

# Dépendance psycho-comportementale : le point.!?...

Rose-Marie ROUQUET

Service de pneumologie et de tabacologie

Hôpital Larrey. CHU Toulouse

CSFT Toulouse, novembre 2015

# Conflits d'intérêts

- **Aucun dans le cadre de cette présentation**
- Missions de conseil scientifique,
- Participation ponctuelle à des conférences et à des colloques dans le domaine du tabagisme et des maladies respiratoires
  - dans le secteur privé : (Pfizer, GlaxoSmithkline, Boehringer Ingelheim, Pierre Fabre, MSD, Astra Zenaca, Novartis)
  - et public (HAS, CPLF...).
- Membre de la SFT, OFT, CDMR, SPLF.
- A bénéficié parfois pour ces activités d'honoraires et/ ou de prise en charge pour des frais de déplacement et d'inscription à des congrès.

# Plan.

- Rappels & rôle du craving
- Apport de la neuro-imagerie
- Évolution du concept d'addiction
- Acquisition précoce +/- via tabagisme parental
- Différences homme / femme
- Approches thérapeutiques nouvelles

# La dépendance au tabac: une maladie complexe

**Gènes**  
Prédisposition  
Vulnérabilité  
Modificateurs  
Dépression  
Troubles cognitifs  
Obésité  
Réactivité au stress  
Métabolisme et sensibilité à la nicotine / autres substances  
Recherche de sensations

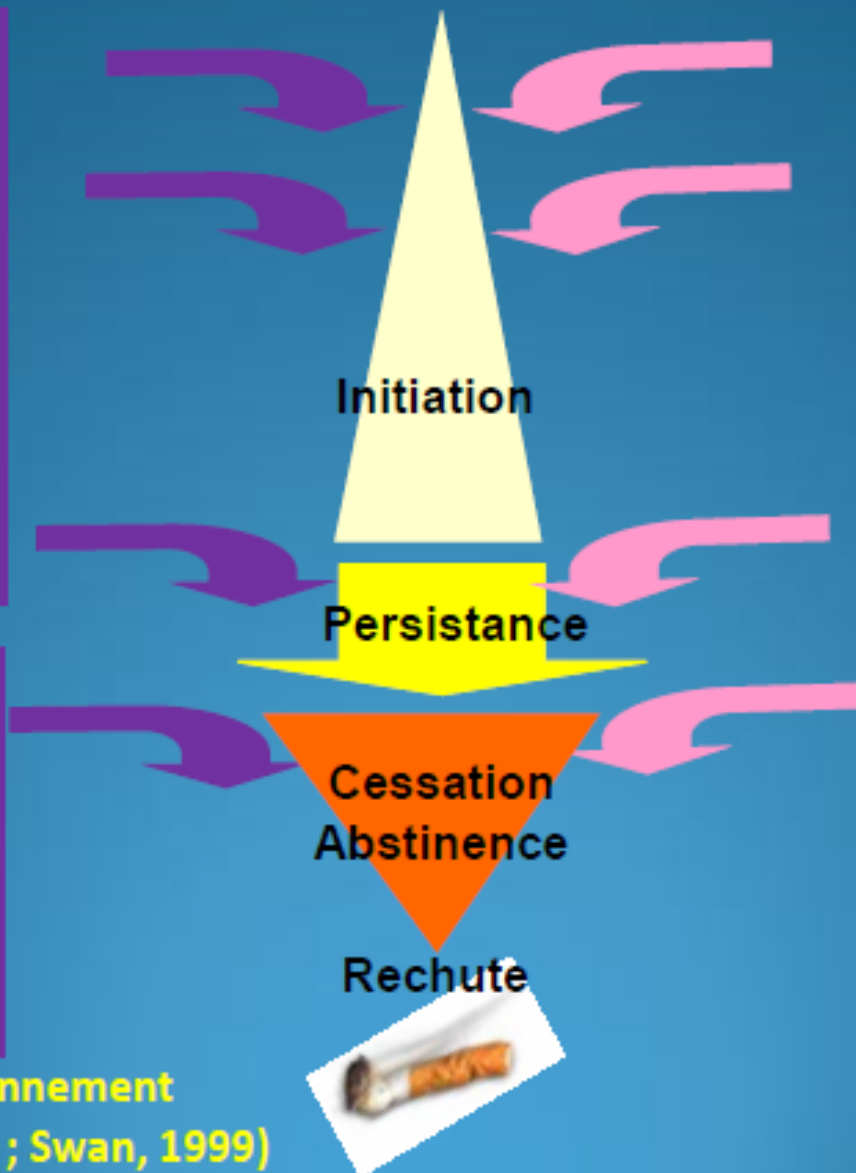
**Vulnérabilité**  
Symptômes Sevrage  
Renforcement  
Différences d'étiologie, de métabolisme, au niveau de la cible  
Mono/polygénique

**Environnement**  
Événements  
Graves

Problèmes familiaux  
Résoudre un problème scolaire ou social  
Pression culturelle constante pour maigrir  
Famille, copains, médias  
Facilité d'accès  
Traitements (Schizo)  
Aliments

**Traitements**

Médicaments nicotinique  
Substitutifs, antidépresseur, etc  
Aliments  
Xénobiotiques  
Comportements  
Stress



**Interactions gènes-environnement**  
(Sullivan et Kendler, 1999 ; Swan, 1999)

# Vulnérabilité individuelle et génétique

## Individuelle:

- Tous les individus ne deviennent pas dépendants
  - Facteurs de vulnérabilité et de protection
- Une part innée:
  - Sensibilité des neurones dopaminergiques aux drogues
- Une part environnementale:
  - Démonstré chez les animaux
    - Stress, Stress anténatal, Privation de relations sociales :
  - **Théorie de l'attachement :**
    - sécurisant** : enfant + curieux, moins anxieux et hostile, avec meilleure estime de soi
    - ou insécurisant** : trouble du fonctionnement émotionnel, social et cognitif

## Génétique:

- Il n'existe pas un gène de l'addiction mais une « vulnérabilité » génétique-Modèle polygénique
- Hypothèse dopaminergique:
  - Polymorphisme des gènes des récepteurs dopaminergiques,

# Un contexte favorisant la dépendance

- Le recours au tabac est souvent facilité par des **facteurs personnels** :
  - Faible estime de soi
  - Manque de confiance en soi
  - Manque d'affirmation de soi
  - Timidité excessive
  - Anxiété sociale
  - **Hypersensibilité au stress**
- Souvent retrouvés dans l'attachement insécurisant

# DSM-5 : addictologie

- Notions d'abus et de dépendance sont obsolètes
- « **Troubles liés à l'usage de substances** » : au moins 2 critères
  - Consommation importante plus longue que prévue
  - Efforts infructueux d'arrêt → **rechute \***
  - Chronophagie
  - **Craving**
  - Altérations des obligations
  - Persistance d'usage malgré problème qu' il cause
  - Abandon des autres activités
  - Situations dangereuses
  - Tolérance
  - Sd sevrage

3 processus majeurs :  
**Symptômes de sevrage +++**  
**Affects négatifs**  
**Haut niveau de craving**

# Craving et échec du sevrage tabagique

- « désir impérieux de fumer, parfois compulsif »<sup>1</sup>
- **Reflet de la dépendance psychologique et comportementale**
- Symptôme de sevrage (CIM -10, DSM 5)
- **Facteur déterminant de la prise de décision**
- 2 types:
  - *craving* général : phase initiale du sevrage : envie obsédante
  - *craving* signaux-induit : surtout dans la rechute
- **Principal facteur de risque de rechute tabagique (susceptibilité individuelle)<sup>2 3</sup>**
- Traitements recommandés peu efficaces sur *craving* signaux-induit<sup>4</sup>



1 fumeur sur 2 après 3 mois de traitement **rechute** dans l'année

<sup>1</sup> Pickens et al. *Drug Alcohol Depend* 1992; <sup>2</sup> Killen et al. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; <sup>3</sup> Abrams et al. *Health Psychol* 1987 ; <sup>4</sup> Ferguson et al. *J Subst Abuse Treat* 2009



# Apport de la neuro-imagerie.

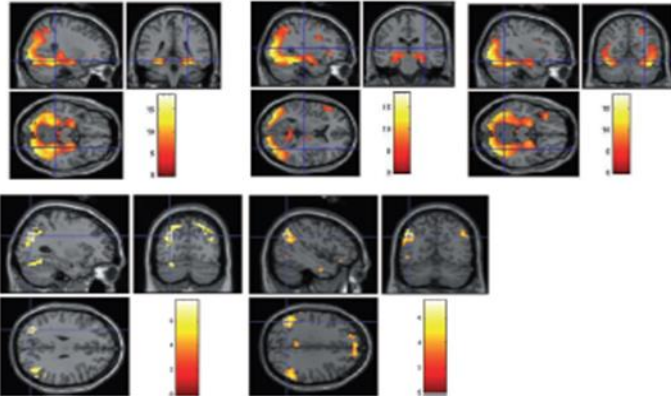


Figure 2. Activation patterns across groups for neutral pictures versus low-level baseline pictures (top left panel), gambling pictures versus low-level baseline pictures (top middle panel), smoking pictures versus low-level baseline pictures (top right panel), gambling pictures versus neutral pictures (lower left panel), smoking-related pictures versus neutral pictures (lower right panel).

Published in final edited form as:

*Neurosci Biobehav Rev.* 2014 January ; 38: 1–16. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.013.

Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies

Agnes J. Jasinska<sup>1,\*</sup>, Elliot A. Stein<sup>1</sup>, Jochen Kaiser<sup>2</sup>, Marcus J. Naumer<sup>2</sup>, and Yavor Yalachkov<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, Intramural Research Program, Baltimore, MD, USA

<sup>2</sup>Institute of Medical Psychology, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany

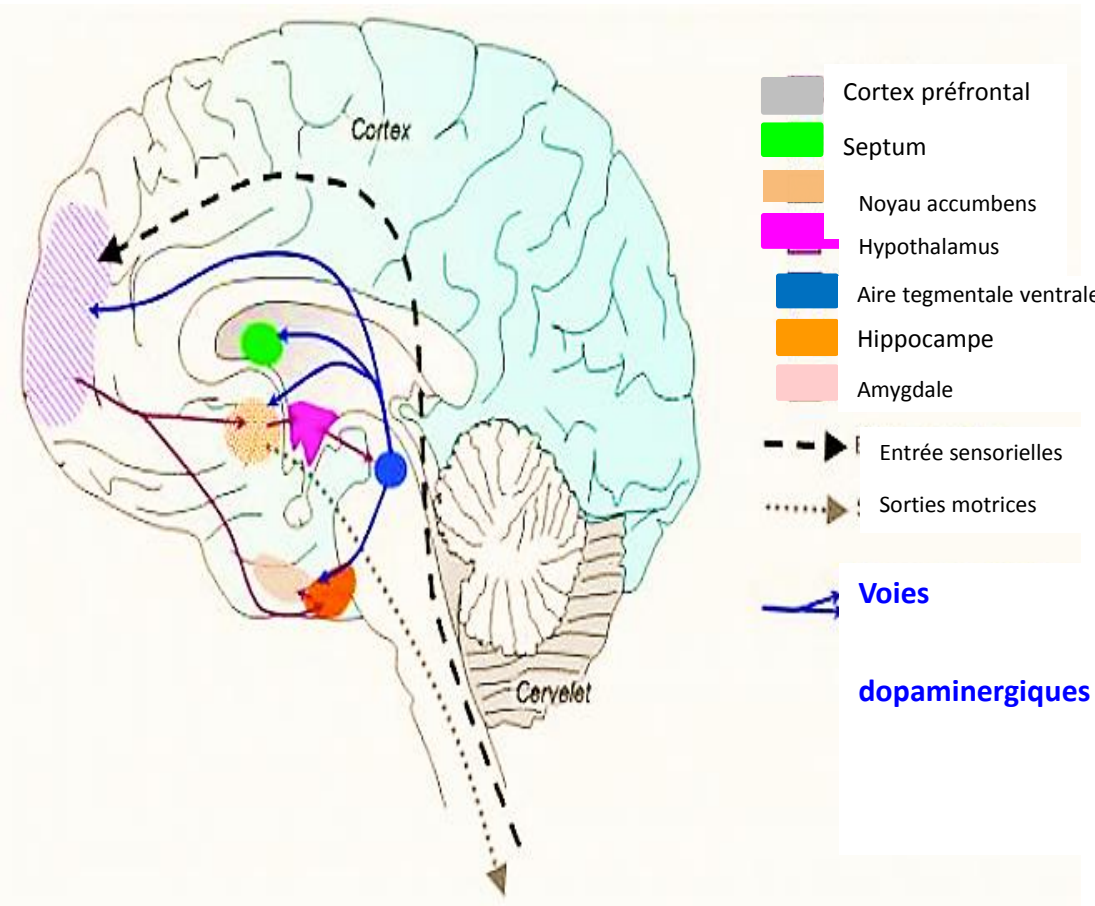


## Cigarette cravings, impulsivity, and the brain

Implication zone fronto-cingulaire  
Niveau élevé si maladies psy

Stéphano Potvin<sup>1,2\*</sup>, András Tikász<sup>1,2</sup>, Laurence Lê-Anh Dinh-Williams<sup>2</sup>,  
Josiane Bourque<sup>2,4</sup> and Adrianna Mendrek<sup>1,2</sup>

# Régions cérébrales impliquées dans la dépendance: Système de récompense



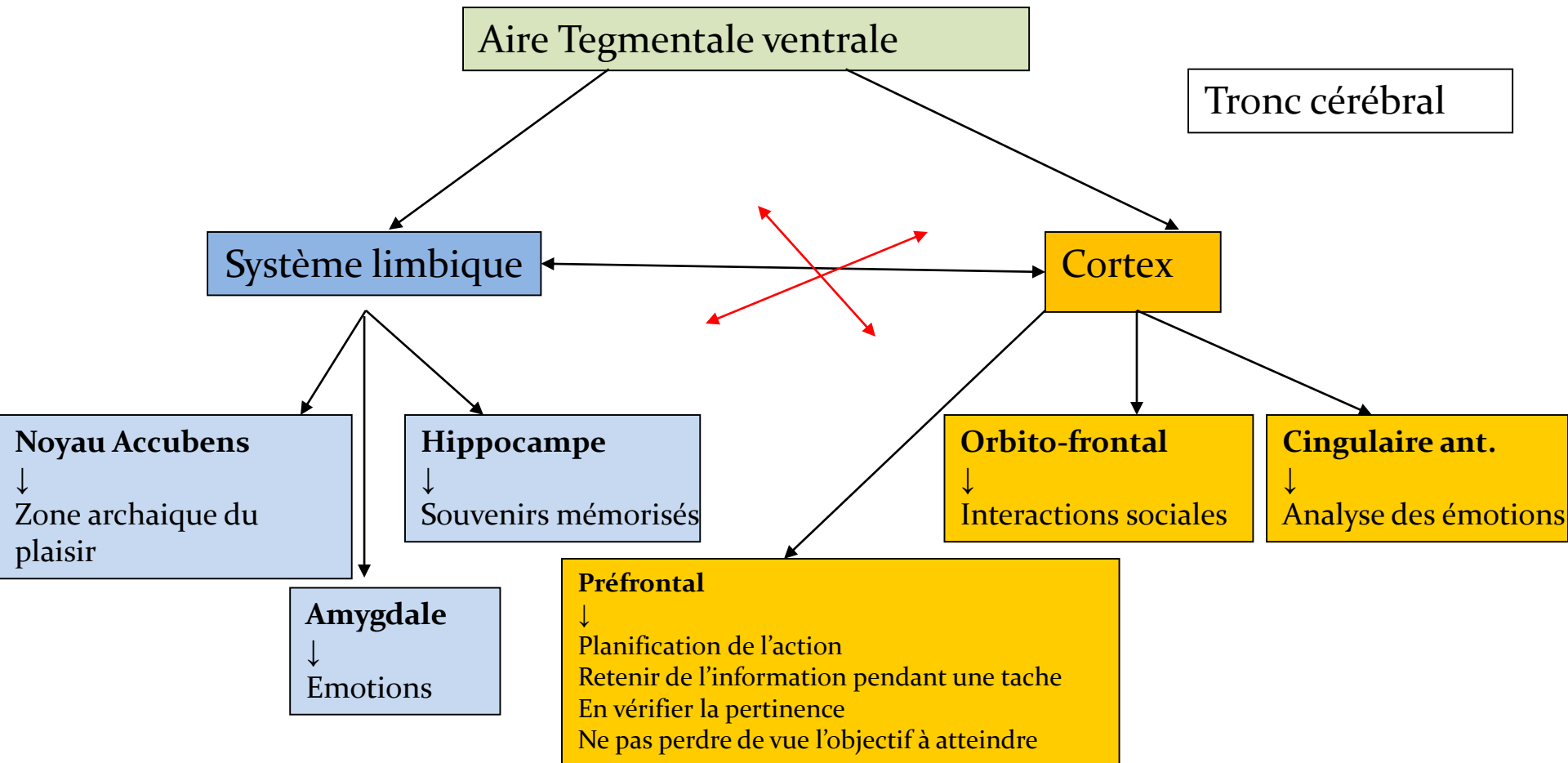
## Usage chronique tabac:

- Détournement du système
- Sur-stimulation répétée
- Lésion du noyau *accumbens*<sup>1</sup>:
  - ↓ dopamine
  - et ↓ auto-administration nicotine
- ↓ sensibilité nAChR  $\alpha 4\beta 2$  dopaminergiques (tolérance)<sup>2</sup>
- Réorientation vers voie glutamatergique<sup>3</sup> (conditionnement)

<sup>1</sup> Corrigall et al. *Psychopharmacology* 1992; <sup>2</sup> Smolka et al. *Psychopharmacology* 2004;

<sup>3</sup> Pidoplichko et al. *Learn Mem* 2004

# Systeme de récompense



**Effets de renforcement**  
**Mémoire**  
**Réponse conditionnée**  
→ **Lien entre émotions et motivation**

**Conséquences Cognitives**  
**Recherche compulsive de drogue**

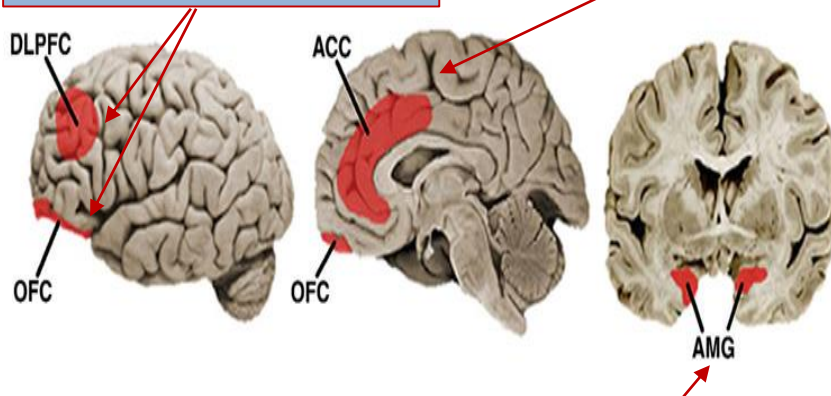
# Régions cérébrales impliquées dans la dépendance: Neuro-imagerie fonctionnelle dans la compréhension du *craving*

## Prise de décision

CPFDL: attente,  
anticipation, planification

## Attention

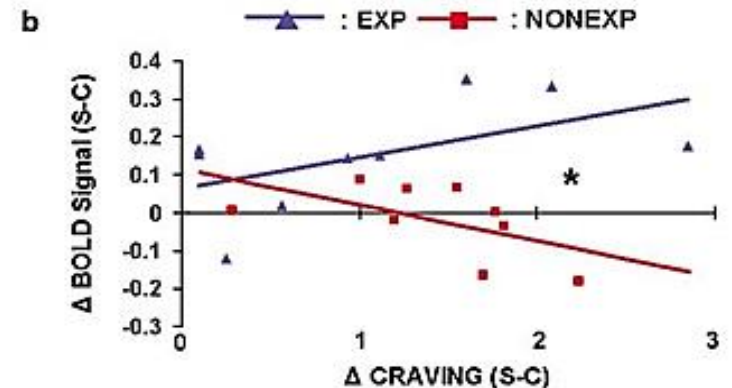
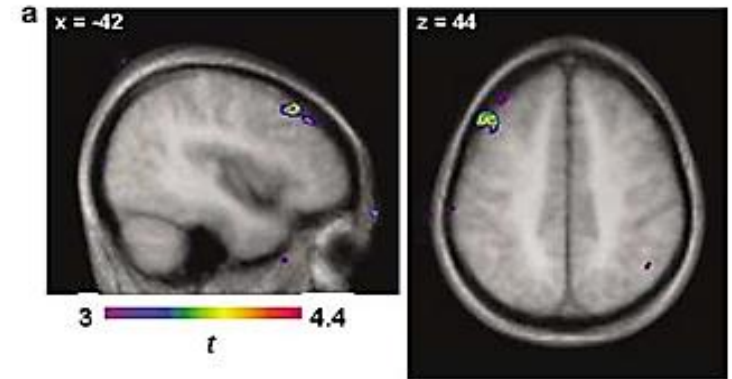
(+cuneus et precuneus)



## Système de récompense

(dimension émotionnelle du *craving*)

Sections latérale (gauche), sagittale (milieu) et coronale (droite)  
(d'après Wilson. *Nat Neurosci* 2004)



(a) hypersignal BOLD du CPFDL aux signaux du tabac (S) et en situation d'attente (EXP).

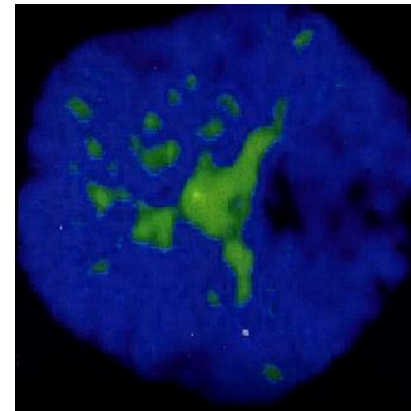
(b) variations du signal BOLD et d'intensité du *craving* (Smoking –Control). \* $p=0,001$

(d'après McBride. *Neuropsychopharmacology* 2006)

# Existe-t-il dans la fumée de tabac, d'autres facteurs addictifs que la nicotine?

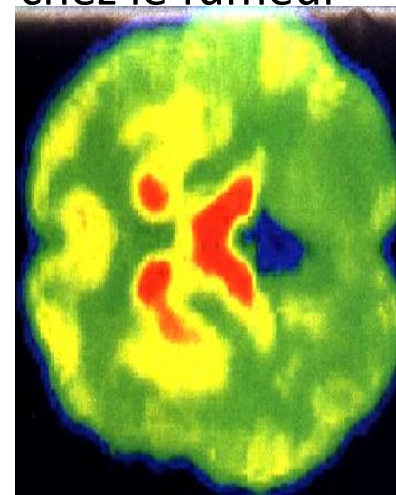
## Inhibition des Monoamines Oxydases (MAO) chez le fumeur

Activité des MAO



Imagerie cérébrale  
chez le fumeur

forte



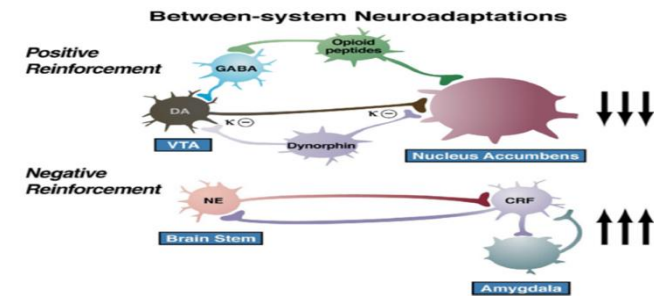
faible

chez le non  
fumeur

- Substances qui peuvent amplifier les effets propres de la nicotine (rôle des additifs)
- La fumée de tabac contient des IMAO
  - Chez le rat, l'inhibition de l'activité monoamine-oxydasique : augmente considérablement le désir de consommer de la nicotine
  - Chez l'homme :
    - Diminution de 40 % de l'activité MAO chez le fumeur régulier (1 paquet / J) : donc effet IMAO de la fumée de tabac
    - Effet réversible. Retour à la normale après 15 jours d'abstinence
    - Les IMAO agissent en synergie avec la nicotine : Augmentation des effets renforçants de la nicotine.

# Évolution du concept : Addiction as a **Stress Surfeit Disorder**. (Koob et al neuropharmacologie 2014)

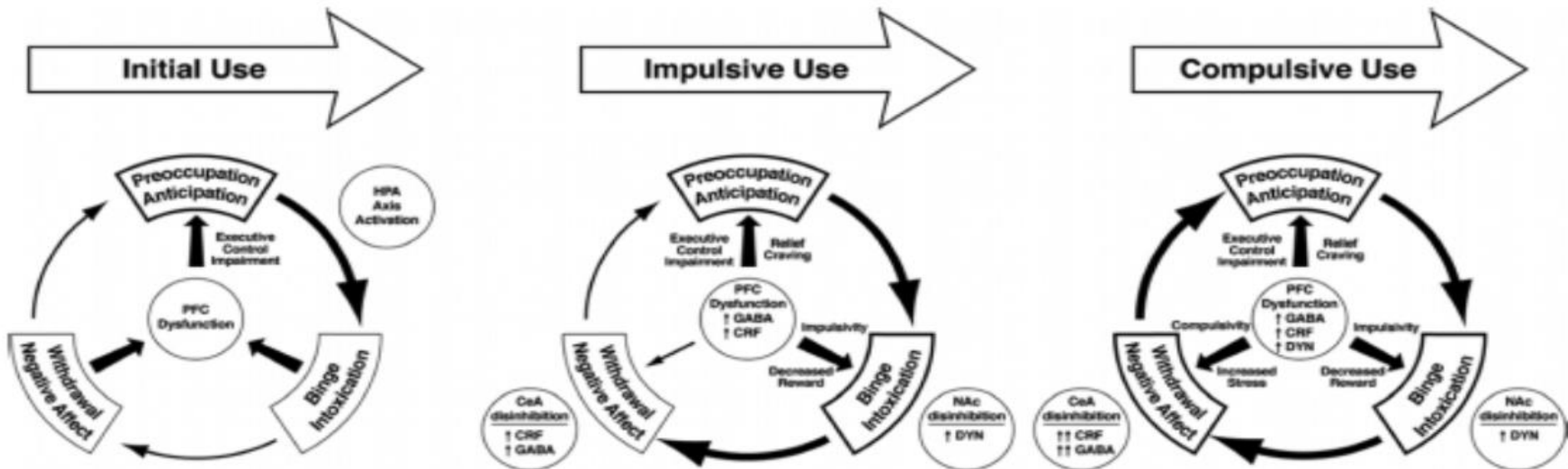
- Concept d'addiction :
  - recherche et de prise **compulsives** de substance : **3 stades**
  - consommation excessive → sd de manque et affects négatifs → d'où préoccupation et anticipation de recherche de substance
  - Désordre qui va d'un renforcement + vers un renforcement négatif défini par reconsommation pour soulager un état émotionnel négatif
- Hypothèse :
  - **L'état émotionnel négatif** qui engendre un tel renforcement négatif serait dû à **une dys-régulation neurochimique cérébrale d'adaptation au stress via le cortex frontal, le striatum ventral et l'amygdale**. (voie classique hypothalamo-hypophyso-surrénalienne avec CRH + activation du système dynorphin-k opioïde)
  - **Induction d'une réponse compulsive**



# Addiction as a **Stress Surfeit Disorder.**

(Koob et al neuropharmacologie 2014)

During the talk we will provide evidence that it is the brain stress response systems that is activated by acute excessive drug intake, and is being sensitized during repeated withdrawal. This sensitization then persists into protracted abstinence, and contributes to the development, persistence and relapse of addiction.



# Impacts de l'exposition précoce à la nicotine

Published in final edited form as:

*Dev Neurosci.* 2014 ; 36(0): 347–355. doi:10.1159/000360133.

## **Cholinergic transmission during nicotine withdrawal is influenced by age and pre-exposure to nicotine: Implications for teenage smoking**

Luis M. Carcoba, James E. Orfila, Luis A. Natividad, Oscar V. Torres, Joseph A. Pipkin, Patrick L. Ferree, Eddie Castañeda, Donald E. Moss, and Laura E. O'Dell  
Department of Psychology, University of Texas at El Paso, 500 West University Avenue, El Paso, TX 79968

- Les taux d'Ach au cours du sevrage seraient influencés par l'exposition précoce à la nicotine (L, Carcoba et al *Dev Neurosci*, 2014)
  - Augmentation du taux basal d'ACH dans le NAcc. (systèmes glutamatergiques excitateurs surexprimés et GABAergiques sous exprimés)
  - Durant le sevrage : taux d'Ach dans noyau accumbens identique à celui des adultes
  - Moindre expression du Sd de sevrage, critères diagnostiques du Sd de sevrage inappropriés chez jeunes



# Impact du tabagisme parental

**Voir ses parents fumer peut inconsciemment lui faire croire que « fumer » aide à gérer des situations « émotionnelles », avoir une identité ...** (Dalton 2005; De Leeuw, 2010; Hrubá 2010)

Chez les ado fumeurs débutants, le craving est souvent le 1<sup>er</sup> symptôme de dépendance et le + souvent rapporté .

Kleinjan et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2015) 15:115  
DOI 10.1186/s12890-015-0114-z



## RESEARCH ARTICLE

Open Access



Parental smoke exposure and the development of nicotine craving in adolescent novice smokers: the roles of *DRD2*, *DRD4*, and *OPRM1* genotypes

Marloes Kleinjan<sup>1\*</sup>, Rutger C.M.E. Engels<sup>1,2</sup> and Joseph R. DiFranza<sup>3</sup>

376 Ado entre 12-13 ans, avec étude génétique  
Auto-questionnaire, habitudes tabagiques et celle de leurs parents et un craving signaux-induit et cognitif  
Association significative entre DRD2 Taq1A et tabagisme parental  
Pas d'interaction significative entre tabagisme parental et autres génotypes

# Rôle majeur du stress chez la femme

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

published 20 May 2015  
doi: 10.1002/ajp.23231



Behavioral, biochemical, and molecular indices of stress are enhanced in female versus male rats experiencing nicotine withdrawal

Oscar V. Torres<sup>1</sup>, Luciana G. Ganti<sup>1</sup>, Luis A. Natividad<sup>1</sup>, Luis M. Carroba<sup>1</sup> and Laura E. O'Dell<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychology, The University of Texas at El Paso, El Paso, TX, USA

<sup>2</sup> Department of Biological Sciences, The University of Texas at El Paso, El Paso, TX, USA

Sex Differences in the Brain's Dopamine Signature of Cigarette Smoking

Kelly P. Cosgrove,<sup>1,2,3,4</sup> Shuo Wang,<sup>1,4</sup> Su-Jin Kim,<sup>1,2</sup> Erin McGovern,<sup>1</sup> Nabeel Nabalst,<sup>1,2</sup> Hong Gao,<sup>1,2</sup> David Labaree,<sup>1,2</sup> Hemant D. Tagare,<sup>1,4</sup> Jenna M. Sullivan,<sup>1,4</sup> and Evan D. Morris<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Yale PET Center, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Radiology, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, and <sup>4</sup>Department of Biomedical Engineering, Yale University, New Haven, Connecticut 06519

- Modèle animal : plus grand stress au cours du sevrage chez femelles
- Stress principal facteur d'initiation et principal frein du sevrage (Torres et O'Dell 2015)
- Rôle des oestrogènes, effet++ du circuit récompense , plus grand stress chez les femmes lors du sevrage (O'Dell et al, neuropharmacology 2014)
- La réponse dopaminergique au tabac serait différente sur l'imagerie : hommes action rapide sur le striatum ventral et la femme petite réaction sur une zone du putamen dorsal

# Voies thérapeutiques nouvelles?

- Places de nouvelles approches ?
  - Stimulations transcrâniennes : rTMS & tDCS
  - Activité physique
  - Méditation
- Motivation à l'arrêt serait prédictive de l'arrêt ET du maintien de l'abstinence\*
- Mieux comprendre **les motivations** à fumer
- pour mieux agir sur les motivations à arrêter : « teachable moments »
- Importance du stress et de sa gestion
- Progrès dans la génétique de la dépendance pour prévention?

# Plasticité du CPFDL et tabagisme

## Hypofonctionnalité cérébrale du fumeur

### Hypodopaminergie relative<sup>1</sup>

- ↓ sensibilité nAChR (tolérance)
- ↑ GABA et glutamate

### Déficit structural cortex préfrontal<sup>2</sup>

- proportionnel à la durée du tabagisme<sup>3</sup>
- ↓ volume et densité SG

### Altération de la prise de décision<sup>4</sup>

- ↓ contrôle inhibiteur de comportements à risque
- ↑ Réactivité aux signaux évoquant le tabac

Abstinence: resensibilisation des nAChR

Hyperactivité du système mésocorticolimbique

Mais ↓ dopamine (sevrage)

## Intérêt de modulation du CPFDL

Projections avec aire tegmentale ventrale

Régulation dopamine dans noyau accumbens<sup>5</sup>

→ Restauration fonction dopaminergique

Correction prise de risque<sup>4</sup>

Réduction du *craving* signaux-induit

Modification de la sensibilité du système de récompense

<sup>1</sup> Melis *et al. Int Rev Neurobiol* 2005; <sup>2</sup> Domino *et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;

<sup>3</sup> Brody *et al. Biol Psychiatry* 2004; <sup>4</sup> Fecteau *et al. Subst Use Misuse* 2010; <sup>5</sup> Taber *et al. J Neurosci* 1995

# Plasticité du CPFDL et tabagisme

## Hypofonctionnalité cérébrale du fumeur

### Hypodopaminergie relative<sup>1</sup>

- ↓ sensibilité nAChR (tolérance)
- ↑ GABA et glutamate

### Déficit structural cortex préfrontal<sup>2</sup>

- proportionnel à la durée du tabagisme<sup>3</sup>
- ↓ volume et densité SG

### Altération de la prise de décision<sup>4</sup>

- ↓ contrôle inhibiteur de comportements à risque
- ↑ Réactivité aux signaux évoquant le tabac

Abstinence: resensibilisation des nAChR

Hyperactivité du système mésocorticolimbique

Mais ↓ dopamine (sevrage)

## Intérêt de modulation du CPFDL

Projections avec aire tegmentale ventrale

Régulation dopamine dans noyau accumbens<sup>5</sup>

→ Restauration fonction dopaminergique

Correction prise de risque<sup>4</sup>

Réduction du *craving* signaux-induit

Modification de la sensibilité du système de récompense

<sup>1</sup> Melis *et al. Int Rev Neurobiol* 2005; <sup>2</sup> Domino *et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;

<sup>3</sup> Brody *et al. Biol Psychiatry* 2004; <sup>4</sup> Fecteau *et al. Subst Use Misuse* 2010; <sup>5</sup> Taber *et al. J Neurosci* 1995

# Autres approches thérapeutiques

Published in final edited form as:

*Drug Alcohol Depend.* 2013 June 1; 130(0): 222–229. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.11.015.

## **Mindfulness training for smoking cessation: moderation of the relationship between craving and cigarette use**

Hani M. Elwafi<sup>1</sup>, Katie Witkiewitz<sup>2</sup>, Sarah Mallik<sup>1</sup>, Thomas A. Thornhill IV<sup>1</sup>, and Judson A. Brewer<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, 06510 USA

<sup>2</sup>Department of Psychology, University of New Mexico, Albuquerque, NM USA

Published in final edited form as:

*Psychol Addict Behav.* 2013 June ; 27(2): 366–379. doi:10.1037/a0028490.

## **Craving to Quit: psychological models and neurobiological mechanisms of mindfulness training as treatment for addictions**

Judson A. Brewer<sup>1,\*</sup>, Hani M. Elwafi<sup>1</sup>, and Jake H. Davis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

<sup>2</sup>Department of Philosophy, City University of New York, Graduate Center, New York, NY, USA

# Voies thérapeutiques nouvelles?

- Places de nouvelles approches :
  - Stimulations transcrâniennes
  - Activité physique
  - Méditation
- Motivation à l'arrêt serait prédictive de l'arrêt ET du maintien de l'abstinence\*
- Mieux comprendre **les motivations** à fumer →  
pour mieux agir sur les motivations à arrêter : « **teachable moments** »
- Importance du stress et de sa gestion
- Progrès dans la génétique de la dépendance pour prévention?

# The « teachable » moments

- Circonstances au cours desquelles peut s'opérer un changement positif de comportement\*:
- 3 concepts clés :
  - **perception du risque, réponse émotionnelle, prise de conscience de l'urgence à changer\*\***
- **Opportunité** (81%), **contexte** qui produit a posteriori un changement + important que prévu (17%), en réponse à un évènement avec de **prise de conscience et choc émotionnel** (2%)\*
- Lesquels :
  - Grossesse, le père fumeur+++
  - Enfant malade,
  - Hospitalisation, admission aux urgences \*\*\*
  - Maladies provoquées ou aggravées par tabac

\*Lauson P. et coll Patient Educ Couns. 2009. \*\* Kells M. et coll Public Health Nurs 2013  
\*\*\*. Kanis J. et coll Pediatr Emerg Care, 2014



# Conclusion ...

- Complexité de la dépendance tabagique
- Rôle majeur de la dépendance psychocomportementale et du craving
- Apport de la neuro-imagerie
- Addiction :
  - altération du système de récompense
  - maladie de la gestion du stress ou des affects négatifs
- Place de nouvelles approches thérapeutiques?