, 9(5), 388-395.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 1141, 105-130. doi: 10.1196/annals.1441.030
- Sinha, R. (2009). Modeling stress and drug craving in the laboratory: Implications for addiction treatment development. *Addict Biol*, 14(1), 84-98. doi: ADB134 [pii] 10.1111/j.1369-1600.2008.00134.x
- Sinha, R. (2011). New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr Psychiatry Rep*, 13(5), 398-405. doi: 10.1007/s11920-011-0224-0
- Sinha, R. (2013). The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol*, 23(4), 649-654. doi: 10.1016/j.conb.2013.05.001
- Sinha, R., Catapano, D. et O'Malley, S. (1999). Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)*, 142(4), 343-351.
- Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K. A., Bergquist, K., Bhagwagar, Z. et Siedlarz, K. M. (2009). Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1198-1208. doi: 10.1038/npp.2008.78
- Sinha, R., Fuse, T., Aubin, L. R. et O'Malley, S. S. (2000). Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)*, 152(2), 140-148.
- Sinha, R. et Li, C. S. (2007). Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: Association with relapse and clinical implications. *Drug Alcohol Rev*, 26(1), 25-31. doi: 769824468 [pii] 10.1080/09595230601036960
- Stapleton, J. (1998). Cigarette smoking prevalence, cessation and relapse. [Meta-Analysis]. *Stat Methods Med Res*, 7(2), 187-203.
- Tiffany, S. T. et Wray, J. M. (2012). The clinical significance of drug craving. [Review]. *Ann N Y Acad Sci*, 1248, 1-17. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R., . . . Wong, C. (2008). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage*, 39(3), 1266-1273. doi: S1053-8119(07)00881-6 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2007.09.059
- Wang, G., Shi, J., Chen, N., Xu, L., Li, J., Li, P., . . . Lu, L. (2013). Effects of length of abstinence on decision-making and craving in methamphetamine abusers. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS one*, 8(7). e68791. doi: 10.1371/journal.pone.0068791