



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Stratégies thérapeutiques efficaces dans la prise en charge du *craving* :  
une revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2020 à 14h  
au Pôle Recherche  
par **Océane RICOUX**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Renaud JARDRI**

**Monsieur le Docteur Ali AMAD**

**Monsieur le Docteur Hugo SAOUDI**

**Directeurs de thèse :**

**Monsieur le Docteur Hugo SAOUDI**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

1,4DB	1,4-ButaneDiol
ACTH	Adénocorticotrophine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	American Psychiatric Association
COF	Cortex Orbito-Frontal
CPF	Cortex Pré-Frontal
CPFDL	Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral
CPFVM	Cortex Pré-Frontal Ventro-Médian
DHEA	DéHydroEpiAndrostérone
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease
EBC	European Brain Council
EMA	Ecological Momentary Assessment
EVA	Echelle Visuelle Analogique
GBL	Gamma-ButyroLactone
GHB	Acide GammaHydroxyButirique
IFAC	Institut Fédératif des Addictions Comportementales
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineux
LI	Libération Immédiate
LP	Libération Prolongée
LSD	Diéthyllysergamide (LysergSäureDiethylamid en allemand)
METH	Methamphétamine
MDMA	3,4-MéthylèneDioxy-N-MéthylAmphétamine

NA	Noyau accumbens
NPS	Nouveaux Produits de Synthèse
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
rTMS	Stimulation transcrânienne magnétique répétitive
TCA	Trouble des conduites alimentaires
TCC	Thérapies cognitives et comportementales
tDCS	Stimulation transcrânienne à courant continu
TENS	Neurostimulation Electrique Transcutanée
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés
TU	Trouble de l'Usage
UI	Unités Internationales

# Table des matières

.....	1
RESUME.....	11
1. INTRODUCTION .....	13
2. GENERALITES .....	15
2.1. LES ADDICTIONS .....	15
2.1.1. HISTORIQUE ET DEFINITION .....	15
2.1.2. CLASSIFICATION ET DSM-5 .....	18
2.1.3. CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES.....	21
2.1.3.1. LE SYSTEME DE RECOMPENSE .....	21
2.1.3.2. DOPAMINE ET APPRENTISSAGE .....	26
2.1.3.3. NEUROPLASTICITE ET PERTE DE CONTROLE.....	27
2.1.4. APPROCHE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE.....	29
2.1.4.1. LE CONDITIONNEMENT CLASSIQUE DE PAVLOV .....	29
2.1.4.2. LE CONDITIONNEMENT OPERANT DE SKINNER .....	30
2.1.4.3. APPRENTISSAGE SOCIAL.....	31
2.2. LE CRAVING .....	34
2.2.1. DEFINITION.....	34
2.2.2. FACTEURS INFLUENÇANT LE <i>CRAVING</i> .....	35
2.2.2.1. FACTEURS INDIVIDUELS .....	35
2.2.2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	36

2.2.2.3.	FACTEURS LIES A LA SUBSTANCE ET AUX CO-ADDICTIONS .....	36
2.2.3.	MODELES THEORIQUES EXPLICATIFS .....	37
2.2.3.1.	MODELES BASES SUR LE CONDITIONNEMENT .....	38
2.2.3.2.	MODELES COGNITIFS .....	39
2.2.3.3.	MODELES MOTIVATIONNELS.....	41
2.2.4.	NEURO-IMAGERIE DU <i>CRAVING</i> .....	45
2.2.5.	OUTILS DE MESURE.....	47
2.2.6.	<i>CRAVING</i> ET RECHUTE .....	48
2.2.6.1.	LE CONCEPT DE RECHUTE .....	48
2.2.6.2.	IMPACT DU <i>CRAVING</i> DANS LA RECHUTE : UN LIEN CAUSAL ET TEMPOREL .....	50
2.3.	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	51
3.	MATERIELS ET METHODES.....	52
3.1.	PRE-SELECTION DES ETUDES.....	52
3.2.	METHODE DE SELECTION DES ETUDES .....	53
3.3.	CARACTERISTIQUES DES ETUDES RETENUES.....	53
3.4.	PRESENTATION DES RESULTATS .....	54
4.	RESULTATS .....	55
4.1.	CARACTERISTIQUES GENERALES DES ARTICLES .....	55
4.2.	ADDICTIONS A UNE SUBSTANCE .....	58
4.2.1.	NICOTINE.....	58
4.2.1.1.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES .....	58

<b>SUBSTITUTION NICOTINIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>VARENICLINE .....</b>	<b>61</b>
<b>BUPROPION.....</b>	<b>62</b>
<b>NALTREXONE .....</b>	<b>62</b>
<b>OMEGA 3.....</b>	<b>63</b>
<b>ANTIPSYCHOTIQUES.....</b>	<b>63</b>
<b>GLUCOSE ET INSULINE.....</b>	<b>63</b>
<b>ZONISAMIDE.....</b>	<b>65</b>
<b>INHALEUR D'ACIDE CITRIQUE .....</b>	<b>65</b>
<b>N-ACETYL-CYSTEINE .....</b>	<b>65</b>
<b>CLONIDINE ET ALPRAZOLAM .....</b>	<b>66</b>
<b>BUSPIRONE.....</b>	<b>66</b>
<b>BROMOCRIPTINE .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>DOXEPINE.....</b>	<b>66</b>
<b>OCYTOCINE.....</b>	<b>67</b>
<b>D-CYCLOSERINE ET TRAITEMENT PAR EXPOSITION A DES CUES .....</b>	<b>67</b>
<b>PROGESTERONE.....</b>	<b>67</b>
<b>MINOCYCLINE.....</b>	<b>68</b>
<b>TIAGABINE.....</b>	<b>68</b>
<b>4.2.1.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>69</b>
<b>STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....</b>	<b>69</b>

MINDFULNESS .....	70
ACTIVITE PHYSIQUE .....	70
4.2.2. ALCOOL .....	71
4.2.2.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES .....	71
NALTREXONE .....	71
VARENICLINE .....	72
BACLOFENE.....	73
ANTIPSYCHOTIQUES.....	74
INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS) .....	75
ACAMPROSATE.....	75
BROMOCRIPTINE .....	76
ONDANSETRON ET TCC .....	76
BUSPIRONE.....	76
ZONISAMIDE.....	77
GABAPENTINE.....	77
ATENOLOL .....	77
PRAZOSINE .....	78
ACETYL-L-CARNITINE.....	78
NALMEFENE.....	79
SAMIDORPHAN.....	79
MIFEPRISTONE.....	79



4.2.2.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....	80
STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....	80
ACUPONCTURE .....	81
THERAPIE D'EXPOSITION A DES CUES .....	81
MODIFICATION DES BIAIS COGNITIFS .....	82
4.2.3. CANNABIS.....	83
Δ-9-TETRAHYDROCANNABINOL.....	83
OCYTOCINE.....	84
4.2.4. COCAINE.....	85
4.2.4.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES .....	85
N-ACETYL-CYSTEINE .....	85
PROGESTERONE.....	86
GUANFACINE .....	86
TOPIRAMATE ET TCC.....	86
HOMEOPATHIE .....	87
BIPERIDENE ET TCC .....	87
DESIPRAMINE .....	88
METHAMPHETAMINE .....	88
MECAMYLAMINE .....	88
PROPANOLOL .....	89
DEPLETION DE TRYPTOPHANE.....	89

4.2.4.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....	90
ACUPONCTURE .....	90
STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....	90
4.2.5. AMPHETAMINES.....	91
4.2.5.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES.....	91
NALTREXONE .....	91
TRAITEMENT SUBSTITUTIF .....	92
BUPRENORPHINE.....	92
N-ACETYL-CYSTEINE .....	93
BUPROPION.....	93
ASSOCIATION FLUMAZENIL ET GABAPENTINE.....	94
4.2.5.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....	94
EXPERIENCE D’AFFECTS POSITIFS ET MANAGEMENT DES CONTINGENCES.....	94
STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....	95
ACTIVITE PHYSIQUE MODEREE OU INTENSE.....	96
4.2.6. OPIACES .....	97
4.2.6.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES.....	97
TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.....	97
NALTREXONE .....	98
NALOXONE .....	98
GUANFACINE .....	99

CLONIDINE.....	99
LOFEXIDINE.....	99
OCYTOCINE.....	100
PEXACERFONT .....	100
CORTISOL .....	101
IBUDILAST .....	101
RAPAMYCINE.....	101
MEDECINE CHINOISE.....	102
4.2.6.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....	103
STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....	103
NEUROSTIMULATION ELECTRIQUE TRANSCUTANEE.....	103
4.2.7. POLYADDICTIONS .....	105
4.3. ADDICTIONS COMPORTEMENTALES .....	106
4.3.1. JEUX PATHOLOGIQUES.....	106
TOPIRAMATE ET TCC.....	106
4.3.2. ADDICTION A INTERNET .....	107
THERAPIE DE PLEINE CONSCIENCE .....	107
4.3.3. TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES.....	108
4.3.3.1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES.....	108
FLUOXETINE.....	108
4.3.3.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES.....	108

<b>STIMULATION CEREBRALE NON INVASIVE .....</b>	<b>108</b>
<b>NEUROFEEDBACK INFRA-ROUGE .....</b>	<b>110</b>
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>111</b>
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>137</b>
<b>7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>138</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>172</b>
ANNEXE 1 : EXEMPLES D'ECHELLES DE MESURE DU <i>CRAVING</i> .....	172
ANNEXE 2 : TABLEAUX DE SYNTHESE DES ARTICLES ETUDIES .....	183

## RESUME

**Introduction :** L'usage pathologique d'une substance ou d'un comportement est fréquemment précédé d'une sensation désagréable, d'envie intense et involontaire, dénommée *craving*. Il est révélateur de la perte de contrôle qui caractérise le trouble addictif. Ce lien temporel fait du *craving*, une cible thérapeutique de choix dans la prévention de la rechute et la gestion des consommations. L'objectif de cette étude est de faire une synthèse des données de la littérature sur les stratégies thérapeutiques efficaces de prise en charge du *craving*.

**Méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la base de données PubMed selon les critères de recommandation PRISMA utilisant l'algorithme de mots clés suivants : (Craving OR Urge) AND (Addict\* OR Substance use disorder OR Dependence OR Gamb\* OR « Compulsive Buying » OR Anorexia OR Bulim\*). La période d'investigation courait jusqu'au 13 mars 2020. Seuls les essais contrôlés randomisés contre placebo, ayant des résultats significatifs et, écrits en anglais ou en français ont été inclus.

**Résultats :** 195 articles correspondant à nos critères d'inclusion ont été inclus dans notre revue. Pour le tabac et l'alcool des stratégies thérapeutiques s'imposent. Certaines tendances et pistes se dégagent pour le cannabis, les amphétamines, les opiacés et les troubles des conduites alimentaires. Nous ne pouvons conclure pour les autres troubles de l'usage.

**Conclusion :** Le *craving* est une entité imminemment complexe, dont la gestion n'apparaît pas systématiquement corrélée à une modification de l'usage. Les stratégies thérapeutiques actuelles semblent cibler principalement les systèmes de neurotransmissions et les processus cognitifs impliqués dans le processus addictif. Le stress avec son lien aux processus mnésiques et la stimulation cérébrale non invasive constituent des pistes explorées par la recherche clinique.

*Dans ce travail les termes addiction, dépendance et trouble de l'usage sont utilisés comme synonymes.*

# 1. INTRODUCTION

Les addictions représentent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. L'usage répété de certaines substances ou comportements, va induire au niveau cérébral des modifications biologiques, qui, si elles perdurent, mèneront à des remaniements fonctionnels irréversibles. De cette cascade adaptative découle l'automatisation et, in fine, la chronicisation de l'usage. Elle se manifeste par l'incapacité à réguler les quantités consommées, le *craving* et les rechutes, et ce, même après des périodes d'abstinence prolongées (1).

Le *craving* est décrit comme un désir intense et involontaire de consommer « alors qu'on n'en a pas envie à ce moment-là ». Intégré comme critère diagnostique du trouble de l'usage (2), c'est un symptôme clinique de la perte de contrôle qui définit le processus addictif. Son lien précessif étroit avec la rechute a amené à le considérer comme une cible thérapeutique, d'autant que les avancées récentes de la neurobiologie et de l'imagerie fonctionnelle ont permis une meilleure compréhension du phénomène.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des données de la littérature sur les stratégies thérapeutiques efficaces dans la prise en charge du *craving* afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant un trouble de l'usage.

La première partie de cette revue sera consacrée à la définition des concepts d'addiction et de *craving*, dont la compréhension fine nous semble importante pour appréhender les thérapeutiques ciblées qui seront présentées par la suite. Dans la seconde partie, nous détaillerons la méthodologie de notre étude. Enfin, dans les troisième et quatrième parties seront présentés les résultats de notre recherche, qui seront ensuite discutés.



## 2. GENERALITES

### 2.1. LES ADDICTIONS

#### 2.1.1. Historique et définition

L'étymologie du terme addiction est latine, venant *ad-dicere* qui se traduit par « dire à », au sens d'attribuer une personne à une tierce personne. Ainsi l'esclave était *dictus ad* son maître. Dans la Rome antique, un *addictum* était un esclave devenu tel afin de rembourser une dette qu'il n'avait pu honorer à temps (1). Le droit romain définissait cette « contrainte par corps » qui impliquait la privation de liberté comme moyen de réparation. Le terme d'addiction prend ainsi tout son sens par extension sémantique : la personne « *addict* » étant, dans ses pensées, dans ses comportements, contrainte et contrôlée par son addiction.

La naissance de l'Humanité semble indissociable de l'histoire des psychoactifs, puisqu'on en retrouve l'usage à toutes les époques et dans toutes les cultures: on retrouve en effet des traces de consommation de pavot et d'alcool à partir de la préhistoire (3,4). Cet usage était indissociable du contexte religieux et culturel, à l'origine d'un usage social très ritualisé (exemple : le chamanisme) (5). Il est intéressant de noter que la consommation de substances psychoactives n'est pas réservée à l'espèce humaine, de nombreux animaux s'y adonnant également (6).

Dans le domaine médical, les premiers travaux référençant des usages pathologiques de certaines substances ont été réalisés par Louis Lewin (1850-1929), pharmacologue allemand (7). Il publie en 1924, à partir de ses observations cliniques, une classification des « toxicomanies » (du grec « folies du poison »), en fonction de l'effet aigu observé chez le consommateur. Mais malgré l'ancienneté apparente du phénomène, le concept d'addiction n'a été défini qu'en 1990 par un psychiatre américain, Aviel Goodman. Il en propose la définition et les critères suivants :

« Un processus par lequel un **comportement**, qui peut fonctionner à la fois pour **produire du plaisir** et **soulager un malaise intérieur**, est utilisé sous un mode caractérisé par **l'échec répété dans le contrôle de ce comportement** et la **persistance** de ce comportement **en dépit des conséquences négatives** significatives ».

Quatre critères principaux (A, B, C, D):

- A- impossibilité de résister à l'impulsion de s'engager dans le comportement ;
- B- tension croissante avant d'initier le comportement ;
- C- plaisir ou soulagement au moment de l'action ;
- D- sensation de perte de contrôle pendant le comportement ;

E. Présence d'au moins cinq des neuf critères secondaires suivants :

- préoccupation fréquente pour le comportement ou l'activité qui prépare à celui-ci ;
- engagement plus intense ou plus long que prévu dans ce comportement ;
- efforts répétés pour réduire ou arrêter ;
- temps considérable passé à réaliser ce comportement ;
- réduction des activités sociales, professionnelles, familiales du fait du comportement ;
- l'engagement dans ce comportement empêche de remplir des obligations sociales, familiales, professionnelles ;
- poursuite malgré les problèmes sociaux ;
- tolérance marquée ;
- agitation ou irritabilité s'il est impossible de mettre en œuvre ou de réduire le comportement ;

F. Pendant plus d'un mois ou de façon répétée pendant une longue période.

Figure 1 : Critères d'une addiction selon Goodman, source : référentiel de psychiatrie et d'addictologie (8)

Par analogie à la racine latine, la perte de liberté est au cœur du concept d'addiction de Goodman. C'est bien **le mode d'usage qui est pathologique**, par sa perte de contrôle, et non le produit par sa nature ou sa quantité. Le concept d'addiction jusqu'alors rattaché à une substance va s'élargir, et venir englober des comportements. On parlera dans ce cas, d'addiction « sans substance » ou « comportementale ».

En pratique clinique, face à un trouble addictif, il faut rechercher trois classes de symptômes (Figure 2) (8):

- **Les symptômes comportementaux** reflètent la perte de contrôle. De nouveaux comportements vont ainsi réorganiser le quotidien, au dépend des autres rituels de la vie (famille, emploi, loisirs...).
- **Les répercussions sociales et/ou médicales** : le comportement doit s'être installé de manière durable dans le temps et occasionner des répercussions délétères pour le patient.
- *Les symptômes pharmacologiques* sont propres à chaque substance. Ce critère n'est pas indispensable pour parler d'addiction.

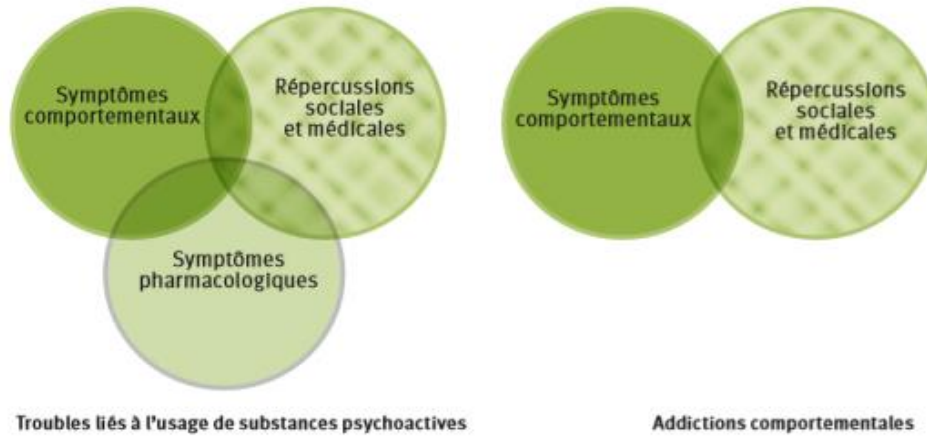
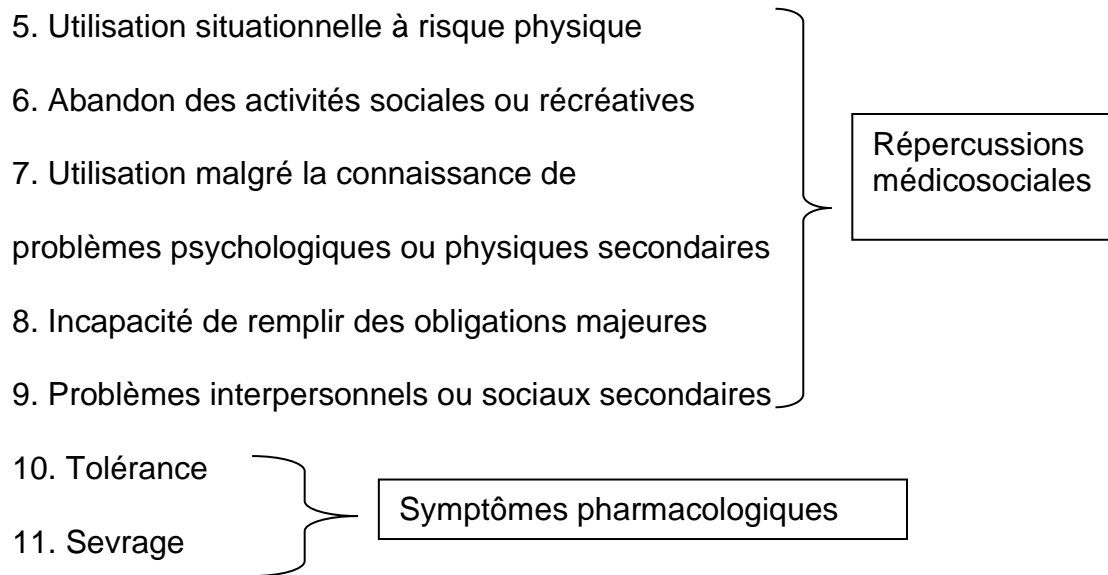


Figure 2 : Classes symptomatiques présentes dans un trouble addictif. Source : référentiel de psychiatrie et d'addictologie (8)

### 2.1.2. Classification et DSM-5

L'Association Américaine de Psychiatrie (APA) va reprendre les critères de Goodman pour définir l'addiction dans son référentiel, dont la dernière version a été publiée en 2013. La cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) (2) définit onze critères devant être présents sur une durée minimale d'un an pour retenir le diagnostic :

1. Quantité plus importante ou plus longtemps que prévu
  2. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler
  3. Temps pour obtenir, utiliser ou récupérer des effets
  4. *Craving*
- } Symptômes comportementaux



De ces critères découle une approche dimensionnelle du trouble de l'usage. L'objectif est de proposer une intervention thérapeutique graduée précoce (1,9) par l'intermédiaire de stades de sévérité :

- Si 2 à 3 critères sont présents : Trouble léger
- Si 4 à 5 critères sont présents : Trouble modéré
- Si 6 critères ou plus sont présents : Trouble sévère

Le tableau 1 présente les principales addictions répertoriées :

<b>Addictions à une substance</b>	<b>Addictions sans substance</b>
Alcool	Jeux pathologiques (jeux d'argent et de hasard)
Nicotine	Cyberaddictions (jeux vidéo et internet)
Cannabis	Achats compulsifs
Opiïdes (héroïne, morphine, codéine, tramadol, méthadone, buprénorphine)	Troubles du comportement alimentaire
Cocaïne et cocaïne base (crack)	Addiction au sexe
Amphétamines et dérivés (ecstasy, MDMA...)	Addiction au sport
Hallucinogènes (champignons, LSD, kétamine, GHB, 1.4 DB...)	Addiction au travail
Inhalants (colles et solvants : GBL...)	Emprise sectaire*
Médicaments psychotropes (benzodiazépines...)	... Addiction à tout autre comportement
Caféine	
Autres substances ou substances inconnues (NPS...)	

Tableau 1 : Classification des différentes addictions. Sources : DSM-5 (2), Traité d'addictologie (1), IFAC\*. Dans le DSM-5 seul le jeu pathologique est référencé comme addiction comportementale. Le trouble de l'usage des jeux vidéo se trouve dans la section III nécessitant des études complémentaires pour être adopté.

### 2.1.3. Corrélats neurobiologiques

Qu'il s'agisse de la consommation d'une substance exogène ou de la répétition d'un comportement gratifiant, toutes les addictions ont la même finalité : **l'augmentation du taux de dopamine au sein du système de la récompense**. Si cette hyperdopaminergie se chronicise, elle occasionnera des **remaniements cérébraux complexes** à l'origine de la perte de contrôle de l'usage, caractéristique du processus addictif (1,10).

#### 2.1.3.1. *Le système de récompense*

Le « circuit de la récompense » n'est pas une structure cérébrale en tant que telle. Il se compose de plusieurs structures anatomiques bien différenciées qui vont fonctionner en réseau grâce à des connexions neuronales (Figures 3 et 4). La dopamine est le neurotransmetteur principal mais non exclusif de ce système. De manière physiologique, elle est présente à un taux basal dans le système de récompense. Ce taux va fluctuer par pics, en fonction de la survenue de certains événements (11).

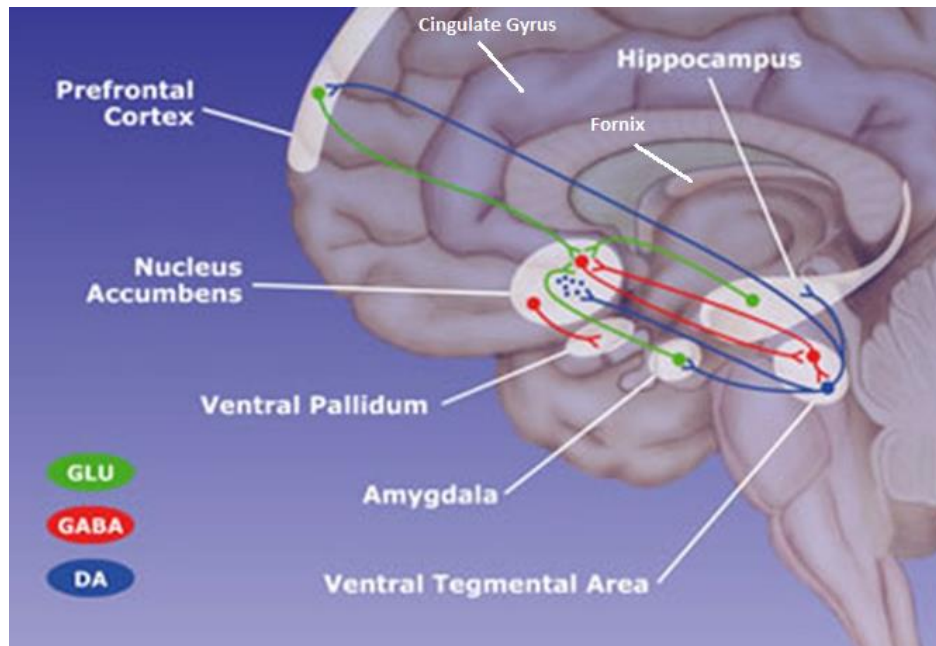


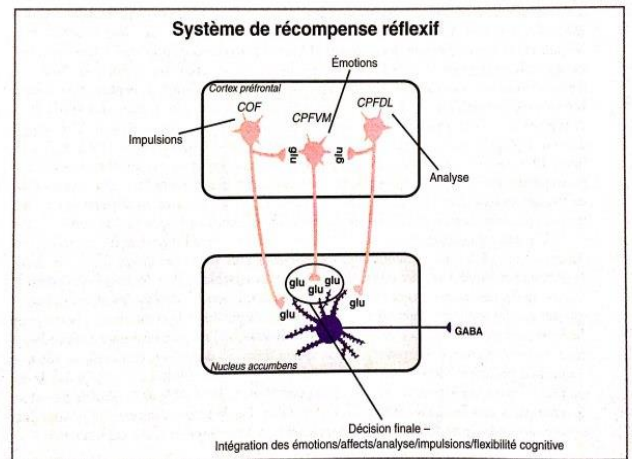
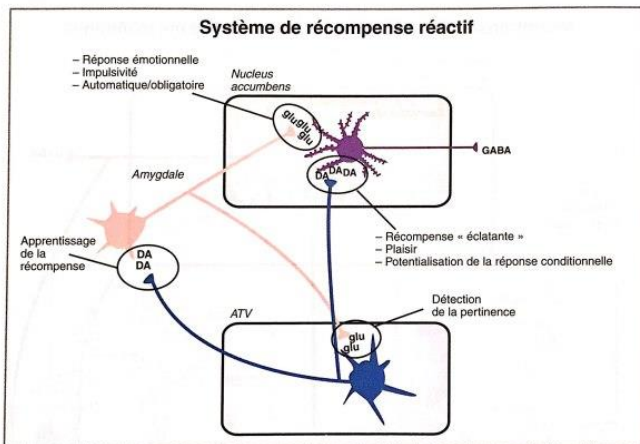
Figure 3: Structures anatomiques constituant le système de récompense, ou circuit méso-cortico-limbique. Il implique des neurones GABAergiques (GABA), glutamatergiques (GLU) et dopaminergiques (DA). Coupe sagittale du cerveau. Source : travaux de Luidjen et al (12).

On distingue :

- **Le système de récompense réactif** se compose du noyau accumbens (NA) (ou striatum ventral), de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de l'amygdale.

- **Le système de récompense réflexif** est constitué du cortex pré-préfrontal (CPF) et des boucles cortico-striatales qui le relie au NA. Les projections du cortex orbitofrontal (COF) sont impliquées dans la régulation des impulsions. Les projections dorsolatérales (CPFDL) sous-tendent le contrôle cognitif (flexibilité mentale, mémoire de travail, résolution de problèmes). Les projections ventro-médianes (CPFVM) sont impliquées dans la régulation émotionnelle, et intègrent les informations des autres projections préfrontales (13).





**Figure 4 :** Le système de récompense : représentations fonctionnelles. Extrait des travaux de Stahl (13).

Naturellement, le système de récompense est activé par des comportements plaisants ou favorables à la survie de l'espèce (un bon repas, un orgasme, la réalisation d'un effort physique ...) (10). Lorsqu'un tel évènement survient, l'aire tegmentale ventrale est activée par divers neurotransmetteurs endogènes (Figure 5). Elle transmet cet influx nerveux au NA par libération de dopamine in situ. Le NA active le cortex préfrontal qui va analyser la demande d'action dirigée vers cet évènement. Soit l'action est jugée favorable pour l'individu et l'influx nerveux est transmis au cortex moteur, soit elle est inhibée par le biais d'une boucle de rétrocontrôle négatif (Figure 6). **La stimulation dopaminergique va diffuser à toutes les synapses du circuit meso-cortico-limbique**, impactant d'autres systèmes dont ceux de la régulation du stress et des émotions (amygdale, gyrus cingulaire antérieur perigenouillé), de la mémoire (hippocampe et région parahippocampique) et de l'humeur (CPF et amygdale) (10,14,15).

L'insula est étroitement connectée avec toutes ces structures. En intégrant les stimuli internes (intéroception) et externes de l'organisme, elle va naturellement guider la prise de décision vers les comportements qui auront pour but de maintenir l'équilibre du système (16,17).

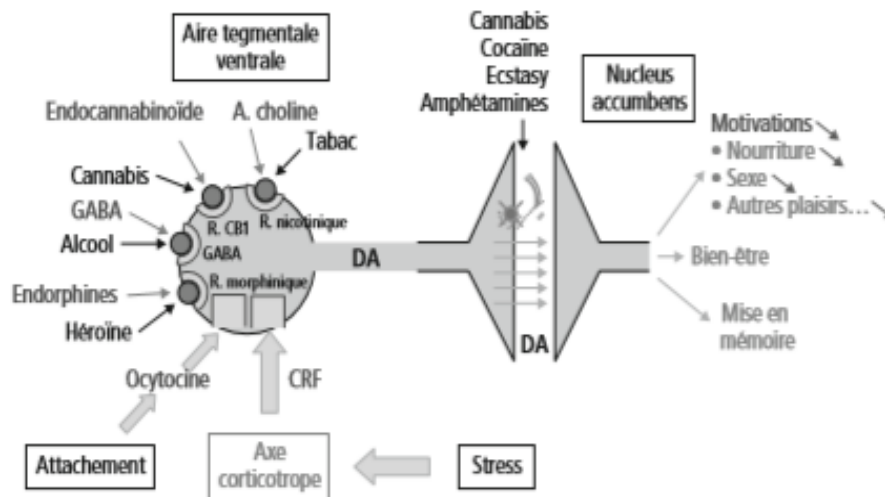


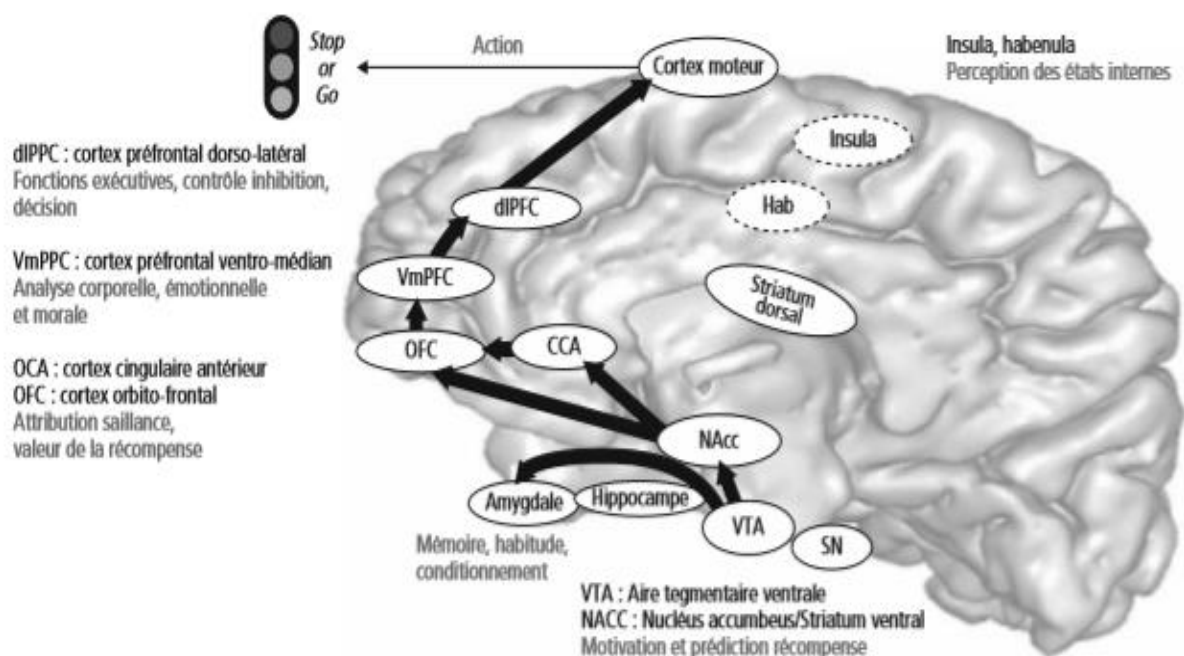
Figure 5 : Synapse dopaminergique : Les modulateurs endogènes et exogènes de la synthèse de dopamine. Source : traité d'addictologie (1).

Les drogues vont mimer les neurotransmetteurs endogènes et se fixer avec une plus grande affinité à leur récepteur pour activer le système de récompense (Figure 5). Par rapport au « shoot naturel », le « **shoot exogène** » est plus intense, plus long et reproductible à la demande (1,10). Si l'usage se répète, le cerveau va être soumis à une hyperdopaminergie prolongée.

Le corps humain recherche en permanence un état d'équilibre stable, appelé homéostasie. Si l'état d'intoxication devient l'état le plus fréquent, il deviendra l'état de base vers lequel l'organisme va tendre. Pour se faire, il va se désensibiliser à la dopamine en augmentant le seuil de sensibilité dopaminergique et en réduisant son nombre de récepteurs post-synaptiques (D2).

Ce processus adaptatif est appelé l'**allostasie hédonique**. Ainsi, il faudra augmenter les doses pour obtenir le même effet hédonique (**phénomène de tolérance**) et l'absence de consommation entrainera un déséquilibre - ou stress - à l'origine de la symptomatologie de **sevrage** (18–20).

D'autre part, la dopamine constituant un signal d'apprentissage, cette résistance à la dopamine va être à l'origine d'une **réduction des capacités d'apprentissage de nouveaux comportements** (21). Au niveau préfrontal, l'«hypodopaminergie relative » et les épisodes de stress répétés vont induire un hypométabolisme neuronal. Le **filtre inhibiteur est affaibli** à l'origine d'une perturbation des fonctions exécutives (Figure 6). L'**anosognosie**, symptôme fréquemment retrouvé chez les patients addicts, résulte de l'atteinte du CPFVM impliqué dans la conscience de soi et l'introspection.

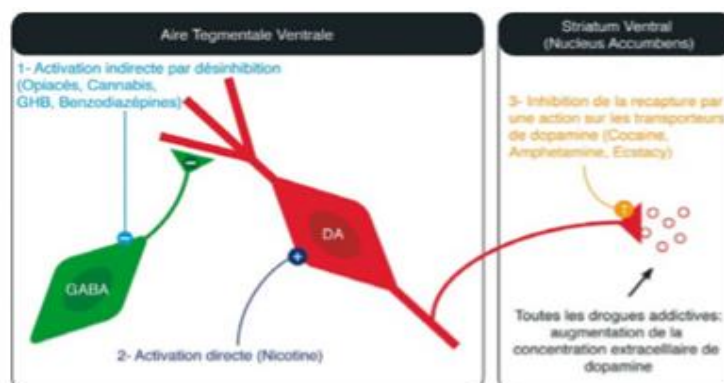


**Figure 6** : Implication des différentes structures anatomiques du système de récompense dans la prise de décision. SN: Substance noire ; CCA : Cortex cingulaire antérieur. Source : traité d'addictologie (1)

### 2.1.3.2. Dopamine et apprentissage

La hauteur du pic dopaminergique va encoder la valeur de l'objet (**saillance**) et agir comme **un signal d'apprentissage par association stimulus - réponse**. Le NA va par la suite libérer de la dopamine avant l'obtention de l'objet, dès qu'il va repérer des éléments contextuels présents dans le souvenir du plaisir. Le fonctionnement hédonique de l'individu va le pousser à reproduire les actions qui lui apportent satisfaction et à éviter le déplaisir. Le répertoire comportemental de chacun se construit par ordre décroissant de saillances, définissant les priorités pour le sujet.

La dopamine augmente lors d'une récompense inattendue, permettant au cerveau de repérer l'importance de l'évènement (sa saillance). En revanche, lors d'une récompense prévisible, il n'y a pas d'augmentation des taux de dopamine pour ne pas provoquer un sur-apprentissage de comportements et pouvoir les modifier si besoin (1). Pour le sujet qui présente un trouble de l'usage (TU), le comportement addictif va devenir la voie royale d'accès au plaisir éclipant toutes les autres (Figure 7).



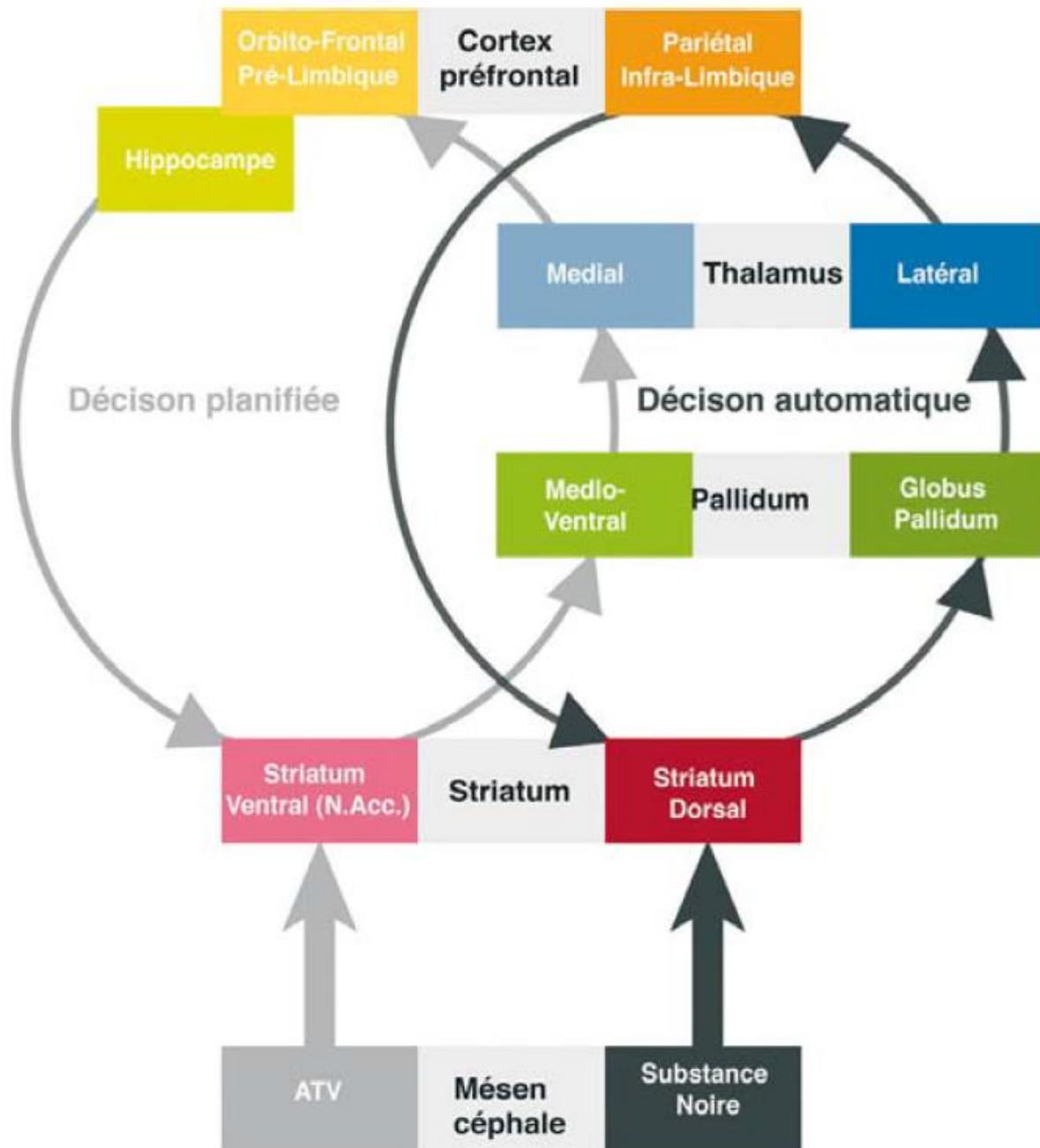
**Figure 7** : Effet des drogues addictives : augmentation de la concentration de dopamine par trois moyens : 1) levée de l'inhibition GABAergique sur les neurones dopaminergiques ; 2) activation directe des neurones dopaminergiques ; 3) inhibition de la recapture de la sérotonine. Source : travaux de Lüscher et Ungless (22)

### 2.1.3.3. *Neuroplasticité et perte de contrôle*

La **plasticité synaptique** est la capacité du cerveau à renforcer ou affaiblir ses circuits neuronaux afin de permettre l'établissement ou le maintien des comportements les plus adaptés dans un environnement donné.

Comme décrit précédemment, les perturbations neurobiologiques associées aux addictions ressemblent à celles d'un stress chronique. Afin de réduire au maximum ce temps de « souffrance », le cerveau va opérer des réarrangements structuraux : **la voie striatale ventrale** (longue) **va migrer vers le striatum dorsal**. Ce réseau utilise des voies neuronales plus courtes et assure donc une conduction plus rapide de l'information. De par leurs intrications anatomiques, certains modèles théoriques considèrent **l'addiction comme un trouble de la régulation du système impulsion – compulsion** (10) : l'impulsivité participerait à l'initiation du comportement à risque et, la compulsivité à l'entretien du comportement addictif (Figure 8).

La consommation initialement volontaire va alors devenir automatique. Une fois installées, **ces modifications sont irréversibles** (10,23).



**Figure 8** : représentation schématique des boucles neuronales qui sous-tendent les mécanismes de prise de décisions planifiée et automatique. Une décision planifiée implique une certaine flexibilité cognitive pour analyser la balance bénéfice-risque de l'action. Une décision automatique est une réaction stimulus – action, peu flexible. Source : travaux de Balland et Lüscher (23)

#### 2.1.4. **Approche cognitivo-comportementale**

Ces données neurobiologiques sont confortées par les grands principes de la psychologie de l'apprentissage que nous allons détailler dans cette partie.

##### 2.1.4.1. *Le conditionnement classique de Pavlov*

Le conditionnement répondant ou classique est le premier mécanisme d'apprentissage à avoir été étudié. A partir d'expériences sur des chiens, le physiologiste russe Pavlov (1849-1936) a montré qu'en associant, de manière répétée et avec un intervalle de temps rapproché, un stimulus neutre dit conditionnel (le son d'une cloche) avec un autre stimulus dit inconditionnel (l'alimentation), ils vont tous deux induire la même réponse chez le chien. Le chien qui naturellement salive devant sa nourriture, va apprendre par association que le tintement de la cloche annonce la présentation de sa gamelle. Il se met alors à saliver dès la perception de ce stimulus non naturel, appelé stimulus inconditionnel.

**Ce type de conditionnement est évoqué comme mécanisme principal par lesquels les stimuli environnementaux vont induire un *craving*.** Le patient addict, comme le chien de Pavlov, va enregistrer un certain nombre de stimuli dit conditionnés qui lui sont propres et qui vont déclencher en lui l'envie compulsive de consommer (un lieu, le matériel, une rencontre d'amis consommateurs...).

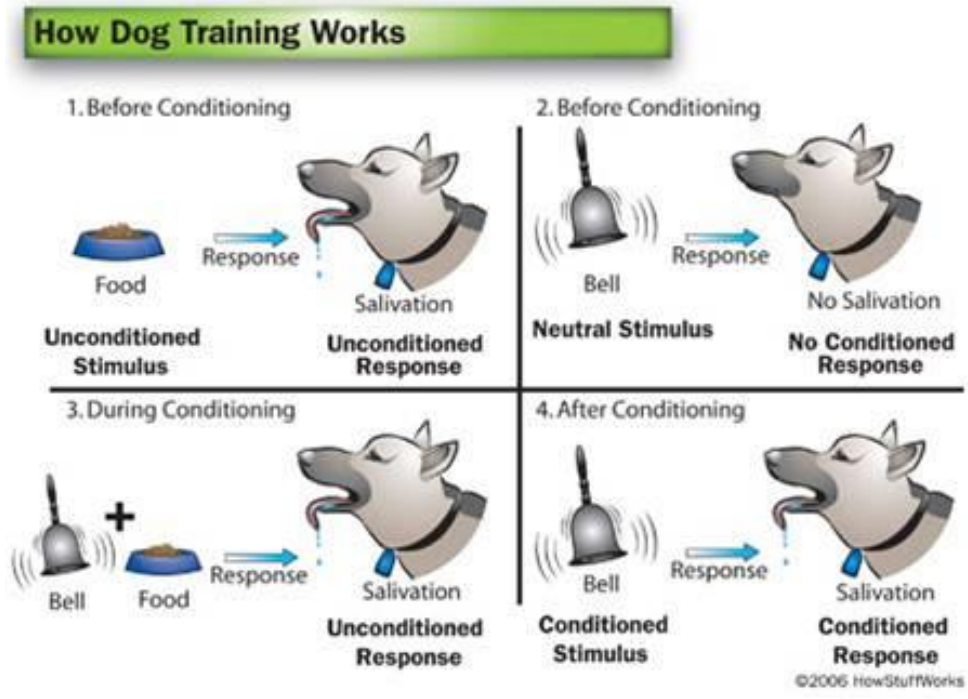


Figure 9 : illustration du conditionnement classique par l'expérience sur le chien de Pavlov, à qui on va apprendre une réponse conditionnée. Source : l'univers de la psychologie, 2009 (24)

#### 2.1.4.2. Le conditionnement opérant de Skinner

Le conditionnement de Skinner (1904-1990) intègre dans son analyse **les conséquences du comportement qui vont moduler son renforcement ou son extinction**. Le sujet aura tendance à répéter des actions qui lui semblent avoir des conséquences bénéfiques ou lui permettant d'échapper à des situations désagréables. On parlera respectivement de renforcement positif ou négatif (1). A l'échelle de l'individu, les phases initiales de prise de toxiques sont associées à un renforcement positif : sensations agréables, bénéfices sociaux. Une fois l'addiction installée, les consommations résultent d'un renforcement négatif : évitement des sensations de manque ou des émotions négatives. Ainsi le sujet subit constamment des renforcements de son comportement addictif, à l'origine de son initiation puis de



son maintien.

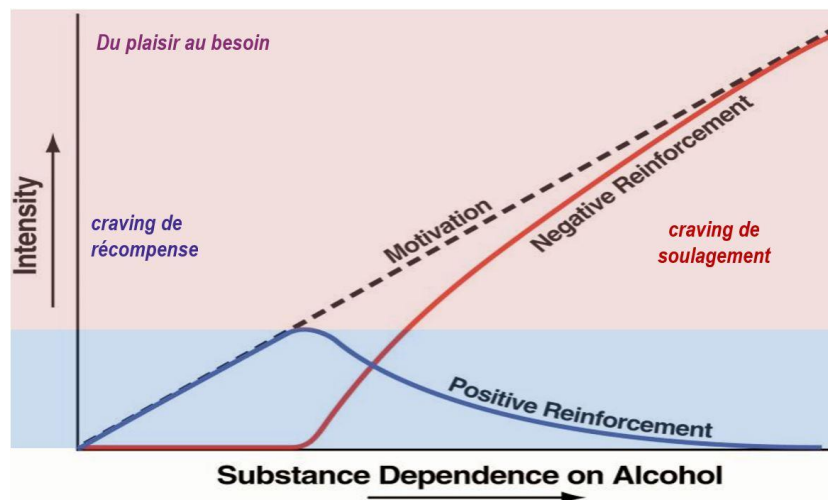


Figure 10 : conditionnement opérant de Skinner. Source : travaux de Dematteis et Pennel.

#### 2.1.4.3. Apprentissage social

C'est la citation sur la toxicomanie du psychiatre français Claude Olievenstein (1933-2008) qui semble la plus juste pour illustrer ce dernier apprentissage : « **c'est la rencontre entre un individu, un environnement et un produit** ». Ainsi, outre les particularités d'un sujet et la disponibilité d'un produit spécifique, il faut un lieu pour que la rencontre se fasse et se poursuive.

La théorie de l'apprentissage social repose d'une part sur l'identification à des modèles et un apprentissage par imitation (« **modelage** ») et d'autre part sur les interactions humaines entourant la prise de substance, notamment du **groupe de pairs** consommateurs (1). L'influence du groupe sur le comportement humain est également appuyée par la **théorie des conduites sociales normatives** (25). Elle décrit le comportement humain comme guidé par ses intentions, elles-mêmes

influencées par un certain type de normes sociales que sont :

- Les *normes injonctives* qui sont les règles morales du groupe (« ce qui doit être fait ou non ») ;
- Les *normes descriptives* qui correspondent au comportement le plus largement répandu. Elles sont étroitement liées aux normes injonctives, à l'identité groupale et aux résultats attendus de l'action en question.
- Les *normes personnelles* qui découlent des valeurs intériorisées.

Selon cette théorie, **le comportement humain est principalement guidé par les normes descriptives (25,26). L'individu tendant naturellement vers la conformité au groupe.** La répétition du comportement aboutit à son automatisation et à l'internalisation de ces normes (25).

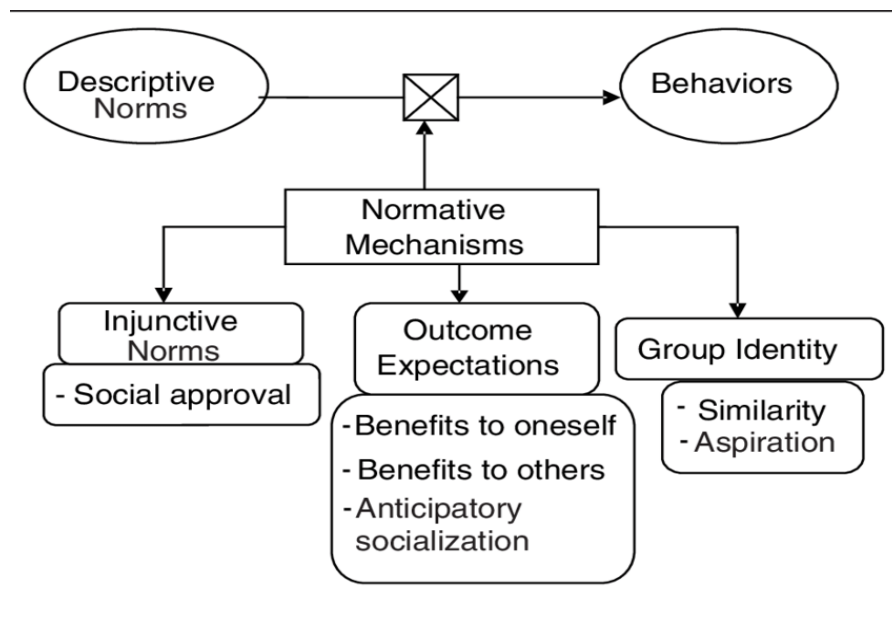


Figure 11 : schéma illustrant la théorie des conduites sociales normatives. Le comportement humain est principalement influencé par des normes descriptives, elles mêmes fortement empreintes de l'influence du groupe. Source : travaux de Rimal et

al (27).

## 2.2. LE CRAVING

### 2.2.1. Définition

Le terme *craving* appartient au langage anglais courant. Littéralement, sa traduction est « envie, désir, grand besoin ». Phénomène décrit pour toutes les substances (28,29), le jeu pathologique (30) et les troubles des conduites alimentaires (31), il fut intégré aux critères diagnostiques de l'addiction dans la cinquième version du DSM (2). Par extension de l'usage usuel, il y désigne le « désir puissant ou la forte envie » de consommer une drogue ou de s'adonner à un comportement gratifiant « alors qu'on n'en a pas envie à ce moment-là » (1). Si ce critère renforce la cohérence des précédents établis depuis le DSM-IV (32), il ne modifie pas pour autant la prévalence du diagnostic (33).

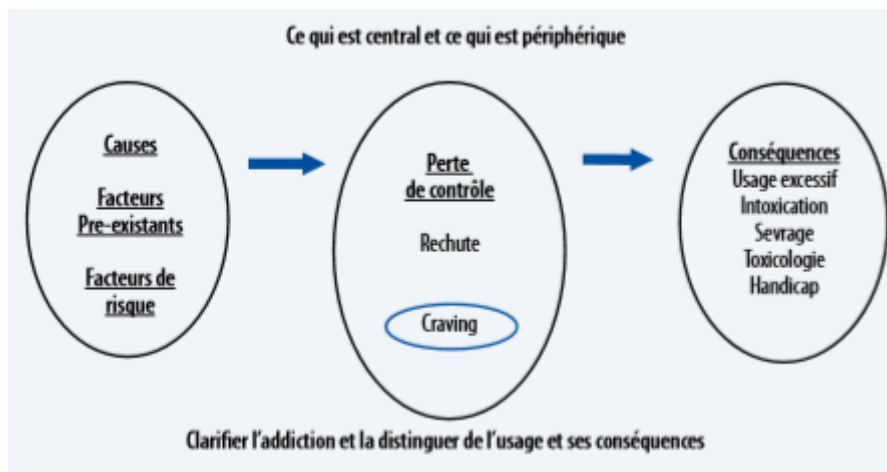


Figure 12 : concept d'addiction où la perte du contrôle de l'usage est centrale. Les deux conséquences à repérer sont la rechute et le *craving*. Source : travaux d'Auriacombe et al (34)

L'histoire du concept de *craving addictologique* est marquée par de nombreux débats sur sa définition, son modèle explicatif, sa mesure et son implication dans le processus de rechute. En l'état actuel des connaissances, il est admis que le *craving* est une expérience egodystonique qui entraîne détresse et désarroi chez celui qui l'expérimente, avec une difficulté à l'exprimer (1). C'est un phénomène involontaire, qu'on pourrait qualifier d'« envie non voulue ». Il se distingue des symptômes de sevrage, à la fois par son expression clinique, par ses mécanismes physiopathologiques qui le sous-tendent plus directement liés aux systèmes appétitifs motivationnels (35), ainsi que par sa persistance des mois – voire des années - après l'arrêt de la consommation (32–34).

### 2.2.2. Facteurs influençant le *craving*

Tous les patients présentant un TU ne rapportent pas de *craving* (39). Il a été mis en évidence des modulateurs, stables ou transitoires, issus soit de l'environnement soit plus étroitement liés à l'individu (28).

#### 2.2.2.1. Facteurs individuels

Il existe des variabilités individuelles dans l'expression du *craving* (40). Ces facteurs sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Facteurs pouvant majorer le <i>craving</i>	Facteurs protecteurs face au <i>craving</i>
Être une femme (41–45) Personnalité impulsive (46–48) Trait de recherche de nouveauté (48,49) Affects (négatifs et positifs), stress (50–55) Dépression, anxiété (49)	Être un homme Alexithymie (difficulté d'expression verbale des émotions) (56) Sentiment d'efficacité personnel (57–59)

Tableau 2 : Facteurs individuels influençant le *craving*.

### 2.2.2.2. Facteurs environnementaux

Différents facteurs liés à l'environnement peuvent influencer la survenue ou non d'un *craving* (Figure 13). Les plus étudiés sont les **stimuli** (*cues*) associés directement à la consommation, dit **proximaux** (60). On dissociera les stimuli **standards** et **personnels** (28,61). Ces derniers, associés à une charge émotionnelle, seraient plus prédictifs du *craving* (62). Il existe également des **stimuli distaux**, plus complexes à reproduire expérimentalement, intéressant l'environnement au sens large (62,63).

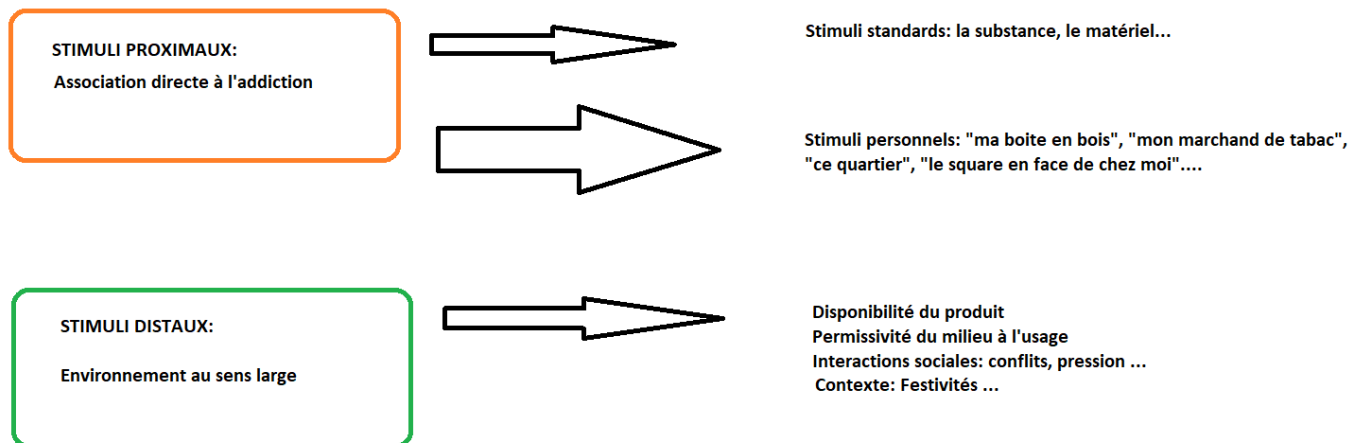


Figure 13 : facteurs environnementaux influençant le *craving*. Les stimuli personnels sont plus prédictifs du *craving* que les autres types de stimuli.

### 2.2.2.3. Facteurs liés à la substance et aux co-addictions

Si le nombre d'études sur le sujet semble encore limité, il semblerait que le *craving* puisse différer **en fonction de la substance**, de la **sévérité de la dépendance** et selon la **nature des co-addictions** éventuelles.

L'intensité du *craving* varierait selon la substance consommée (64) et la sévérité du TU (65–67). La présence d'une co-addiction est également à prendre en compte : l'usage d'une substance peut déclencher ou renforcer le *craving* pour une autre substance consommée ( exemple : tabac et cocaïne ) (68–76).

Un phénomène, dénommé *priming*, correspond à la réintroduction, volontaire ou non, dans l'organisme de la substance addictive. Il aurait la capacité d'induire du *craving* (77–79) et à réinstaurer chez l'animal le comportement d'auto-administration (80). Cependant cette entité ne serait ni systématique (81,82), ni spécifique (83) et dépendrait de multiples facteurs comme de la dose, de la voie d'administration et du *craving* initial.

### 2.2.3. Modèles théoriques explicatifs

Il n'existe pas de consensus quant à un modèle explicatif unique. Selon Addolorato, cette divergence de modèles serait l'expression de la coexistence des différents types de *craving* (84). Nous allons donc présenter les grands modèles théoriques. Selon Skinner et Aubin, individuellement aucun ne rend compte de façon exhaustive de la complexité du phénomène. Celle-ci ne pouvant être appréhendée que par une approche intégrative (85).

### 2.2.3.1. Modèles basés sur le conditionnement

Le **modèle du sevrage conditionné** de Wikler (86) découle directement des théories du conditionnement. A force de répétition, divers stimuli et situations (*cues*) vont acquérir la capacité d'induire une réponse conditionnée de sevrage indépendamment de la prise de substance. Ce sevrage est associé à un *craving*, qui par renforcement négatif, va amener à reproduire la consommation (87).

Solomon et Corbit développent le **modèle des processus opposants** (88) : la prise de substance va entraîner un effet agréable auquel le système nerveux central va opposer une réponse antagoniste, afin de maintenir l'homéostasie. A force de répétitions, l'effet hédonique va se réduire et l'effet antagoniste va devenir prépondérant, se matérialisant par le sevrage et l'expérience désagréable du *craving*.

**Le modèle des réponses conditionnées similaires aux effets de la substance** (89) a été développé à partir de l'observation des cocaïnomanes. Les *cues* environnementaux associés à l'usage de la substance vont devenir capables à eux seuls d'induire les effets physiologiques et psychologiques de cette dernière.

Dans ces trois modèles, le *craving* serait inconscient et corrélé à des mesures physiologiques (79). Les sujets dépendants, contrairement aux sujets témoins, vont présenter une réactivité différente face aux stimuli associés à la substance addictogène en comparaison à un stimulus neutre. Cette réactivité peut s'exprimer selon trois canaux (40):



- Symbolique : états émotionnels positifs ou négatifs (*cravings*, anxiété...)
- Comportements orientés vers l'obtention de sa récompense
- Physiologique dépendante du système nerveux autonome (température, rythme cardiaque, résistance cutanée, salivation).

Ces trois modalités sont dissociées ce qui expliquerait que l'intensité du *craving* ressenti ne soit pas forcément corrélée à l'intensité des réponses physiologiques (90).

Ces modèles ont permis de développer des pistes de prises en charges comportementales de l'addiction, mais montrent leurs limites dans la dimension explicative du *craving*. Ce qui a conduit à développer d'autres modèles explicatifs.

#### 2.2.3.2. *Modèles cognitifs*

Selon ces modèles, le *craving* serait représenté par un « ensemble de croyances et d'anticipations construites depuis l'enfance du patient, qui appartiennent à sa personnalité, mais qui se sont cristallisées sur la substance depuis leur rencontre » (91). Nous allons dans cette partie reprendre les principales théories cognitivistes du *craving*, et présenter brièvement leurs fondements :

**La théorie cognitive de l'apprentissage social de la rechute** développée par Marlatt (58) décrit, dans les situations à risque de consommer, un processus d'anticipation des effets positifs ou négatifs liés à l'usage de la substance. La probabilité de rechuter est liée à la confiance de l'individu en sa capacité à résister à la tentation. Le patient réaliserait sa balance bénéfices – risques qui le conduira, ou non, vers la consommation.

Plusieurs chercheurs ont suggéré que le *craving* serait la **représentation cognitive des processus physiologiques** associés à l'addiction (agréables ou désagréables) (87,92–94). La **théorie d'étiquetage cognitif** de Schachter et Singer (95) suppose que l'expérience émotionnelle nécessite une interprétation consciente de l'excitation physique.

Wright (96) s'est intéressé aux fondements cognitifs du *craving*, et notamment aux **croyances dysfonctionnelles** associées, à l'origine de confusions entre envie et besoin. Il décrit quatre types de *cravings* :

- le *craving* - réponse aux symptômes de sevrage
- le *craving* - réponse à l'absence de plaisir
- le *craving* conditionné par un stimulus
- le *craving* hédonique

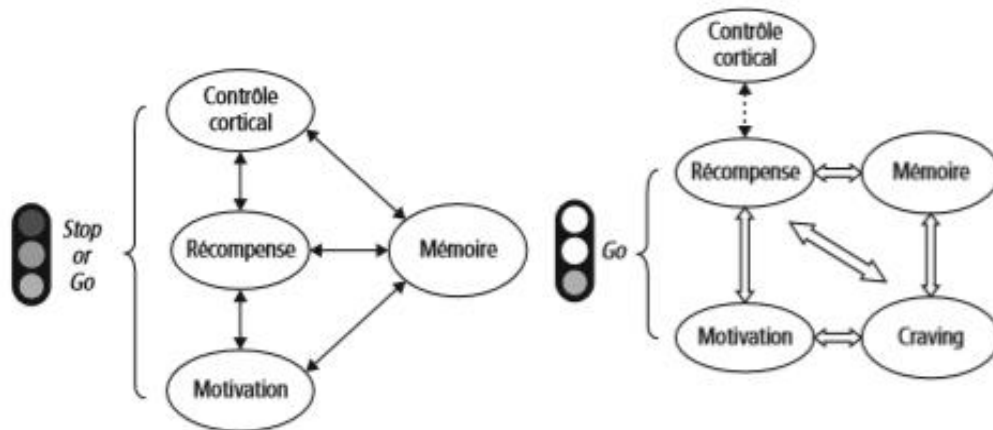
La **théorie du double affect** de Baker (97) s'intéresse aux systèmes de traitement affectifs complexes de la prise de substance décrivant des *cravings* positifs ou négatifs selon les mouvements émotionnels induits.

Dans la **théorie de régulation dynamique**, Niaura et al (98) associent la régulation affective du *craving* aux croyances du sujet, notamment en ses propres capacités à gérer la situation. Le *priming* renforcerait positivement l'usage de la substance à travers ses effets pharmacologiques sur l'affect. Par la suite, Niaura a enrichi sa théorie, pointant l'influence d'autres facteurs, comme les stratégies d'adaptation, sur le risque de chronicisation de l'usage (99).

Dans la **théorie du traitement cognitif** de Tiffany (94), la consommation est automatique. Le *craving* n'apparaît que lorsqu'elle est empêchée par l'environnement ou par la volonté du patient. Le *craving* serait associé à un ensemble de réponses verbales, somato-viscérales et comportementales secondaires à l'activation de processus cognitifs non automatiques, c'est-à-dire conscients. Dans ce modèle, le *craving* n'est pas nécessaire à la consommation.

### 2.2.3.3. *Modèles motivationnels*

Le **modèle de la sensibilisation motivationnelle** de Robinson et Berridge (100), développé en 1993 et réactualisé en 2000, s'appuie directement sur la neurobiologie de l'addiction. La répétition de l'usage sensibiliserait les circuits neuronaux impliqués dans la recherche et la prise de substance, mais également les systèmes émotionnels. Ces phénomènes auront pour conséquence une surestimation de la saillance de la substance, et donc par extension la motivation à l'obtenir. Le comportement initial plaisant (*liking*) va devenir besoin (*wanting*) puis priorité absolue de l'individu (*must do*). Le *craving* rendant compte des deux dernières étapes (101) (Figure 14).



**Figure 14** : différences entre un cerveau non addict (gauche) et un cerveau addict (droite). Le *craving* apparaît comme une composante majeure du système de décision. Source : traité d'addictologie (1).

**Le modèle de l'ambivalence de Breiner** (102) décrit une compétition dynamique entre deux motivations concomitantes : approche (*craving*) (C) et évitement (aversion) (A) . Ces facteurs sont influencés par des modérateurs dits actuels (possibilité d'activités alternatives, quantité et qualité des incitateurs) et historiques (réactivité physiologique, personnalité, contexte socioculturel). Ces modulateurs vont orienter le choix en créant des attentes soit positives soit négatives. Quatre réponses comportementales sont possibles : approche (C+A-), évitement (C-A+), ambivalence (C+A+), indifférence (C-, A-).

**Le modèle des trois voies de Verheul** (103), dont la validité a par la suite été appuyée par d'autres chercheurs (91,104–107), propose un concept global du *craving* s'appuyant sur les caractéristiques neurophysiologiques (circuits neuronaux), psychologiques (personnalité) et la capacité de conditionnement des individus. Ce modèle postule que chez un même sujet trois types de *cravings* différents peuvent coexister, chacun étant sous tendu par des dérégulations neurobiologiques

spécifiques : **les *cravings* de récompense, de soulagement et obsédant.**

Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous. Des travaux, réalisés principalement sur les addictions à une substance, ont mis en lien ces différents types de *cravings* avec des voies de signalisation du système opioïde (106,108–110). Dans une étude réalisée chez des patients cocaïnomanes en cours de sevrage, la concentration des récepteurs MOP apparaissait augmentée au niveau de plusieurs régions cérébrales (notamment cortex frontal et cingulaire antérieur) et était corrélée à l'intensité du *craving* ressenti entre le premier jour et la 12e semaine du sevrage (111).

<i>Craving</i>	... de récompense	... de soulagement	... obsédant
<b>Contexte/ phase du trouble de l'usage</b>	<b>Phase d'intoxication</b> <i>Craving</i> déclenché par la consommation ou des <i>cues</i>	<b>Sevrage aigue</b> après une consommation prolongée <i>Craving</i> déclenché par l'état dysphorique et le sevrage physique	Durant la <b>phase d'abstinence complète</b> ou <b>partielle</b> . Deux composantes : <b>-Tonique</b> , liée à l'abstinence (continue) <b>-Phasique</b> , intermittent liée aux <i>cues</i> et des facteurs de stress
<b>Attente</b>	Hédonique	« Auto-thérapeutique »	Automatisme
<b>Neurobiologie</b>	Axes dopaminergique et opioïdurgique	Déficit en opioïdes endogènes Dysrégulation de la balance GABA-glutamatergique Récepteurs NMDA Axe corticotrope (CRF), noradrénaline	Serotonergique Récepteur 5HT3
<b>Zones cérébrales impliquées</b>	Système meso-cortico-limbique	Système mésolimbique Affaiblissement du CPF <b>Amygdale étendue*</b>	<b>Gyrus cingulaire antérieur périgenouillé</b> , hippocampe et région para-hippocampique
<b>Voie du système opioïde impliquée</b>	Récepteur MOP Endorphines	Récepteur KOP Dynorphine	?
<b>Thérapeutiques ciblées</b>	Naltrexone Nalmefene Samidorphan		
<b>Echelles d'évaluation spécifique</b>			Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) et dérivées.
<b>Profils de patients</b>	Histoire familiale de dépendance, traits de personnalité « hédoniques », appétence pour des consommations massives. La recherche de stimulation positive pourrait venir combler un faible éveil cortical	Patient présentant un trouble de l'usage qui est réactif au stress, très sensible aux effets sédatifs des produits et présente précocement des signes de sevrage.	Patient présentant un trouble de l'usage.  Ce <i>craving</i> est responsable de la rechute et de la chronicisation du processus addictif.

**Tableau 3** : les trois différents types de *craving* et leurs caractéristiques. Sources : (85,91,106,107,107,112–119). \*L'amygdale étendue correspond au noyau central de l'amygdale, au noyau du lit de la strie terminale et de la zone de transition du NA.

#### 2.2.4. Neuro-imagerie du *craving*

Les données actuelles de la neuro-imagerie tendent à conforter ces modèles. Les travaux actuels portent principalement sur des addictions à une substance, notamment la cocaïne (120–130), les opiacés (131,132), l'alcool (133,134) et le tabac (135–139). Les addictions comportementales ont été moins étudiées. **Le *craving* serait associé à des modifications fonctionnelles au sein des systèmes de récompense et limbique, intéressant particulièrement le CPF (notamment le CPFDL), le gyrus cingulaire et l'amygdale.** Il peut exister des nuances en fonction du type d'addiction.

Dans le cas de la cocaïne, l'émergence du *craving* s'accompagnerait d'une hyperactivation au niveau des systèmes limbique (amygdale) et paralimbique, et de structures mésocorticales incluant le gyrus cingulaire antérieur (GCA), le COF et le CPFDL (121–126,128,129). Risinger et al (130) observent à contrario une extinction fonctionnelle de ces zones en cas de prise de substance. Les équipes de Volkow et Wong (120,128) associent l'intensité du *craving* au taux de dopamine libérée au niveau du striatum dorsal. De plus, des études récentes semblent pointer l'implication du vermis cérébelleux dans le *craving* du cocaïnomane (127,129).

Dans l'alcoolisme, George et al (133) ont pointé l'implication du CPF et du cortex paralimbique antérieur (thalamus). Contrairement à la cocaïne, le CGA et l'amygdale ne semblent pas impliqués.

Dans l'addiction aux opioïdes, Daghlish et al (131,132) retrouvent l'activation du CPF médian, du GCA gauche et la désactivation du cortex occipital.

Dans le cas du tabac, Brody et al (135) ont mis en évidence l'activation du COF, du CPFDL et de l'insula antérieure. Hayashi et al (138) précisent qu'il s'agit du COF médial et que le striatum ventral est également activé. Naqvi et al (137) ont montré que qu'une lésion de l'insula « annulait » la dépendance au tabac. Il en résultait une facilité à se sevrer, une abstinence prolongée au décours et l'absence de *craving* compulsif (Figure 15). Deux cas cliniques ont rapporté des résultats similaires à la suite d'une lésion du cortex cingulaire postérieur (140) ou du globus pallidus (141).

Dans le cas du jeu pathologique, les équipes de Crockford (142) et Goudriaan (143) montrent l'hyperactivation du CPFDL, du gyrus parahippocampique et du cortex occipital des joueurs face à des *cues* visuelles. Goudriaan et al (143) complètent cette observation, avec le cortex cingulaire postérieur et l'amygdale. D'après une étude récente, le *craving* semble proportionnel à l'activité de l'insula et du striatum ventral et inversement à la connexion entre le striatum ventral et cortex préfrontal médial (CPFM) (30).

Dans le cadre des troubles du comportement alimentaire, Uher et al ont montré que le *craving* induit par des *cues* alimentaires chez des patientes souffrant de boulimie nerveuse était associé à une hyperactivité du cortex orbitofrontal (COF) et du cortex cingulaire antérieur (CCA) associée à une hypoactivité du CPFDL (144).



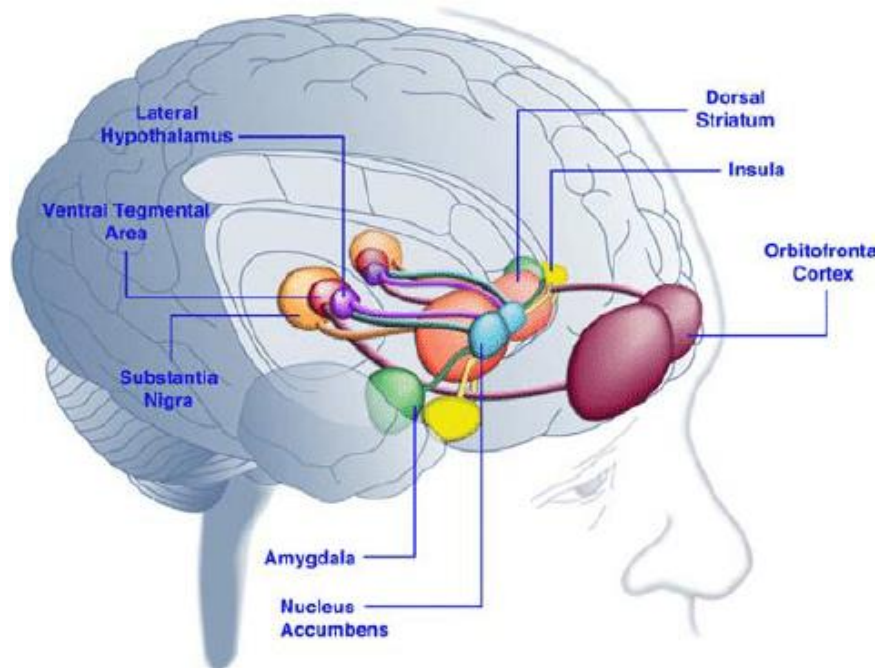


Figure 15 : coupe du cerveau  $\frac{3}{4}$  antérieure. Représentation de l'insula et de ses rapports aux structures anatomiques des systèmes de récompense et limbique. Source : travaux de Kenny et al (145)

### 2.2.5. Outils de mesure

L'absence de consensus sur la définition du *craving* a conduit au développement d'une multitude d'outils de mesures hétérogènes. Une revue de la littérature en a recensé plus de 20 (146). En effet selon le modèle théorique choisi, le concept de *craving* peut intégrer des composantes cognitives, affectives, motivationnelles ou physiologiques (1). De plus, nombreuses échelles ont été élaborées spécifiquement pour un produit ou une famille de produits. Ainsi en l'absence de mesure universellement acceptée, Sayette recommande de choisir l'instrument en fonction de l'objectif de l'étude (147) (Annexe 1).

A notre connaissance, un seul questionnaire uniquement a été testé sur des populations de patients souffrant d'addictions différentes, et dérive de l'OCDS (*Obsessive-Compulsive Drinking Scale*) (148). Cette échelle explore le *craving* selon le concept d'obsession/compulsion, spécifiquement impliqué dans le *craving* obsédant survenant en période d'abstinence. Il en fait l'échelle d'évaluation de prédilection des protocoles de recherche sur la rechute. De manière schématique, deux types d'échelles existent :

- **Des échelles simples et rapides telle l'échelle visuelle analogique (EVA)**

où le patient cote l'intensité de son *craving* de 0 à 10 sur une réglette.

- **Des questionnaires multi-items multi-dimensionnels** qui explorent différentes composantes du *craving*. Ils reflèteraient mieux l'hétérogénéité du phénomène.

## 2.2.6. *Craving* et rechute

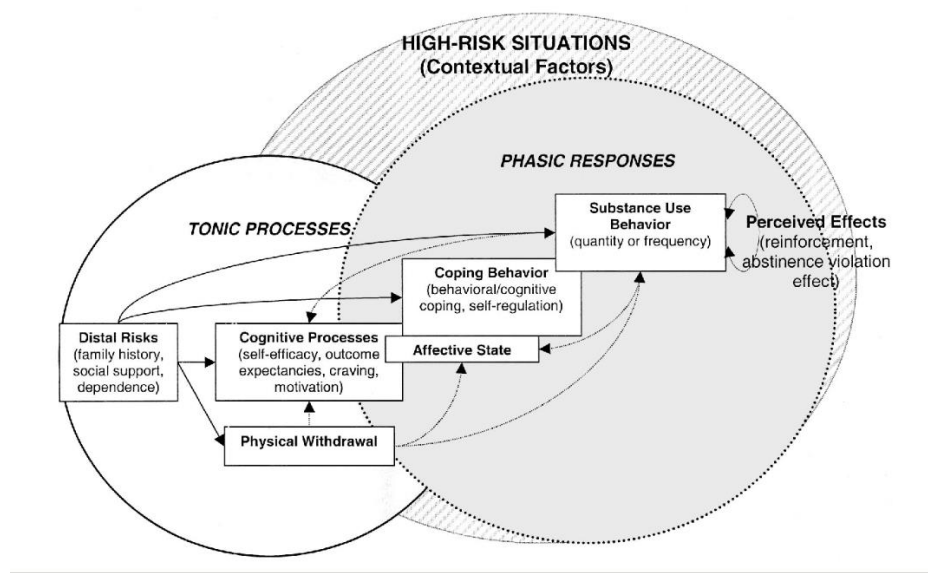
### 2.2.6.1. *Le concept de rechute*

La rechute se définit comme une reprise de la consommation après une période d'abstinence (149). Reflétant la perte de la liberté de ne pas consommer, elle est caractéristique du processus addictif (34,150). Les modèles actuels distinguent en général la prise initiale qui met fin à l'abstinence (dénommée chute ou re-consommation) et, la reprise d'une consommation compulsive (151).

Bien étudiée dans le cadre de l'addiction à la nicotine, les sujets rapportant une chute progressent quasi-systématiquement vers la rechute (152–154). Cet enchaînement pouvant prendre plusieurs semaines (155,156). Le modèle théorique actuel de la rechute découle des travaux de Marlatt (151,157–159), qui la représente comme l'interaction dynamique entre trois composantes (Figure 16):

- Une situation à risque
- Les capacités de résistance de l'individu
  - o Processus toniques : histoire familiale, étayage social, **sentiment d'efficacité personnelle**, syndrome de sevrage, attentes de la re-consommation, *craving*, motivation.
  - o Réponses phasiques : **stratégies de coping en place**, humeur, modalités d'usage, **effet de violation d'abstinence** (interprétation de la re-consommation par le sujet).

*Dynamic model of relapse*



**Figure 16** : modèle cognitivo-comportemental de la rechute : interaction dynamique entre des facteurs contextuels, des processus toniques et une réponse phasique. Extrait des travaux de Witkiewitz et Marlatt (159)

#### 2.2.6.2. *Impact du craving dans la rechute : un lien causal et temporel*

Un *craving* dit compulsif persiste chez les patients abstinents, au-delà de la période de sevrage. En pratique clinique, les patients présentant un trouble de l'usage, l'incriminent souvent dans la rechute. De nombreuses études tendent à valider cette association (35,79,82,160–165). Une revue de la littérature (28) sur l'association entre *craving* et usage de substances en conditions écologiques de vie quotidienne retrouvait une relation positive dans 92% des cas. Fatseas et al (29) pointent que l'intensité du *craving* est un puissant prédicteur de la consommation de substance dans les heures qui suivent sa survenue.

Ainsi, le *craving* est un marqueur objectivable de la perte de contrôle qui entretient l'usage pathologique (1,33,104,166,167). Son lien chronologique avec la rechute en fait une cible thérapeutique de choix (91,168,169). Par ailleurs, les avancées de la neuroimagerie et de la neurobiologie ouvrent les voies vers des approches thérapeutiques ciblées, autant pharmacologiques que psychothérapeutiques (120,170–173).

## 2.3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ce projet de thèse découle de constats cliniques. Les patients présentant un TU rapportent très fréquemment des difficultés dans la gestion du *craving*. L'échec de cette gestion était souvent associé à la reprise de l'usage ou à l'échec de la gestion des consommations, pouvant aboutir à une authentique rechute. Ces observations sont confortées par les données de la littérature (29,35,79,82,148,150,160–165).

Dans le service d'addictologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, nous utilisons en pratique courante différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses spécifiques et non médicamenteuses. Ces dernières, souvent indifférenciées s'adressent au patient présentant un trouble de l'usage sans distinction du type d'addiction, du niveau sévérité ni des co-addictions éventuelles associées.

Ainsi dans un souci d'amélioration constante de nos pratiques, il apparaît nécessaire de réaliser une revue systématique de la littérature sur les stratégies thérapeutiques efficaces dans la gestion du *craving*. L'objectif principal de cette thèse est donc de faire une synthèse de l'ensemble des données scientifiques autour du monde, sur ce sujet. L'objectif secondaire quant à lui est d'élargir notre panel thérapeutique en pratique clinique.

### 3. MATERIELS ET METHODES

#### 3.1. Pré-sélection des études

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature effectuée selon les critères de recommandation PRISMA (174), à partir de la base de données PubMed. Nous avons utilisé le pattern de mots clefs suivants: (Craving OR Urge) AND (Addict\* OR Substance use disorder OR Dependence OR Gambi\* OR « Compulsive Buying » OR Anorexia OR Bulim\*) (Tableau 4). Le grand nombre de mots clefs en lien avec les addictions a été justifié par le souhait d'inclure des articles sur l'ensemble des pathologies addictives. La sélection des articles a eu cours jusqu'au 13 mars 2020.

Mots clés se rapportant au <i>craving</i>	Mots clefs se rapportant aux addictions
<i>Craving</i>	Addict*
<i>Urge</i>	<i>Substance use disorder</i>
	<i>Dependence</i>
	<i>Gambi*</i>
	<i>Compulsive buying</i>
	<i>Anorexia</i>
	<i>Bulim*</i>

Tableau 4 : pattern de mots clefs utilisés pour la recherche bibliographique.

### **3.2. Méthode de sélection des études**

Une première sélection des articles a été effectuée sur lecture du titre. Nous avons supprimé les articles sans lien avec notre sujet d'étude ainsi que les doublons.


La seconde sélection a été réalisée à partir de la lecture des résumés des études restantes puis sur lecture de l'article intégral. La bibliographie des articles sélectionnés a également été parcourue, permettant l'inclusion de nouveaux articles absents de la recherche initiale.

Cette sélection d'études présentée est le fruit d'une double lecture réalisée par deux chercheurs indépendants.

### **3.3. Caractéristiques des études retenues**

Les articles sélectionnés par l'algorithme de mots clés étaient ensuite inclus s'ils respectaient les critères d'inclusion définis selon les critères d'éligibilité PICOS (*Population Intervention Comparison Outcome Study design*). L'objectif de cette recherche étant d'agrandir notre arsenal thérapeutique, nous avons ciblé toutes les stratégies efficaces pour réduire le *craving*.

Il s'agissait des critères suivants :

- *Population* : humaine
  - *Intervention* : stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses utilisées dans la gestion du *craving*.
  - *Critère de jugement* : réduction du *craving* dans les groupes traités
-  Quantification : durée et/ou fréquence et/ou intensité
- Rapport bénéfice/risque favorable à l'usage clinique
- *Comparaison* : placebo.
  - *Outcomes* : résultats significatifs.
  - *Studies design* : essais randomisés contrôlés.
  - *Langues* : articles écrits en anglais et français.

### **3.4. Présentation des résultats**

La présentation de cette thèse se veut didactique afin que ce travail puisse servir à mes confrères et collègues prenant en charge des patients souffrant d'addiction. Nous avons séparé ce travail en deux sous-parties principales :

- Les addictions à une substance
- Les addictions comportementales.

Dans chacune de ces parties, les résultats seront sous-divisés en stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Et au sein de ces parties, ils seront classés par ordre décroissant de nombre de publications.



## **4. RESULTATS**

### **4.1. Caractéristiques générales des articles**

A l'aide du pattern de mots clefs défini dans la méthode, 1546 articles publiés jusqu'au 13 mars 2020 ont été retrouvés dans les bases de données Pubmed. Bien que nous n'ayons fait qu'une recherche avec un pattern, nous avons retrouvé 7 doublons. La même étude pouvant avoir été publiée dans plusieurs revues distinctes. 530 articles ont été exclus sur lecture du titre ne respectant pas les critères d'inclusion ou étant hors-sujet. De même, à partir de la lecture du résumé 649 articles ont été supprimés pour les mêmes raisons. Finalement, 367 articles ont été retenus pour une lecture intégrale du texte.

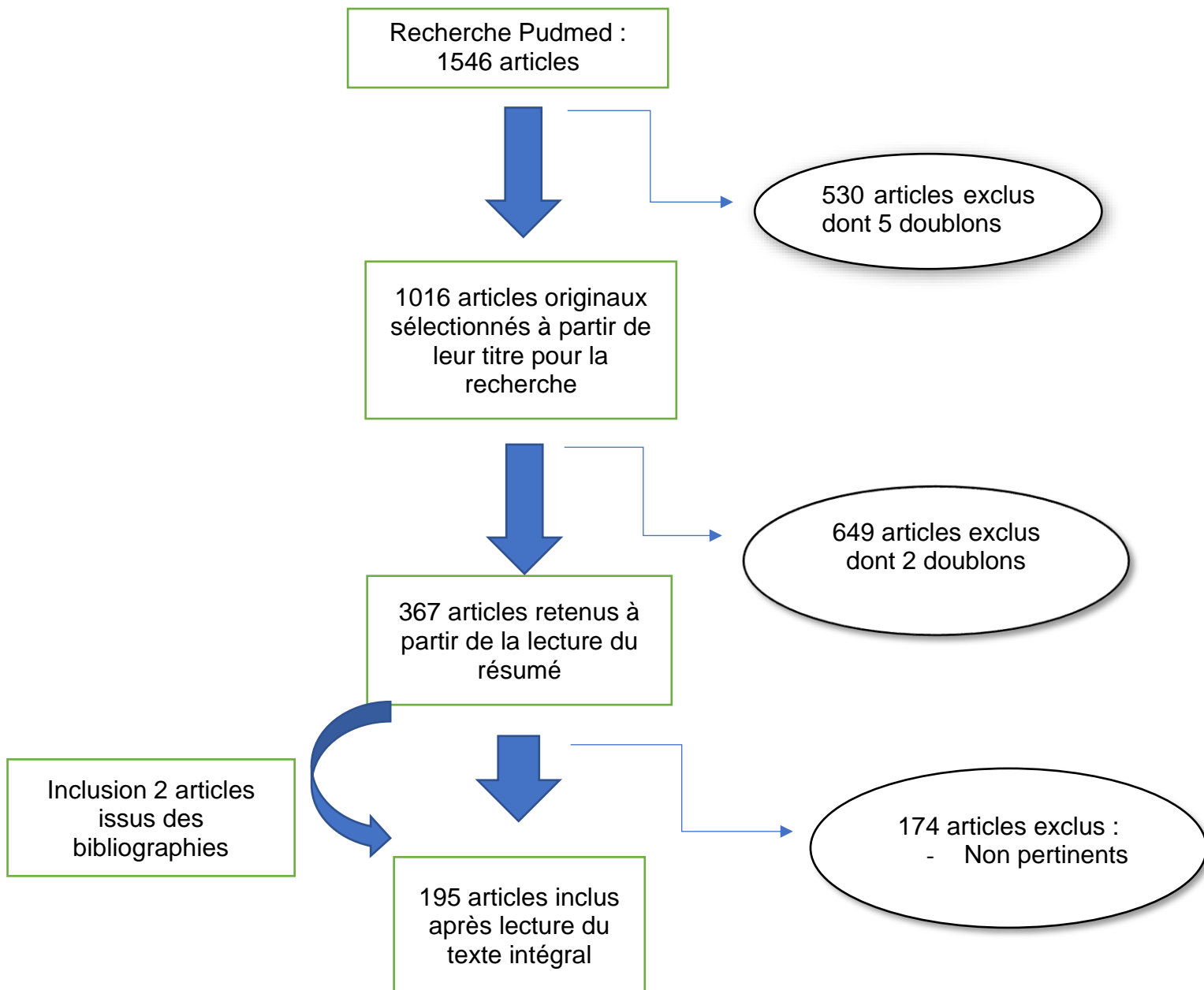
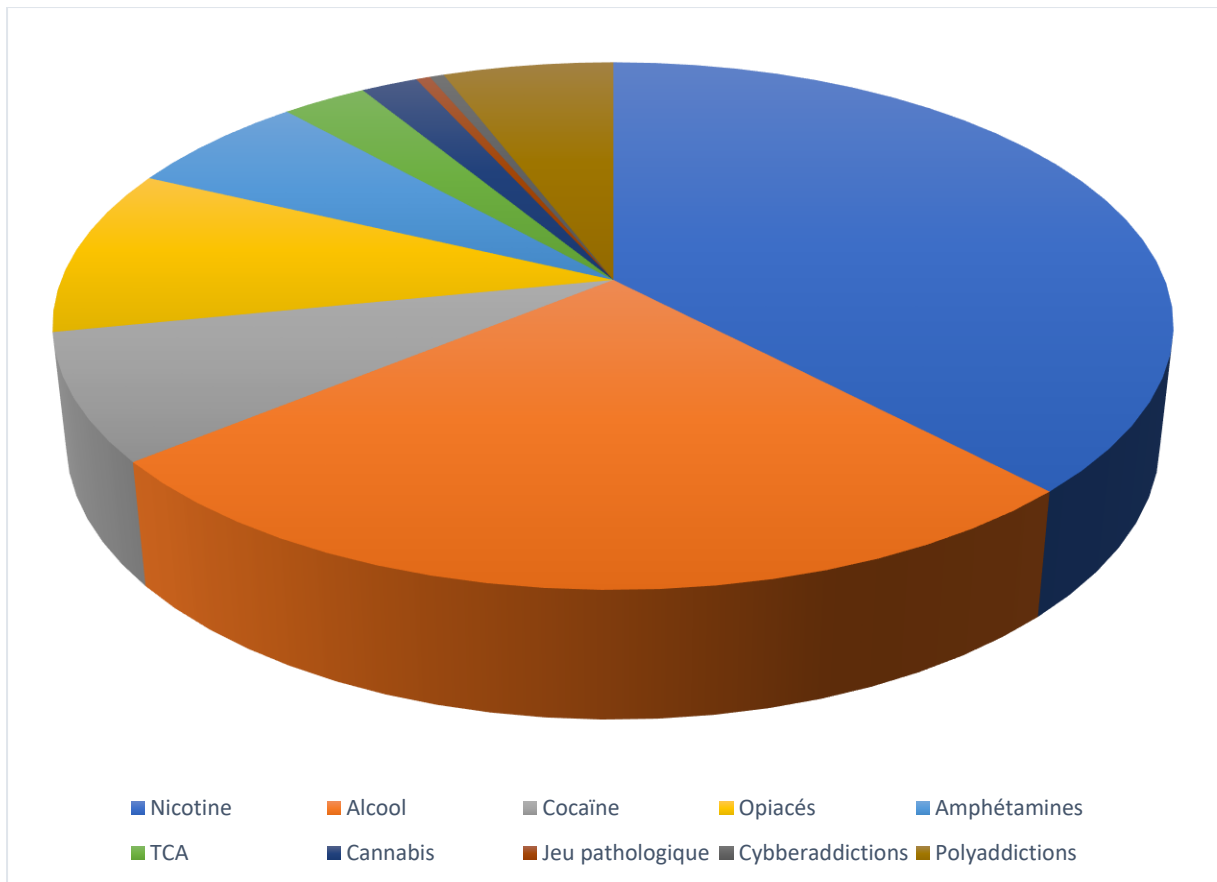


Figure 17 : Diagramme de flux de sélection des articles



**Figure 18 :** Répartition des articles inclus selon le type d'addiction.

Par ordre décroissant, nous avons recueillis 78 articles traitant du *craving* pour le tabac, 54 pour l'alcool, 21 pour les opiacés, 16 pour la cocaïne, 13 pour les amphétamines, 6 pour les TCA, 4 pour le cannabis, 1 pour le jeu pathologique, 1 pour l'addiction à internet et 17 dans le cadre de co-addictions. Ces articles ont été, dans l'ensemble, rattachés à leur addiction principale. Aucun article n'a été recueilli concernant les benzodiazépines, les hallucinogènes, les inhalants, les NPS, la caféine, les achats compulsifs, les addictions au sexe, au sport ou au travail.

## 4.2. Addictions à une substance

### 4.2.1. NICOTINE

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°5 (Annexe 2).

#### 4.2.1.1. *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses*

#### **Substitution nicotinique**

L'usage du tabac se fait majoritairement en le fumant, mais deux études traitent de l'usage de tabac à mâcher (175,176).

Notre étude retrouve 30 articles confortant l'efficacité anti-*craving* de la substitution nicotinique (SN) dans le TU du tabac. La SN peut prendre plusieurs formes :

- **Patchs transdermiques** de 7 à 42 mg de nicotine, à changer toutes les 16 à 24h (176–186).
- **Comprimés, pastilles, gommes, chewing-gums** de 1.5 à 4mg de nicotine par unité (175,187–193).
- **Doses de poudre de nicotine** dénommées « pouch » (194) aux Etats-Unis et « swedish-style snus » en Suède (195).
- **Inhaleurs de nicotine** (196–198): il s'agit d'un petit dispositif en plastique dans lequel est introduit une cartouche de nicotine. Le fumeur ensuite aspire, comme sur une cigarette.
- **Spray nasal de nicotine** (199–201)
- **Cigarettes à teneur réduite en nicotine** (202)

- Cigarettes « **smoke-free** » (203). Ce dernier dispositif ressemble à de petites cigarettes introduites dans un dispositif électronique. La combustion est différente ne produisant pas de fumée (réduction des goudrons, du CO... inhalés).

La SN se montre efficace sur le *craving* induit par le sevrage. Ainsi la majorité des protocoles d'études consistent en un sevrage assisté par la substitution, avec la possibilité d'une initiation de la substitution quelques jours (7 au maximum) avant l'arrêt de l'usage du tabac. Le suivi des usagers demeurant abstinents peut s'étendre sur des durées prolongées, jusqu'à 1 an selon les protocoles, avec des cohortes initiales souvent importantes. **Plusieurs études ont ainsi montré que l'efficacité anti-*craving* de la SN s'appliquait en début de sevrage** (182,184,187,192,196,200), avec des résultats devenant non significatifs au-delà. Shiffman et al (193) ont montré **l'influence de la sévérité de la dépendance** sur ce *craving* de sevrage durant un sevrage thérapeutique ambulatoire. La cohorte était sous divisée en TU léger et sévère selon si la consommation était supérieure ou inférieure à 30 cigarettes/jour. Les usagers présentant un TU léger avaient des réductions significatives des niveaux de *craving* jusqu'à la 3<sup>e</sup> semaine de sevrage, les résultats devenaient ensuite non significatifs. Les usagers présentant un TU sévère présentaient quant à eux, un bénéfice jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine, où le suivi s'arrêtait. Plusieurs études rapportent un effet anti-*craving* dose-dépendant (181,182,193).

Allen et al ont évalué l'**effet des hormones sexuelles féminines** sur l'effet de la SN (177,178). Dans une première étude (177), le SN était introduit 5 jours selon la phase du cycle menstruel chez des usagères non en demande de sevrage : soit en phase folliculaire soit en fin de phase lutéale. Le *craving* était mieux soulagé par la SN en fin de phase lutéale. La SN avait par ailleurs un effet positif sur le syndrome prémenstruel (douleurs, humeur, rétention d'eau). Cependant les symptômes de sevrage tabagique étaient plus importants durant cette même phase et non soulagés par la SN. La seconde étude évaluait l'existence d'interactions de la SN avec le traitement hormonal substitutif chez des femmes ménopausées (178) : cette hypothèse a été infirmée par l'essai.

Donny et al (202) ont évalués une SN par **cigarettes à teneur réduite** (CTR) en nicotine chez des usagers non en demande de sevrage comparant l'effet anti-*craving* par rapport à des usagers fumant des cigarettes ordinaires. Une réduction du *craving* a été obtenu à 6 semaines, chez les usagers utilisant les CTR de plus bas dosage (2.4 à 0.4mg/g de tabac) comparé au groupe témoin. Cette réduction n'était pas compensée par une augmentation du taux de monoxyde de carbone sanguin. Le niveau de dépendance, mesuré par le test de Fagerström, était significativement réduit par rapport au niveau initial.

Deux études ont évalué les *cravings* croisés chez des usagers présentant une coaddiction. McGrath et al (197) a observé une population de joueurs pathologiques fumeurs. Une SN par inhalation de 4mg de nicotine suivi 30 minutes plus tard d'une exposition à des *cues* liées au jeu, a montré une réduction significative du *craving* pour le tabac, comparé au placebo et n'a pas induit de *craving* pour le jeu.

Udo et al (199) a observé une **réduction du *craving* pour l'alcool par la SN par spray nasal de nicotine chez des sujets présentant un TU et un usage à risque d'alcool sous patch de 21mg/jour.**

L'efficacité de la SN sur le *craving* induit par des cues est discordantes selon les études, réalisées en conditions expérimentales (180,186). Seul l'échantillon constitué par des usagers en demande de soins a montré un effet anti-*craving* de la SN par rapport au placebo (180).

Morissette et al (180) ont évalué l'effet d'une SN, comparée à une placebo, sur le *craving* induit par des *cues* dans deux sous-groupes présentant ou non un **trouble anxieux**. Les auteurs ont choisi d'inclure des sujets présentant un trouble anxieux pouvant être sous traitement pour cette pathologie, afin de rendre les résultats plus généralisables à une population clinique. Comparé au placebo, la SN nicotinique a induit une réduction significative des niveaux de *craving* avant et durant l'exposition expérimentale, dans les deux groupes d'usagers. La réponse aux *cues* entre les 2 populations était similaires pour les *cues* associées au tabac et les *cues*-stress.

### **Varenicline**

Onze études (204–214) rapportent un effet anti-*craving* de la **varenicline de 0.5 à 2mg/jour**. Toutes les études s'appliquent à des échantillons constitués d'usagers, en demande de sevrage ou non. Les études sont de durées variables allant de 375mn à 52 semaines. Plusieurs études s'accordent sur son effet anti-*craving* et notamment sur la composante tonique basale de ce dernier (205,213,215). L'effet de la varénicline sur le *craving* induit par des *cues* est controversé (205,208,210,213).

## **Bupropion**

Cinq études (216–220) rapportent un effet anti-*craving* de la prescription de **bupropion 150 à 300mg/jour**. Cette réduction intéresse le *craving* global mesuré en conditions écologiques (216,218,219), induit par des cues en conditions expérimentales (217) et de sevrage (220). Le suivi s'étendait de 17 jours à 1 an. L'échantillon était en demande de sevrage tabagique dans 3 essais sur les 5 (216,217,219).

## **Naltrexone**

King et al (221–223) ont publié 3 études sur l'effet anti-*craving* de la **naltrexone** dans le TU du tabac. La posologie utilisée est de **50mg/jour**.

Leur première étude (223) observe qu'une monodose de naltrexone est associée à une diminution significative du *craving* de récompense après avoir fumé, comparé à un placebo.

La seconde (222) a évalué l'usage de la naltrexone comparée à un placebo, en association à une SN par patch (dont la posologie était réduite progressivement) et d'un accompagnement psychothérapeutique addictologique. Au-delà de 4 semaines, la naltrexone était poursuivie seule, jusqu'à la fin du suivi qui s'étendait jusqu'à 52 semaines. Comparé au placebo, le *craving* était significativement réduit dans le groupe recevant la naltrexone.

Leur troisième étude évaluait la naltrexone dans un contexte de sevrage aigue de tabac, chez des patients souhaitant un sevrage thérapeutique de tabac et présentant une coaddiction alcoolique. Le suivi s'étendait sur 1 semaine. Comparé à un placebo, la naltrexone a montré un effet anti-*craving* significatif.



### **Omega 3**

Deux essais (224,225) rapportent l'effet anti-*craving* d'une supplémentation en **oméga-3** chez des fumeurs non demande de soins. Le traitement était instauré pour 1 à 3 mois. Deux acides gras poly-insaturés utilisés sont : **l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA)**. La posologie journalière est très différente dans les deux études (facteur 15) : 2710mg/2040mg contre 180mg/120mg. Paradoxalement, la posologie la moins élevée a obtenu une plus grande significativité, après 3 mois de traitement.

### **Antipsychotiques**

Deux études rapportent l'efficacité de l'**olanzapine** sur le *craving* compulsif induit par des *cues* (226,227), comparé à un placebo. Un protocole évaluait l'effet d'une monodose, avec un effet significatif pour **2.5mg**, et le second une prémédication de 5 jours à **5mg** en conditions expérimentales.

Liu et al (228) ont quant à eux évalué l'effet anti-*craving* de l'**aripiprazole 10mg** en conditions écologiques. Le suivi s'étendait sur 2 semaines. Comparé à un placebo, l'aripiprazole a réduit les niveaux de *cravings* dès le 1<sup>er</sup> jour et notamment, ceux du réveil et post-prandiaux. Par ailleurs, la médication n'a eu aucun effet sur les symptômes de sevrage.

### **Glucose et insuline**

Berlin et al (229) ont évalué l'effet d'ingestion d'une boisson sucrée (**glucose 32.5 et 75mg/200ml**) sur le *craving* de sevrage. Le groupe contrôle ingérait une boisson à base d'aspartame. Avec un effet dose dépendant, la boisson glucosée a provoqué une réduction du *craving*, comparé au placebo.

Hamidovic et al (230) ont évalué l'effet d'**insuline en pulvérisation intranasale (60UI)** à partir du 2<sup>e</sup> jour d'abstinence sur le craving. Sous cette présentation, l'insuline n'a pas de passage systémique et va indirectement induire une modification dopaminergique. Comparé au placebo, les sujets recevant de l'insuline ont présenté des niveaux inférieurs de *craving* au réveil, dans la journée et après une épreuve de stress.

### **Galantamine et rivastigmine**

La galantamine est un inhibiteur compétitif de l'acétylcholinestérase, utilisé dans la maladie d'Alzheimer. Sofuoglu et al (231) ont réalisés une étude sur des sujets présentant un TU non en demande de soins. Après 4 jours de prémédication par soit de la **galantamine 8mg/jour** soit un placebo, une administration expérimentale de soluté salé ou de nicotine par IV étaient réalisées successivement. Le traitement actif a significativement réduit le *craving* de récompense, comparé au placebo.

La rivastigmine est également un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Diehl et al (232) ont évalué l'effet sur le craving d'un traitement par **rivastigmine 4mg/jour** dans un échantillon présentant un TU pour le tabac et pour l'alcool, étant abstinents pour ce dernier depuis au moins 6 mois. Le protocole débutant par 4 semaines d'observation, suivi de 4 semaines de médication, puis les sujets étaient suivis pour encore 4 semaines en environnement écologique. Comparé au placebo, les sujets recevant la rivastigmine ont présenté une réduction significative du craving d'autant plus marqué que le TU pour le tabac était sévère. Par ailleurs, ce traitement n'a pas interféré avec le TU sevré de l'alcool.

### **Zonisamide**

Dunn et al (233) ont obtenu un effet anti-*craving* significatif, dans un échantillon recevant une bithérapie varenicline 2mg/jour - **zonisamide 300mg/jour** par rapport à une bithérapie varenicline – placebo. Il s'agissait d'une phase de sevrage dans un échantillon en demande de soins. L'efficacité s'étendait également au *craving* de récompense lié à l'usage. Le suivi et le traitement s'étendaient sur 10 semaines.

### **Inhaleur d'acide citrique**

Westman et al (234) ont évalué, contre placebo, l'effet combiné d'un **inhaleur d'acide citrique** et d'une SN par patch transdermique dans un contexte de sevrage. Le traitement combiné était maintenu 10 semaines, avec une réduction progressive de la posologie des patchs. L'échantillon, constitué, d'usagers motivés pour un sevrage étaient ensuite suivis 6 mois. Comparé au placebo, l'inhaleur d'acide citrique a réduit de manière significative le *craving* induit par le sevrage.

### **N-acetyl-cystéine**

Froeliger et al (235) ont évalué l'usage de la **N-acétyl-cystéine (NAC) à 2400mg/jour** en 2 prises sur le *craving* de sevrage chez des sujets présentant un TU maintenus abstinents grâce à une motivation financière. Le suivi s'étendait sur 4 jours en conditions écologiques. Comparé au placebo, l'échantillon sous NAC a présenté une réduction significative du *craving*.

### **Clonidine et alprazolam**

Dans la même étude, Glassman et al (236) ont observé un effet anti-*craving* dans un contexte de sevrage d'une prescription de **clonidine 0.2mg** et **d'alprazolam 1mg** (en 2 prises espacées de 90 minutes). Ces molécules actives étaient comparées à un placebo.

### **Buspirone**

La buspirone est un anxiolytique non benzodiazépinique. Hilleman et al (237) ont évalué l'effet d'un pré-traitement par **buspirone 30mg/ jour** répartie en 3 prises sur le *craving* induit par le sevrage. Le traitement actif et un placebo ont été débutés 22 jours avant le jour de l'arrêt effectif du tabac. L'échantillon était constitué de sujets présentant un TU sévère en demande de sevrage. Comparé au placebo, le groupe recevant la buspirone a présenté moins de *cravings*, mais également moins de symptômes affectifs (tristesse, tension interne, anxiété, irritabilité).

### **Doxepine**

La doxepine fait partie de la classe des anti-dépresseurs tricycliques. Murphy et al (238) ont évalué l'effet de la **doxepine 150mg/jour** sur le *craving* induit par le sevrage dans un échantillon de sujets présentant un TU, ayant précédemment rechuté en raison des symptômes de sevrage. Le principe actif ou un placebo étaient débutés 21 jours avant l'arrêt du tabac. Comparé au placebo, le groupe recevant la doxepine a présenté des *cravings* moins intenses au décours du sevrage.

## **Ocytocine**

Miller et al (239) ont obtenu une réduction du *craving* induit par des *cues* par l'administration de **40 UI d'ocytocine en intra-nasal**, comparé à un placebo. Cet essai n'a par contre pas obtenu de résultat significatif sur le *craving* compulsif tonique.

## **D-cyclosérine et traitement par exposition à des cues**

Santa-Ana et al (240) ont évalué l'effet potentialisateur d'un prétraitement par **D-cyclosérine 50 mg** sur une prise en charge psychothérapeutique par **traitement** (de désensibilisation) **par exposition à des cues** personnelles associées au tabac. La D-cyclosérine est un agoniste du récepteur glutamatergique NMDA et pourrait être impliqué dans l'extinction des peurs apprises. Un échantillon de sujets présentant un TU non en demande de soins ont ainsi bénéficié de 2 séances de thérapie à 1 semaine d'intervalle, précédées 1 heure avant, de la prise de D-cyclosérine ou d'un placebo. Comparé au placebo, le groupe recevant le traitement actif présenté une réduction significative du *craving* induit par les *cues*.

## **Progestérone**

Sofuoglu et al (241) ont évalué l'effet d'une monodose de **progestérone micronisée 200mg** comparé à un placebo sur le *craving* lié au sevrage puis à l'usage dans un échantillon féminin, présentant un TU pour le tabac et ayant plusieurs fois rechuté. L'expérimentation a eu lieu entre le 3<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour du cycle menstruel. Comparé au placebo, la progestérone n'a significativement réduit que le niveau de *craving* lié au sevrage tabagique.

## **Minocycline**

La minocycline est un antibiotique de la famille des cyclines. Au niveau neuronal, elle inhiberait la libération de monoxyde d'azote et donc réduirait le stress oxydatif. Sofuoglu et al (242) ont réalisés une étude sur des sujets présentant un TU non en demande de soins. Après 4 jours de prémédication par **minocycline 200 mg/jour** ou un placebo, une administration expérimentale de soluté salé et de nicotine par IV étaient réalisées successivement. Le traitement actif a significativement réduit le *craving* de récompense, comparé au placebo.

## **Tiagabine**

La tiagabine est un anti-épileptique, qui inhibe la recapture du GABA au niveau cérébral. Sofuoglu et al (243) ont obtenu des résultats positifs sur le *craving* lié au priming suite à l'administration d'une monodose de **tiagabine 8mg**. L'échantillon était constitué de sujets présentant un TU non en demande de soins. Dans un cadre expérimental, ils recevaient soit le traitement actif (4 ou 8mg) soit un placebo. Deux heures plus tard, ce qui correspond au pic plasmatique de la tiagabine, ils recevaient successivement IV un soluté salé et de la nicotine.

#### 4.2.1.2. *Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses*

##### **Stimulation cérébrale non invasive**

Fecteau et al (244) ont évalué l'effet de deux séances de **tDCS** ciblant le CPFDL droit sur le *craving* induit par des *cues*. Ces séances étaient réalisées sur un délai de 5 jours. L'échantillon de sujets présentait un TU et étant en phase de pré-contemplation par rapport à un éventuel sevrage. Comparé à la séance simulée, le *craving* a été significativement réduit mais uniquement sur l'item « désir de fumer » de la *Questionnaire Smoking Urge* (QSU).

Deux études ont évalué l'usage de **rTMS** (245,246). Li et al (246) ont obtenu un effet anti-*craving* induit par des *cues* suite à deux séances réalisées à 1 semaine d'intervalle ciblant le CPFDL gauche. L'échantillon était constitué par des sujets présentant un TU non en demande de soins. Trojak et al (245) ont évalué l'effet d'un traitement combiné par rTMS et patch transdermique de nicotine, débuté dès le lendemain du sevrage. Ils recevaient 10 sessions réparties sur 2 semaines ciblant le CPFDL droit. Le suivi s'étendait sur 12 semaines en conditions écologiques. L'échantillon était constitué de sujets présentant un TU en demande de sevrage ayant déjà rechuté avec un traitement conventionnel. Comparé au groupe contrôle qui a reçu des séances simulées de rTMS, le *craving* a été réduit dans sa composante compulsive dans le groupe rTMS à l'évaluation à 2 semaines. Aucune valeur significative au-delà.

## **Mindfulness**

Deux études font part de l'effet anti-*craving* de séances de **mindfulness ou méditation de pleine conscience**, comparé à un groupe contrôle (247,248). Dans les deux cas il s'agissait de séances quotidiennes de 20 à 30min durant 2 semaines. Ruscio et al (247) utilisaient une plateforme digitale et les sujets réalisaient la séance en condition écologique, tandis que Tang et al (248) proposaient les séances le soir dans un cadre expérimental.

## **Activité physique**

Scerbo et al (249) ont évalué l'effet anti-*craving* d'une **activité physique modérée (45-50% de la fréquence cardiaque maximale ou FMC) et intense (80-85% de la FMC)**, par rapport à un groupe contrôle qui réalisait une activité passive. Chaque intervention durait 15 minutes. Les sujets étaient évalués avant, en milieu d'activité, immédiatement après puis toutes les 10 minutes pendant 30 minutes. Comparé au groupe contrôle, les deux niveaux d'activité ont montré une réduction significative du *craving* : l'effet était plus prolongé dans le groupe activité intense, durant 20 minutes post-intervention.

La FCM est calculée à partir de l'âge du patient ( $220 - \text{âge} = \text{FCM}$ ).



#### 4.2.2. ALCOOL

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°6 (Annexe 2).

##### 4.2.2.1. *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses*

#### **Naltrexone**

La **naltrexone** est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Nous avons inclus dans notre étude 14 essais rapportant son action anti-*craving* dans le cadre du TU de l'alcool (117,118,250–261). La posologie usuellement employée est de **50mg/jour**. Selon le type de *craving* étudié, le suivi pouvait s'étendre de **1 heure à 6 mois**. Ces études s'intéressent principalement au *craving* de récompense et sont réalisées en conditions expérimentales. Uniquement cinq d'entre elles sont réalisées en conditions écologiques (250,251,253,254,258).

Les échantillons étudiés incluaient des individus présentant un TU mais, s'étendaient également dans certains essais aux usagers à risque (117,118,252,256,257,260). Dans cette population, le naltrexone semble contrer le renforcement positif de la consommation : réduction du *craving* déclenché par la consommation (257) et réduction du *craving* induit par des *cues* uniquement chez les usagers présentant une anticipation positive élevée de l'effet de la consommation d'alcool (260).

Une étude réalisée par Myrick et al (256), le *craving* induit par des *cues* n'a été réduit que dans le cadre d'une bithérapie naltrexone 50mg et **ondansétron 0.5mg/jour**. Aucun des deux principes actifs n'a montré efficacité isolément.

L'exposition aux *cues* avait lieu après 7 jours de médication, en condition expérimentale. L'échantillon était constitués d'usagers à risques et de sujets présentant un TU non en demande soins.

Ray et al (117,118) pointent l'influence des **variants génétiques du récepteurs aux opiacés  $\mu$**  sur la réponse thérapeutique, génotype plus répandu dans la population asiatique.

### **Topiramate**

Le **topiramate** est un agoniste GABAergique A et un antagoniste des récepteurs AMPA du glutamate. Nous avons inclus 6 essais sur son usage anti-*craving* (262–267) dans le TU de l'alcool. Après une titration progressive, les posologies allaient de **100 à 300mg/jour** (généralement en 2 prises). Les sujets étaient ensuite suivis durant 6 à 13 semaines. Le topiramate serait efficace dans la gestion du *craving* induit par des *cues* dans une population non en demande de soins (268) et réduirait le *craving* global en conditions écologiques chez des patients dans une démarche de soins (262–265,267), pouvant présenter certaines comorbidités addictives ou psychiatriques. Le topiramate ne serait pas efficace sur le *craving* de récompense lors de la prise d'alcool (263).

### **Varenicline**

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques  $\alpha 4\beta 2$ . Quatre essais inclus dans notre étude rapportent son efficacité sur le *craving* pour l'alcool chez des sujets pouvant présenter une co-addiction au tabac (269–272).

Litten et al (269) dans une étude multicentrique et grande puissance (n=200), ont retrouvé une efficacité de la **varénicline à 2mg/jour** dans la réduction du *craving* en conditions écologiques. Les sujets étaient suivis 13 semaines. Les 3 autres études incluses retrouvent des résultats concordant sur cette composante basale du *craving* en conditions expérimentales et sur des suivis plus réduits (269,271,272). Verplaetse et al (271,272) ont centré leurs études sur des sujets non en demande de soins présentant un TU associé à des conduites d'alcoolisations massives type « *binge drinking* ». Leurs protocoles comportaient des séances d'alcoolisation expérimentales. Le *craving* durant la consommation d'alcool n'était significativement réduit, comparé au placebo, que pour une posologie de 2mg/j.

### **Baclofène**

Quatre essais européens sur le **baclofène** montrent son efficacité comme traitement anti-*craving* dans le cadre du trouble de l'usage de l'alcool (273–276). Cette molécule est un analogue structural du GABA et agit comme agoniste des récepteurs GABA-B. Dans deux de ces études, le *craving* était un critère de jugement primaire (273,274). Les posologies utilisées allaient de **30mg/jour à 50mg/kg/jour**. Le suivi s'étendait de 4 à 26 semaines. Dans trois études sur quatre, le traitement a été introduit chez des patients déjà abstinents.

## Antipsychotiques

Deux études ont évalué l'effet anti-craving de la **quétiapine 400mg/jour** (277,278). Ray et al (278), dans un échantillon de sujets présentant un TU non en demande de soins suivi durant 12 semaines ont rapporté des réductions significatives du *craving* induit par des *cues*, du *craving* de récompense après l'ingestion d'alcool et des scores globaux de *craving* en conditions écologiques. Kampman et al (277) ont évalué ce traitement dans un échantillon constitué de TU sevrés, et ajusté selon leur appartenance au type A ou B d'éthylisme. Comparé au placebo, une réduction du craving n'a été obtenue que dans l'échantillon traité présentant un TU de type B.

Pour information cette distinction entre les types d'éthylismes a été décrite par Babor et al (279). L'éthylisme de type A est associé à un début tardif de la problématique addictive, une dépendance plus faible, peu de facteurs de risques dans l'enfance et la moindre fréquence de comorbidités psychiatriques associées. Le phénotype B est associé à un début du TU précoce, une dépendance sévère et souvent plurielle, les comorbidités psychiatriques associées sont fréquentes. Cette dernière forme est de mauvais pronostic addictologique.

Hutchinson et al (280) ont évalué l'effet anti-*craving* induit par des *cues* d'un pré-traitement de 2 semaines par **olanzapine 5mg/jour**. L'échantillon randomisé était composé de sujets présentant un TU abstinents ayant été génotypés pour le gène du récepteur à la dopamine DRD4. Comparé à un placebo, une réduction significative *craving* n'a été obtenue que dans le groupe traité possédant la forme longue de l'exon 3 du gène DRD4 (7 répétitions minimum de la séquence VNTR).

## **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)**

Deux études ont évalué le **citalopram 40mg** comme traitement anti-craving, comparé à un placebo, chez des sujets présentant un TU. L'équipe de Zorick et al (281) a obtenu des résultats significatifs sur le *craving* induit par des *cues* après l'administration d'une dose d'IRS en IV. Naranjo et al (282) ont obtenus des résultats significatifs sur le *craving* de récompense induit par l'ingestion d'alcool après 7 jours de prémédication.

La **fluoxétine à 60mg/jour** a également montré un effet anti-*craving* suite à l'ingestion d'alcool (283). Dans cette population présentant un TU non en demande de soins, le suivi de 5 semaines a montré également une réduction significative du *craving* global en conditions écologiques.

## **Acamprosate**

Hammarberg et al ont publié 2 articles rapportant des résultats issus du même essai clinique sur l'usage anti-*craving* de l'**acamprosate 1998 mg/jour** (284,285). Très proche pharmacologiquement du neurotransmetteur GABA, l'acamprosate a une action GABAergique. L'échantillon était constitué à partir d'une population présentant un TU, non abstinente, mais ayant entamé des soins addictologiques. Le suivi s'étendait sur 21 jours comprenant un suivi écologique et le dernier jour de l'essai, une session expérimentale d'ingestion d'alcool et d'exposition à des *cues*. Comparé au placebo, l'acamprosate a permis une réduction significative du *craving* lié à la consommation d'alcool et des niveaux de *craving* en conditions écologiques. Il n'a pas montré d'efficacité sur le *craving* induit par des *cues*.

## **Bromocriptine**

Deux essais (286,287) ont évalué l'usage anti-*craving* de la **bromocriptine** pour des posologies allant de **2.5 à 7.5mg/jour**, par rapport à un placebo. Des résultats significatifs ont été obtenus à partir de 3 ou 4 semaines de traitement et se sont maintenu toute la durée de celui-ci (6 semaines et 6 mois). Lawford et al (286) ont mis en évidence une plus grande significativité des résultats selon certains variants génétiques de l'allèle codant le récepteur de la dopamine DRD2.

## **Ondansetron et TCC**

L'ondansetron est un antagoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5HT3. Johnson et al (288) ont comparé l'efficacité anti-*craving* de 3 posologies d'ondansétron (1, 4 et 16µg/kg/jour) à un placebo. Les différents groupes expérimentaux bénéficiaient de séances hebdomadaires de TCC. Les échantillons présentaient un TU, et un ajustement a été réalisé selon l'âge de début du trouble addictif (avant ou après 25 ans) distinguant les TU précoces et tardifs. Les sujets étaient ensuite suivis durant 12 semaines en conditions écologiques. Une réduction significative du *craving* n'a été obtenu que pour une posologie de **4µg/kg/jour** dans le groupe de **sujets à TU précoce**.

## **Buspirone**

Bruno et al (289) ont évalué la **buspirone**, agoniste partiel des récepteurs de la sérotonine, dans la gestion du *craving* en conditions écologiques chez des sujets présentant un TU léger à modéré (2) en demande de soins. Les posologies employées étaient de **15 à 30mg/jour** réparties en 3 prises (dose moyenne utilisé : 20.5mg/jour). Le *craving* a été significativement réduit dans le groupe traité comparé au placebo.

## Zonisamide

Arias et al (290) ont évalué la prescription de **zonisamide** en complément de 6 sessions **psycho-éducatives renforcées** (bi-hebdomadaire). Le traitement était introduit à **100mg/jour** et titré progressivement jusqu'à **500mg/jour**. Il était maintenu à pleines doses 4 semaines puis progressivement réduit, puis administré de manière discontinuée. Le suivi s'étendait sur 12 semaines en conditions écologiques. L'échantillon était constitué à partir de sujets présentant un TU. Le *craving* a été significativement réduit dans le groupe traité, comparé au placebo.

## Gabapentine

La gabapentine, bien que structuralement très proche du GABA, a une action inhibitrice sur la neurotransmission cérébrale par son action sur des canaux calciques voltage-dépendants. Mason et al (291) ont observé une efficacité anti-*craving* dose dépendante de la **gabapentine** employé à **900 et 1800mg/jour**, comparé à un placebo. L'échantillon était constitué de sujets présentant un trouble de l'usage. Le suivi s'étendant sur 12 semaines en conditions écologiques.

## Atenolol

Horwitz et al (292) ont essayé l'adjonction d'**atenolol** dans le cadre de sevrages thérapeutiques ambulatoires. Le bêta-bloquant était introduit selon la fréquence cardiaque des sujets : abstention thérapeutique si la fréquence cardiaque (FC) était inférieure à 50 battements par minutes (bpm), **50mg/jour** si la FC était comprise entre 50 et 79 bpm, et 100mg/jour au-delà de 80bpm. Les patients recevaient en parallèle une prise en charge pharmacologique classique (hydratation, vitaminothérapie et oxazepam) ainsi qu'un accompagnement psychosocial.

Le suivi s'étendait sur 14 jours. Aucun patient n'a reçu la posologie maximale. Comparé au placebo, le *craving* lié au sevrage a été significativement réduit dans le groupe recevant la médication.

### **Prazosine**

La prazosine est un antagoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ . Fox et al (293) ont obtenu une réduction du *craving* induit par le stress en conditions expérimentales par un traitement par **prazosine 16mg/jour**. Ce traitement était comparé à un placebo. L'échantillon était constitué de patients présentant un TU récemment abstinents, inscrit dans une démarche de soins. Le suivi s'étendait sur 4 semaines.

### **Acetyl-L-Carnitine**

Martinotti et al (294) ont étudié l'effet anti-*craving* de l'**acetyl-L-carnitine (ALC)** à **1 et 3mg/jour**, précurseur de l'acétylcholine utilisé comme coenzyme dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Le groupe contrôle recevait un placebo. Le traitement était introduit par voies IV afin d'atteindre une posologie plasmatique optimale puis, était poursuivi PO jusqu'à la fin de l'essai. L'échantillon randomisé était constitué de sujets présentant un TU, préalablement sevrés pour l'inclusion, qui présentaient une anhédonie non attribuable à un trouble psychiatrique de l'axe 1, tel que défini dans le DSM-5 (2). Les 3 groupes étaient suivis sur 90 jours en conditions écologiques. Comparé au placebo, seul le groupe recevant le traitement par ALC 1mg/jour a obtenu une réduction significative des scores de *craving*, et ce à partir du 10e jours de traitement. De plus l'anhédonie a également été significativement réduite dans ce groupe ( $p=0.005$ ).



### Nalméfène

Le nalméfène agit sur tous les récepteurs opioïdes : action antagoniste  $\mu/\delta$  et agoniste partiel  $\kappa$ . Dans une étude contre placebo, Drobes et al (252) ont obtenu une réduction significative du *craving* de récompense consécutif à une consommation expérimental d'alcool par une pré-traitement de 7 jours par **nalméfène 40mg/jour**. Cette réduction a été observée pendant 1 heure après la prise d'alcool (durée du suivi). L'échantillon était constitué d'usagers à risque et de sujets présentant un TU non en demande de soins.

### Samidorphan

O'Malley et al (295) ont réalisé dans le cadre d'un essai de phase 2 de grande puissance (n=406), l'évaluation du **samidorphan** à 3 posologies croissantes (**1, 2.5 et 10mg/jour**). Le samidorphan est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . L'échantillon était constitué de sujets présentant un TU suivi sur 12 semaines en conditions écologiques. L'efficacité anti-*craving* était significative et dose-dépendante dans le groupe traité comparé au placebo. A noter que 78% des sujets traités ont présentés des effets secondaires, sans gravité (principalement des nausées).

### Mifepristone

Vendruscolo et al (296) ont évalué l'efficacité de la **mifépristone 600mg/jour**, un antagoniste du récepteur des corticoïdes, sur le *craving* induit par des *cues*.

L'échantillon était constitué de sujets présentant un TU devant être abstinents les 3 jours précédant l'inclusion. Le traitement administré sur une semaine a permis une réduction significative du *craving* en fin d'intervention, comparée au groupe recevant le placebo.

#### 4.2.2.2. *Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses*

##### **Stimulation cérébrale non invasive**

Trois essais font part de l'efficacité de séances de **tDCS** (297–299) ciblant le CPFDL sur le *craving* induit par des *cues*. Les équipes de Boggio (297) et Da Silva ont étudié des échantillons constitués de sujets présentant un TU en soins. Den Uyl et al (299) ont étudié des usagers à risque, parmi des étudiants. Dans cette étude aucune action synergique n'a été observée avec un traitement de modification des biais cognitifs (299).

Ceccanti et al (300) ont évalué, sur un petit échantillon de sujets (n=18) présentant un TU préalablement sevrés, l'efficacité anti-*craving* de **10 sessions de rTMS ciblant le CPFM**. Les séances étaient réparties sur 2 semaines. Le *craving* était mesuré en pré- et post intervention, puis mensuellement sur 6 mois de suivi écologique. Comparativement au groupe contrôle, le groupe traité par rTMS a montré des résultats significatifs dès la fin des 10 séances et cet effet s'est maintenu pendant 1 mois.

## **Acupuncture**

Une équipe coréenne (301) a évalué l'efficacité de séances **d'acupuncture Zhubin**, ciblant des points de médecine chinoise situés sur le méridien du rein, sur le *craving* induit par des *cues*. Ces séances étaient bi-hebdomadaire et le suivi d'étendait sur 4 semaines. Des sessions d'expositions à des *cues* ont été réalisées à l'inclusion, puis de manière hebdomadaire tout au long du suivi. Le groupe contrôle a bénéficié des mêmes séances mais réalisées avec de « fausses aiguilles », qui ne pénétraient pas l'épiderme. L'échantillon randomisé était constitué de sujets présentant un TU abstinents, ayant réalisé un sevrage thérapeutique 3 semaines avant l'inclusion dans le protocole. Comparé au groupe contrôle, le *craving* induit par des *cues* associées à l'alcool a été significativement réduit dans le groupe traité, et ce dès la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement.

## **Thérapie d'exposition à des cues**

Staiger et al (302) ont obtenus une réduction significative du *craving* induit par des *cues* grâce à un protocole de 10 séances de **thérapie d'exposition à des cues**. Durant 5 jours, des patients hospitalisés et préalablement sevrés, réalisaient une désensibilisation à l'alcool par la présentation notamment de stimuli visuels et olfactifs. Le groupe contrôle réalisait des séances équivalentes mais avec l'usage d'une boisson non alcoolisée.

## **Modification des biais cognitifs**

Wiers et al (303) ont également étudié le *craving* induit par des *cues* dans un échantillon sujets présentant un TU récemment abstinents. Sur un délai de 3 semaines, en milieu hospitalier, les sujets ont bénéficié de 6 séances **d'entraînement de modification des biais cognitifs**. Deux séances d'exposition à des *cues* encadraient cette prise en charge. La réduction du *craving* a été significative dans le groupe traité, comparativement au groupe contrôle, qui a reçu un « entraînement factice ».

### 4.2.3. CANNABIS

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°7 (Annexe 2).

#### **$\Delta$ -9-Tétrahydrocannabinol**

Le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principe actif de la dépendance au cannabis. Deux études ont montré son efficacité seul dans la gestion du *craving* et une en association.

Haney et al (304) ont évalué du **THC oral 50 mg/ jour** fractionné en 5 prises, sur des consommateurs qui alternaient des phases d'abstinence avec des phases de consommation de cannabis ou de cannabis-placebo, ne contenant pas de THC : le traitement par THC a significativement réduit le *craving* durant les périodes de sevrage par rapport au placebo. Lundahl et al (305) ont quant à eux évalué le *craving* induit par des *cues*. Les sujets étaient hospitalisés 12 heures avant l'intervention afin de garantir leur abstinence et d'introduire le **THC oral** à 0, **10** ou **20mg**. Indépendamment de la dose administrée, le pré-traitement par THC a significativement réduit le *craving* induit par les *cues* associées à la marijuana, comparé au placebo.

L'équipe de Haney et al (306), a réalisé une seconde étude sur des gros consommateurs de cannabis (consommation moyenne : 12 joints/jour) non en demande de soins. Quatre interventions pharmacologiques ont eu lieu en *crossover* dans deux environnements distincts : THC 50 mg/jour, lofexidine 2.4mg/jour, l'association des deux principes actifs et de deux placebos.

Les sujets débutaient l'expérimentation par un sevrage en hospitalisation puis retournaient dans leur environnement habituel. Dans cette étude seule **l'association THC-lofexidine** a permis de réduire le *craving* pour le cannabis durant la période de sevrage.

### **Ocytocine**

L'ocytocine est un neuropeptide naturellement synthétisé par l'organisme et ce dans les deux sexes, impliqué dans fertilité au sens large, les comportements prosociaux et possédant des vertus anxiolytiques (307,308). McRae-Clark et al (309) ont ainsi testé l'efficacité de **l'ocytocine 40 UI en intra-nasale** sur le *craving* induit par le stress, et ont obtenu des résultats prometteurs. La réduction affectait uniquement le *craving*, et non le stress.

#### 4.2.4. COCAINE

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°8 (Annexe 2).

##### 4.2.4.1. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses

#### N-acétyl-cystéine

Larowe et al ont réalisé 2 études (310,311) sur l'utilisation du N-acétyl-cystéine (NAC) sur le *craving* à la cocaïne. La NAC est un précurseur de la cystéine, et va participer une normalisation des taux cérébraux de glutamate (312). La première étude (310) était un essai de phase 1, en crossover, portant sur un petit échantillon (n=13) suivi 3 jours dans un contexte de sevrage hospitalier. Les patients recevant le traitement par NAC à la posologie de 2400mg/jour présentaient une réduction du *craving*, par rapport au groupe sous placebo. Leur seconde étude (313) portait sur un échantillon plus important (n=126) recevant en association du **NAC à 1200 ou 2400mg/jour et des séances hebdomadaires de TCC**. Les sujets étaient suivis sur 8 semaines en conditions écologiques. Le *craving* était significativement réduit dans le groupe traité comparé au placebo, quelque soit la posologie de NAC. Le *craving* était d'autant réduit que son niveau de base était élevé avant l'instauration du traitement, avec un effet temps x traitement significatif.

## **Progestérone**

Deux études (314,315) ont montré l'efficacité, sur un échantillon mixte, d'un pré-traitement par **progestérone micronisée 400mg/jour** pendant 7 jours sur le *craving* induit par des *cues* associées à la cocaïne et au stress, comparé au placebo.

## **Guanfacine**

Fox et al ont publié deux études sur l'utilisation de la **guanfacine**, analogue de la noradrénaline, sur le *craving* induit par des *cues* (316,317). Les échantillons étaient constitués de patients présentant un TU de la cocaïne, hospitalisés, pouvant avoir une co-addiction (tabac ou alcool). Dans leur première étude (317), la guanfacine à 3mg/jour bloquait l'augmentation du *craving* suite à l'exposition à facteur de stress et à des *cues* associées à la cocaïne et au tabac. Dans leur seconde étude (316), réalisée sur un échantillon de plus grande taille (n=42 contre 15), la guanfacine à 3mg/jour a montré une efficacité sur le *craving* selon le sexe de l'usager et la substance étudiée, comparé au placebo :

- Le *craving* pour la cocaïne et l'alcool était réduit immédiatement après exposition aux *cues* et à 5 minutes chez les femmes uniquement.
- Le *craving* pour le tabac était réduit pour les deux sexes dans le groupe traité.

## **Topiramate et TCC**

Johnson et al (318) ont obtenu une réduction de la fréquence et de l'intensité du *craving* par un traitement par **topiramate 300 mg/jour** associé à des séances hebdomadaires de TCC, comparé au groupe contrôle que ne bénéficiait que de psychothérapie. Les sujets étaient suivis sur 12 semaines en conditions écologiques.



## Homéopathie

Dans le cadre d'une hospitalisation dans un centre spécialisé en addictologie, Adler et al (319) ont utilisé de l'**homéopathie Q- potencies à base d'opium et d'Erythroxylum coca** chez des patients présentant un TU de la cocaïne avec ou sans comorbidité alcoolique en demande de sevrage. Il s'agissait d'une structure ouverte, les patients pouvant aller et venir librement. L'étude s'étendait sur 8 semaines. Une prise charge psychosociale était associée aux soins, incluant des groupes d'entretiens motivationnels, une prise en charge psychothérapeutique individuelle ou groupale, un soutien familial ainsi qu'une prise en charge médicale holistique somatique, psychiatrique et de la dépendance. A été notée une diminution significative de la fréquence des *cravings*, à partir de la 4<sup>e</sup> semaine, comparé au placebo. L'intensité quant à elle n'était pas significativement modifiée.

## Bipéridene et TCC

Dieckmann et al (320) ont évalué l'effet de **Bipéridene 2 mg**, agoniste cholinergique, administré en 3 prise par jour, **associé à des séances de thérapie cognitive et comportementale groupale hebdomadaires**. Le traitement était administré à 6mg/jour pendant 2 mois avec une réduction progressive afin que les patients soient sevrés les 10 derniers jours de l'étude. L'échantillon étudié était constitué de consommateurs de crack en conditions écologiques. L'étude durait 8 semaines. Le *craving* a été significativement réduit le 2<sup>e</sup> mois dans le groupe traité comparé au placebo.

### **Désipramine**

Gawin et al (321) ont obtenu des résultats significatifs sur le *craving* par un traitement par **désipramine 2.5mg/kg/j associé à des séances de psychothérapie individuelle hebdomadaire**. Le groupe contrôle ne bénéficiait que de la prise en charge psychologique. L'étude durait 6 semaines, en conditions écologiques, et les résultats significatifs apparaissaient à partir de 4 semaines de traitement.

### **Méthamphétamine**

Mooney et al (322) ont obtenu des résultats significatifs sur la réduction par un traitement par **méthamphétamine à action prolongée (LP) 30mg/j**, comparé au placebo. L'étude durait 8 semaines en milieu hospitalier. Les patients bénéficiaient de séances hebdomadaires de TCC les 4 premières semaines puis de séances de gestion de contingence sur la seconde moitié de l'étude.

### **Mécamylamine**

Reid et al (323) ont obtenu des résultats significatifs sur la réduction du *craving* induit par des cues par la prise de **mécamylamine 2.5mg** avant une séance d'exposition à des cues, comparé au placebo.

## **Propranolol**

Saladin et al (324) ont expérimenté l'usage du **propranolol 40mg en libération immédiate** à la suite d'une exposition à des *cues* associées à la cocaïne. Les patients fumeurs recevaient un traitement de substitution à la nicotine (patch). Le suivi s'étendait sur 1 semaine. Comparé au placebo, le *craving* après l'exposition aux *cues* était significativement réduit par le traitement par bêtabloquant. Aucun résultat n'était significatif lors de l'évaluation à 1 semaine.

## **Déplétion de tryptophane**

Par le biais de l'ingestion d'une boisson sans tryptophane, Satel et al (325) ont induit une déplétion expérimentale en tryptophane (précurseur de la sérotonine) à des patients sevrés en milieu hospitalier de cocaïne depuis 21 jours. Les patients étaient ensuite exposés à des *cues*. Comparé au placebo (boisson contenant du tryptophane), l'intensité du *craving* induit par des *cues* associées au produit était significativement réduite dans le groupe déplété.

#### 4.2.4.2. Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses

##### **Acupuncture**

Avants et al (326) ont utilisé des séances d'**acupuncture chinoise** sur des points vitaux (3 auriculaires et 1 sur la main) à raison de 5 séances par semaine dans une population ambulatoire sous méthadone, présentant un trouble de l'usage de cocaïne. 45% de ces patients étaient également séropositifs au VIH. Le groupe contrôle a bénéficié de séances de « fausse acupuncture » sur des points non spécifiques. Le *craving* a été significativement réduit tout au long des 6 semaines dans le groupe recevant l'acupuncture chinoise avec un effet temps x traitement.

##### **Stimulation cérébrale non invasive**

Batista et al (327) ont randomisé une population de fumeurs de crack abstinents hospitalisés pour évaluer l'effet de séances hebdomadaires de **tDCS** ciblant les CPFDL. Sur les 4 semaines de l'intervention, il y a eu une réduction significative linéaire du *craving* au cours du temps.

#### 4.2.5. AMPHETAMINES

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°9 (Annexe 2).

##### 4.2.5.1. *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses*

#### **Naltrexone**

Trois études sur l'utilisation de la **naltrexone à 50mg/jour** ont été retenues pour notre étude. Jayaram-Lindström et al ont réalisé 2 d'entre elles (328,329) :

- La première (328) s'appliquait à des patients ambulatoires en demande de soins. Un traitement par naltrexone et des séances de psychothérapie individuelles bi-hebdomadaires, axées sur la prévention de la rechute, ont été administrés durant 12 semaines. Une réduction du *craving* a été observée dès la 4<sup>e</sup> semaine de traitement dans le groupe traité, comparé au placebo.
- La seconde étude (329) évaluait l'effet d'un pré-traitement de 4 jours par naltrexone sur le *craving* de récompense dans une population de sujets abstinents depuis plus de 30 jours. Ces sujets ont été recrutés sur la liste d'attente de l'instauration d'un traitement spécifique pour le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). L'échantillon traité par naltrexone a obtenu des scores *craving* significativement réduite après l'administration de dexamphétamine, comparé au groupe recevant un placebo.

La dernière étude, réalisé par Ray et al (330) a évalué l'effet de la naltrexone sur le *craving* induit par des *cues* et le *craving* de récompense après administration de méthamphétamine dans un groupe de sujets présentant un trouble de l'usage non en demande de soins. Dans les deux conditions, le groupe traité a obtenu des scores de *craving* significativement réduits, par rapport au placebo.

### **Traitement substitutif**

Deux études ont utilisé un traitement substitutif comme traitement du trouble de l'usage des amphétamines dans une population ambulatoire en demande de soins. Rezaei et al employaient du **methylyphénidate à 54 mg/jour** (331) seul tandis que Galloway et al ont utilisé de la **dextro-amphétamine à 60mg/jour** (332) en association avec des séances de psychothérapies individuelles hebdomadaires. Les patients ont été respectivement suivis sur 10 et 8 semaines. Comparé au placebo, les groupes traités présentaient moins de *craving*.

### **Buprénorphine**

Salehi et al (333) ont utilisé un traitement par buprénorphine sublinguale à 6mg/jour associé à une prise en charge psychothérapeutique standard dans une population ambulatoire en soins. Le traitement était administré 16 semaines et les patients ont été suivis durant 28 semaines au total. Comparé au groupe placebo, le *craving* a été réduit dès la 3<sup>e</sup> semaine dans le groupe traité et cette réduction a perduré même à l'arrêt du traitement par buprénorphine.

### **N-acétyl-cystéine**

Mousavi et al (334) ont étudié l'effet de la **N-acétyl-cystéine (NAC)** à **1200mg/jour** en association avec une prise en charge psychothérapeutique groupale hebdomadaire. Il s'agissait d'une étude en crossover. Chaque groupe recevait sur une durée de 4 semaines la NAC ou un placebo. Une période de 3 jours de *washout* était prévue entre chaque intervention. L'échantillon était constitué de sujets présentant un trouble de l'usage, en demande de soins et en conditions écologiques. Entre la première et la 4<sup>e</sup> semaine, le *craving* a été significativement réduit dans le groupe traité comparé au groupe recevant le placebo. L'effet ne perdurait pas à l'arrêt du traitement.

### **Bupropion**

Newton et al (335) ont évalué l'effet du **bupropion 150mg**, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, répartis en 2 prises/jour dans le trouble de l'usage à la méthamphétamine dans une population non en demande de soins. Les patients bénéficiaient d'une évaluation du *craving* à la suite d'une exposition à des *cues* avant et après l'introduction du traitement. Le 1<sup>er</sup> jour de l'intervention les sujets recevaient en conditions expérimentales plusieurs bolus de méthamphétamines (0-15-30mg) puis étaient randomisés afin de recevoir soit un placebo soit du bupropion. Le 6<sup>e</sup> jour, une nouvelle administration de méthamphétamine avait lieu. Comparativement au groupe recevant le placebo, le groupe traité par bupropion a présenté des niveaux plus bas de *craving* de récompense à la suite de la prise de toxique et de *craving* induit par des *cues*.

### **Association flumazenil et gabapentine**

Urschel et al (336) ont utilisé un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines (sous unité GABA-A), le flumazenil à 2mg/jour et un agoniste GABA, la gabapentine à 1200mg/j dans la prise en charge du *craving*. Les sujets inclus dans l'étude présentaient un trouble de l'usage à la méthamphétamine et souhaitaient un sevrage ambulatoire. Le groupe traité et le groupe contrôle recevaient tous deux une prise en charge psychothérapeutique standard association TCC ainsi que de l'éducation thérapeutique et un soutien nutritionnel. L'essai s'étendait sur 30 jours. Comparé au placebo, le groupe traité présentait significativement moins de *craving*.

#### 4.2.5.2. *Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses*

### **Expérience d'affects positifs et management des contingences**

Carrico et al (337) ont évalué l'efficacité de 5 sessions individuelles **d'expérience d'affects positifs** en complément des séances de **gestion de contingence** délivrées dans le cadre d'un programme mené par l'*AIDS Foundation* de San Francisco . La majoration des affects positifs est un type de psychothérapie dérivée du courant de la pleine conscience. Le groupe contrôle a reçu des séances de contrôle attentionnel basées sur la rédaction d'écrits factuels, sans évoquer d'émotion. L'essai a duré 3 mois. La population randomisée présentait un trouble de l'usage aux amphétamines, était homo- ou bi-sexuelle et une séropositive au VIH. Comparé au groupe contrôle, le groupe traité présentait des *cravings* moins intenses et moins fréquents.



## **Stimulation cérébrale non invasive**

Deux essais ont évalué l'efficacité de séances de **rTMS** sur le *craving* induit par des *cues* (338,339). Le protocole de Su et al (339) durait 5 jours. Il comprenait des **séances quotidiennes de rTMS à haute fréquence** (10 Hz) et à 80% du seuil moteur de repos ciblant le CPFDL gauche. Des sessions d'exposition à des *cues* étaient réalisées avant et après chaque session de rTMS. Les sujets randomisés présentaient un trouble de l'usage et avaient entamé des soins addictologiques. Le groupe contrôle bénéficiait de fausses séances. Comparé au groupe contrôle, le groupe traité a présenté une réduction du *craving* induit par des *cues* à la 5<sup>e</sup> séance. L'étude de Liu et al (338) a, quant à elle, évalué l'efficacité de séances de rTMS selon la fréquence (1Hz ou 10Hz) et la cible d'action (CPFDL droite ou gauche). Dans le groupe contrôle la fréquence appliquée était de 10Hz et le ciblage était centré sur la région P3 gauche (zone neutre). Les sujets recevaient 2 sessions de rTMS sur une période 5 jours. La population randomisée présentait un trouble de l'usage aux amphétamines et était en soins. Comparé au groupe contrôle, les sessions de rTMS ciblant le CPFDL, indifféremment de la fréquence et de la latéralité, ont montré une réduction significative du *craving* induit par des *cues*.

### **Activité physique modérée ou intense**

Wang et al (340) ont étudié l'effet de l'activité sportive sur le *craving* chez des usagers d'amphétamines sélectionnés à partir d'un programme de réhabilitation judiciaire. L'intervention durait 30 minutes et était nivelée en 3 niveaux d'intensité croissante, selon la fréquence cardiaque maximale (FCM) (légère, modérée et intense). Le groupe contrôle était assigné à un groupe de lecture. Le *craving* a été significativement réduit dans les groupes ayant réalisés une activité physique modérée et intense, avec une diminution continue tout au long des 50 minutes du suivi post-intervention.

#### 4.2.6. OPIACES

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°10 (Annexe 2).

##### 4.2.6.1. *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses*

#### **Traitement de substitution aux opiacés**

Nous avons retenu pour notre étude 4 essais montrant l'efficacité d'un TSO sur la réduction du *craving*.

Gerber et al (341) ont étudié l'effet sur le *craving* d'une substitution par morphine thérapeutique ou **diacetylmorphine** (DAM). Dans un groupe de patient déjà substitué par DAM (dose moyenne : 318.6mg/j) a été expérimenté en crossover, l'effet de la prise thérapeutique comparé à un placebo, sur diverses variables. Le *craving* pour l'héroïne était significativement réduit après l'injection de DAM, comparativement au placebo.

Les équipes de Ling et Rosenthal (342,343) ont obtenu une réduction significative du *craving* grâce à la mise en place de **4 implants sous-cutanés de buprénorphine 80mg** associés à un accompagnement addictologique individualisé chez les patients présentant un TU aux opiacés. Ce dispositif diffuse un taux constant de buprénorphine durant 6 mois. Les groupes contrôles recevaient 4 implants – placebo. Les groupes étaient suivis 6 mois en conditions écologiques.

Comparativement à un traitement par placebo, Wang et al (344) ont observé une réduction significative du *craving* par l'association **buprénorphine – naloxone** en sublinguale chez des usagers en soins, préalablement stabilisés par ce même traitement (posologies stables depuis 7 jours, maintien de l'abstinence, absence de signe de sevrage). Les sujets étaient suivis durant 14 semaines.

### Naltrexone

Nous avons retenu 2 études rapportant une efficacité d'un traitement par naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Krupitsky et al (345) ont observé une réduction du *craving* à partir de la 8<sup>e</sup> semaine de traitement, dans un groupe patients abstinents depuis 7 jours ayant reçu un **implant mensuel de naltrexone 380mg** comparativement au groupe implant-placebo. Manelli et al (346) ont obtenu une réduction significative du *craving* par la prescription de **naltrexone microdosée** (0.25mg ou 0.125mg/jour) dans un groupe de patients hospitalisés sous méthadone. Le groupe contrôle recevait un traitement par placebo.

### Naloxone

Beswick et al (347) ont comparé l'efficacité de l'association **lofexidine 1.8mg PO – naloxone 0.8mg/jour** en IV à l'association lofexidine – placebo dans un échantillon de patients hospitalisés pour sevrage aux opiacés avec l'introduction de méthadone. La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs opioïdes. L'association était prescrite du 3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du sevrage. Du diazépam pouvait être prescrit en association pour réduire les symptômes de sevrage (posologique maximale quotidienne : 20mg). Le suivi s'étendait sur 8 jours.

Comparativement au groupe recevant le placebo, le *craving* lié au sevrage a été significativement réduit dès le 2<sup>e</sup> jour dans le groupe recevant l'association des 2 principes actifs. Et cette réduction s'est renforcée au fil du temps sur les 5 jours de prescription.

### **Guanfacine**

Krupitsky et al ont étudié l'association thérapeutique naltrexone 50mg/jour et **guanfacine 1mg/jour** (348) via 4 groupes expérimentaux : naltrexone-placebo, naltrexone-guanfacine, guanfacine-placebo, placebo-placebo. Il s'agissait de patients abstinents depuis au minimum 1 semaine, suivis durant 6 mois en conditions écologiques. Une réduction du *craving* n'a été observée que dans les groupes recevant la guanfacine active et ce à partir de la 18<sup>e</sup> semaine de traitement.

### **Clonidine**

Kowalczyk et al (349) ont évalué l'effet sur le *craving* d'un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$ , la **clonidine** à **0.3mg/jour** chez des patients abstinents sous traitement de substitution aux opiacés (buprénorphine). Ils étaient suivis durant 14 semaines en conditions écologiques. Comparé au placebo, le groupe sous clonidine présentait significativement moins de *cravings*, avec un découplage du stress et du *craving* d'après EMA.

### **Lofexidine**

La lofexidine est un agoniste adrénergique  $\alpha_2$ , au même titre que la clonidine. Sinha et al (350) ont évalué l'association **lofexidine 2.4 mg/ jour** comparée au placebo en association à une traitement quotidien par naltrexone 50mg/jour.

Les patients étaient préalablement stabilisés pendant 4 semaines par la bithérapie active, puis en aveugle étaient randomisés dans un groupe naltrexone – lofexidine ou naltrexone – placebo. Les patients réalisaient par la suite une épreuve d'exposition aux *cues*. Comparé au placebo, le *craving* pour les *cues* associés aux opiacés et au stress a été réduit dans le groupe traité par la bithérapie active.

### **Ocytocine**

Moeini et al (351) ont évalué l'ocytocine sur le *craving* induit par des *cues* dans une population d'usagers. Avant une séance expérimentale d'exposition à des *cues*, ils recevaient soit un placebo soit **40 UI d'ocytocine en intranasale**. Comparé au placebo, le groupe recevant le principe actif a présenté des *cravings* d'intensité réduite.

### **Pexacerfont**

Morabbi et al (352) se sont intéressés à l'usage d'un antagoniste du récepteurs à la corticolibérine CRF1, le **pexacerfont**, sur le *craving* induit par le sevrage d'usagers d'opiacés seuls (n=6) ou dans le cadre d'une coaddiction à la méthamphétamine (METH) (n=20). Dans le cadre d'un essai contre placebo de 3 semaines, les sujets recevaient dans un cadre hospitalier 300mg de pexacerfont avec une réduction des doses de la posologie de 100mg/ semaine. Comparativement au placebo, le *craving* a été significativement réduit dans sa fréquence et son intensité dans le groupe recevant le principe actif. Aucune distinction entre le *craving* pour les opiacés et la METH n'a été réalisée.

## **Cortisol**

Walter et al (353) ont évalué la prescription de **20mg de cortisol** sur le *craving* induit par des *cues* chez des patients abstinents substitués par DAM. L'intervention était réalisée en fin de dose, 105mn avant la prise de TSO. Comparé au placebo, le *craving* n'a été réduit par le cortisol que chez les patients recevant des doses faibles de DAM (<305mg/jour).

## **Ibutilast**

Metz et al (354) ont évalué l'effet d'un anti-inflammatoire, l'**ibutilast 50mg/jour** sur l'effet du *craving* induit par la prise d'opiacés. Dans un cadre hospitalier, des usagers non en demande de soins ont reçu de manière espacée 3 doses définies d'oxycodone (0-15-30mg), après avoir été préalablement sevrés. Dans les 3 conditions expérimentales, les patients sous ibutilast ont présenté une réduction significative du *craving* par rapport au groupe recevant le placebo.

## **Rapamycine**

Shi et al (355) ont évalué l'efficacité de la **rapamycine** à faibles doses, inhibiteur de la sérine-thréonine kinase, sur le *craving* induit par des *cues*. Un échantillon de patients hospitalisés abstinents a été randomisés en 3 groupes : placebo, rapamycine 2.5 mg et rapamycine 5mg. Les patients recevaient une dose et réalisaient une session d'exposition à des *cues*. Comparé au placebo, et de manière dose dépendante, le *craving* induit par des *cues* associées aux opiacés à été réduit dans le groupe recevant le principe actif. 1

## **Médecine chinoise**

La **tetrodotoxine** (TTX) est une neurotoxine extraite du poisson-globe qui agit par blocage des canaux sodiques voltages dépendants présents sur les neurones. Shi et al (356) ont évalué l'effet de la TTX sur le *craving* induit par des *cues* et le stress. Des sujets abstinents hospitalisés ont été randomisés en 3 groupes : placebo, TTX 5µg et TTX 10µg. Le traitement était administré en IM puis les sujets réalisaient une session d'exposition à des *cues*. Comparé au placebo, et de manière dose dépendante, les 2 types de *craving* ont été réduit dans les groupes traités.

Yang et al (357) ont évalué le l'effet du **levotetrahydropalmatine** (l-THP), antagoniste des récepteurs dopaminergiques, extrait d'une plante utilisée comme analgésique en médecine chinoise. L'échantillon de patients inclus provient d'une unité d'hospitalisation addictologique. Après une période minimale d'abstinence de 7 jours, les patients ont été randomisés en 2 groupes : l-THP 30mg en 2 prises/jour ou placebo. Ce traitement était maintenu 4 semaines durant lesquelles les patients restaient hospitalisés, puis ils avaient le choix de poursuivre l'hospitalisation pendant un mois ou de rentrer directement à domicile. Le suivi était ensuite poursuivi pendant 3 mois en ambulatoire. Comparé au placebo, le *craving* a été significativement réduit dans le groupe traité par l-THP et ce à partir de la première semaine de traitement. Cette différence a perduré 1 mois après l'arrêt du traitement.



#### 4.2.6.2. Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses

##### **Stimulation cérébrale non invasive**

Shen et al (358) ont évalué l'effet de sessions quotidiennes de **rTMS** (10Hz, 100% du seuil moteur) appliqué sur le CPFDL gauche sur le *craving* induit par des *cues*. Le groupe contrôle recevait une fausse session. L'intervention durait 5 jours. Comparé au groupe contrôle, le *craving* induit par des *cues* associées aux opiacés a été significativement réduit dans le groupe traité dès le premier jour, et cet écart s'est progressivement creusé sur la suite du protocole.

Wang et al (359) ont évalué l'efficacité d'une session de **tDCS** cathodale (20mn, 105mA) appliquée bilatéralement sur les aires fronto-pariéto-temporales sur le *craving* induit par des *cues*. Dans le groupe contrôle l'appareil était arrêté au bout de 30 secondes. L'échantillon était constitué de patients présentant un TU chroniques pour les opiacés en soins. Comparé au groupe contrôle, le *craving* induit par des *cues* a été significativement réduit dans le groupe recevant l'intervention.

##### **Neurostimulation électrique transcutanée**

Zhong et al (360) ont évalué l'effet d'une séance de **stimulation électrique transcutanée (TENS)** (30mn, 2Hz) sur le *craving* induit par des *cues*. Les points cutanés stimulés correspondaient à des points d'acuponcture chinoise bien spécifiques. Le groupe contrôle réalisait une fausse séance. L'échantillon a été constitué à partir de patients hospitalisés abstinents depuis au minimum 1 mois. Comparé au groupe contrôle, le *craving* induit par des *cues* associées aux opiacés a été significativement réduit dès la fin de la séance de TENS.

Cet écart significatif entre les deux groupes s'est majoré durant les 150 minutes post-intervention.

#### 4.2.7. POLYADDICTIONS

Lonergan et al (361) (Annexe 2 : tableau n°11) ont évalué l'effet d'un traitement par **propranolol 1mg/kg**, antagoniste des récepteurs noradrénergiques  $\beta$ , sur la composante tonique du *craving*. L'échantillon a été constitué à partir de patients polytoxicomanes (alcool, cannabis, héroïne, cocaïne) en soins ambulatoires, répartis en deux groupes : propranolol et placebo. Deux fois par semaine pendant 3 semaines, les sujets ont été reçus par un professionnel. L'intervention débutait par une évaluation du *craving* « *global* », sans détailler pour quelle substance. Puis le traitement était administré. La séance d'exposition à des *cues* était réalisée 1 heure plus tard, par la lecture d'un scripte personnel décrivant la prise de drogue. Comparé au groupe recevant le placebo, une réduction progressive de l'intensité du *craving* tonique a été observée sur les 3 semaines de suivi dans le groupe propranolol ne devenant significative qu'à la 6<sup>e</sup>, et dernière, séance. L'analyse des résultats a retrouvé un effet temps – intervention significatif.

## 4.3. Addictions comportementales

### 4.3.1. JEUX PATHOLOGIQUES

#### Topiramate et TCC

L'usage du **topiramate** (362) (Annexe 2 : Tableau n°11) a été comparé au placebo dans deux groupes randomisés, bénéficiant une prise en charge psychothérapeutique mensuelle par **thérapie cognitive et comportementale** (TCC) axée sur la restructuration cognitive. L'étude durait **12 semaines**. La posologie moyenne de topiramate était de 180,7 mg/j. La dose cible de 300mg/jour n'ayant pu être atteinte en raison d'effets secondaires (sédation, somnolence, paresthésies, xerostomie, céphalées, troubles cognitifs). Les patients étaient évalués une fois par semaine, alternant rendez-vous médicaux et consultations téléphoniques. Le *craving* a été significativement réduit dans les deux groupes, mais de façon plus marquée dans le groupe recevant du topiramate.

#### 4.3.2. ADDICTION A INTERNET

##### Thérapie de pleine conscience

Nous n'avons retrouvé qu'une étude traitant du cas particulier de l'addiction aux jeux vidéo (363) (Annexe n°2 : Tableau n°11). Des sessions de groupes de thérapie de pleine conscience (Mindfulness) étaient comparées à des groupes de thérapie de soutien. Les participants fréquentaient tous une université américaine, comme salarié ou étudiants. L'expérimentation durait 8 semaines, avec une fréquence hebdomadaire. Les groupes étaient évalués en post-intervention immédiate et à 3 mois. Lors de cette évaluation finale, l'intensité du *craving* avait été significativement réduite dans le groupe ayant bénéficié de Mindfulness.

### 4.3.3. TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES

Les articles retenus sont présentés de manière synthétique dans le tableau n°12 (Annexe 2).

#### 4.3.3.1. *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses*

##### **Fluoxétine**

Une étude de grande puissance a été menée par le *Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group* (364) : 3 cohortes féminines atteintes de boulimie ont reçu pendant 8 semaines soit un placebo soit de la fluoxétine à 20 ou 60 mg/jour. L'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine a montré une efficacité dose dépendante sur le *craving* pour des aliments sucrés, et ce, dès la première semaine de traitement.

#### 4.3.3.2. *Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses*

##### **Stimulation cérébrale non invasive**

Nous avons retrouvé 4 études utilisant de manière efficace la stimulation cérébrale non invasive sur le *craving*.

Dans cette indication, la **stimulation directe à courant continu (tDCS)** a été étudiée par l'équipe de Kekic et al (365,366), ciblant de manière bilatérale le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL). La latéralité de l'anode ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité (365). Leur étude de 2014, s'intéressait à des patientes ayant une alimentation compulsive de type boulimie, hyperphagie boulimique ou dans le cadre d'une obésité. Une unique session de tDCS permettait une diminution significative du *craving*, comparé au placebo, uniquement pour les aliments sucrés. Dans leur seconde étude, la population cible souffrait d'une boulimie nerveuse et avait un indice de masse corporel (IMC) normal. Trois sessions de tDCS étaient réalisées entre deux épreuves d'exposition à des *cues* alimentaires. Le *craving* induit était significativement réduit par la session de tDCS comparé au placebo.

La **stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)** a quant à elle montré son efficacité sur le *craving* dans 2 études, ciblant le CPF DL gauche. Ces deux études avaient un protocole similaire impliquant une session de rTMS suivie d'une épreuve d'exposition à des *cues*. Le groupe contrôle réalisait une fausse séance de rTMS. Uher et al (144) ciblait le *craving* alimentaire dans une population ne présentant de TCA. L'exposition expérimentale aux stimuli alimentaires induisait une majoration significative du *craving* dans le groupe contrôle alors qu'il restait stationnaire dans le groupe traité. Van den Eynd et al (367) ont quant à eux sélectionné une population souffrant de boulimie nerveuse. Le protocole expérimental a significativement réduit l'amplitude l'élévation du *craving* induit par les *cues* par rapport au groupe contrôle.

## **Neurofeedback infra-rouge**

Ling Leong et al (368) ont appliqué à un échantillon féminin obèse 6 sessions de neurofeedback infra-rouge. Les résultats ont été significatifs sur la réduction du *craving*, mais uniquement sur certaines composantes du *Food Craving Questionary State (FCQ-S)* : l'envie immédiate de manger et l'anticipation des bénéfices de la consommation alimentaire sur des états thymiques négatifs.



## 5. DISCUSSION

### ***Généralités sur les articles sélectionnés***

En ce qui concerne les troubles de l'usage des substances, la répartition numérique du nombre d'articles dans cette étude (Figure 18) suit partiellement les données épidémiologiques de l'usage des drogues, avec une forte représentation des deux drogues légales que sont l'alcool et le tabac (369,370). Nous avons été surpris du faible nombre d'articles traitant du *craving* cannabinique, alors qu'il s'agit de la substance illégale la plus consommée au monde (1,370). Ce constat peut s'expliquer par le fait que la dépendance au cannabis ne concerne qu'une faible proportion de consommateurs : 5 à 10% selon l'Inserm (1), rapportant de facto peu de *craving* (1,39). Les addictions comportementales sont peu représentées dans notre étude autant sur le plan quantitatif que qualitatif : nous avons inclus 1 article sur le jeu pathologique, 1 article sur les cyberaddictions et 6 sur les TCA. L'explication peut venir du fait qu'il s'agit des 3 addictions sans substance décrites dans le DSM-5 (2), décrite depuis cette nouvelle édition. Les critères de ce référentiel étant quasi-systématiques utilisés pour l'élaboration des critères d'inclusions dans les études cliniques. Par ailleurs, aucun article n'a été retrouvé concernant les hallucinogènes, les inhalants, les NPS, la caféine, les achats compulsifs, les addictions au sexe, au sport ou au travail.

Sur le plan méthodologique, à part pour le tabac et l'alcool, les études étaient souvent basées sur de petits échantillons d'usagers et, en conditions écologiques, souffraient en règle générale d'un important biais d'attribution. De plus, nous avons retrouvé plusieurs études portant sur des associations thérapeutiques, sans retrouver d'évaluation de l'efficacité de chaque stratégie appliquée isolément. Ainsi, nous ne pouvons conclure si l'action est cumulative ou bien uniquement synergique. D'autre part, nous n'avons retrouvé que peu d'études s'appliquant aux usagers polytoxicomanes. Les co-addictions associées, à part le tabac, étaient souvent un critère d'exclusion des protocoles. Fait regrettable, étant donné que cette variable module le *craving* (69–76) et que de **l'usage d'une substance peut déclencher un *craving* pour une autre substance** (68,371). Une explication de ce choix pourrait être la recherche de comparabilité sur de petits échantillons. Dans les quelques études portant sur des sujets souffrant de polyadditions, il est intéressant d'observer qu'une même stratégie thérapeutique peut fonctionner sur les *cravings* de plusieurs substances (316,317,352,354,361,372,373) ou bien uniquement sur un *craving*, lié à une substance, et être sans effet sur les autres addictions (264). Ce qui révèle la complexité du phénomène. Apart pour le TU du tabac, une autre critique qui pourrait être faite est l'absence fréquente d'ajustement des résultats sur la sévérité de l'addiction, qui est un facteur pouvant influencer le *craving* (1). Les résultats présentés ne font part, dans la majorité des cas, que de moyennes de consommations et de durées sur l'ensemble de l'échantillon.

La comparabilité des études peut être difficile du fait de l'emploi d'échelles de mesure du *craving* différentes. L'échelle visuelle analogique étant, toutes addictions confondues, la plus couramment employée. Sa force réside dans sa simplicité et sa rapidité d'exécution, permettant un usage fiable par le patient seul en conditions écologiques, comme pourraient en témoigner des études utilisant l'EMA. Sa faiblesse étant le biais de déclaration.

Par ailleurs, la population féminine est sous-représentée dans la majorité des études. On peut y voir plusieurs raisons :

- Méthodologiques : liées au principe de précaution face à leur maternité. L'absence de contraception, une grossesse ou l'allaitement font quasiment partie des critères d'exclusion des protocoles de recherche.
- Numérique : en effet, les femmes ne représentent qu'une minorité du public reçu dans les centres de soins et d'accompagnement d'addictologie (18 à 23%) (374,375). Or elles rapportent, plus que les hommes, des facteurs de vulnérabilité socio-sanitaire (antécédents suicidaires, comorbidité psychiatrique et surmortalité liée aux stupéfiants, monoparentalité, violences...). De plus, la crainte de la stigmatisation semble plus importante dans cette population (376).

Les populations pédiatriques et gériatriques sont, quant à elles, pratiquement inexistantes des études : aucune étude n'incluait des patients de plus de 65 ans, et uniquement une étude ciblait une population d'adolescents de 15 à 19 ans (254). Les problématiques addictives ne sont pourtant pas anecdotiques dans ces populations (376,377). La vulnérabilité et les cadres légaux peuvent rendre ardue l'obtention des autorisations des comités éthiques.

De plus, chez les personnes âgées, les troubles addictifs sont souvent sous-diagnostiqués : masqués par des pathologies somatiques mais également par nos représentations du vieillissement comme « processus de détérioration inéluctable » alimentant une attitude démissionnaire à la fois des soignants et les soignés (378).

## **Critiques et discussions des résultats des articles étudiés**

### **Nicotine**

Dans le cadre de la gestion du *craving* dans le TU du tabac, nous pouvons faire 2 remarques : pour commencer, l'intérêt scientifique se porte principalement sur le *craving* lié au sevrage. Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques les plus efficaces aux vues de nos résultats sont la substitution nicotinique (SN), suivie de la varénicline et du bupropion.

La SN peut prendre plusieurs formes variant par leur « design », certaines reproduisant la gestuelle liée à l'usage du tabac (inhalateurs, cigarettes à teneur réduite en nicotine...) mais également par la biodisponibilité de nicotine avec aux 2 extrêmes , d'une part les patchs transdermiques permettant une couverture relativement constante sur le nyctémère et d'autre part, les spray de nicotine intra-nasal qui permettent d'atteindre le pic plasmatique de nicotine en 5 minutes (200). Cette forme pourrait avoir intérêt dans les TU sévère, Sutherland et al ayant associé le succès du sevrage à la capacité de l'usager à soulager rapidement son *craving* (200).

Leur usage peut débuter avant ou au moment du sevrage selon les études, seul ou en association avec une autre forme de SN (199,203) ou d'autres thérapeutiques(186,214,234,245). Selon plusieurs études, il pourrait y avoir un intérêt à prendre en compte la sévérité de la dépendance au tabac pour choisir le dosage et la durée de la SN : les sujets présentant un TU sévère pourrait avoir un bénéfice à recevoir des doses élevées de nicotine au début du sevrage avec un maintien de la SN sur des durées plus prolongées pour garantir l'abstinence (183,187,193,200). Le bénéfice sur l'abstinence de la SN semble prépondérant en début de sevrage, sur une durée variant de 1 à 3 semaines selon les études (182,187,196,234).

Certains auteurs distinguent après un sevrage plusieurs périodes successives se différenciant notamment par la fréquence et l'intensité du *craving* (156,379). Herd et al (380) observent que le *craving* ne devient prédictif de la rechute qu'après un mois d'abstinence. **La SN serait efficace sur le *craving* de soulagement lié au sevrage, mais pas sur le *craving* compulsif, et c'est ce dernier type qui est associé à la rechute chez le sujet abstiné** (partie 2.2.3.3. de ce travail). Des thérapeutiques complémentaires sont donc nécessaires pour maintenir au long cours l'abstinence.

Le *craving* pour la nicotine semble présenter des fluctuations selon le cycle menstruel chez la femme (177) mais également nycthémérales avec, un niveau plus bas le matin et plus élevé le soir. (185) **L'envie matinale serait prédictive de la rechute ultérieure dans la journée** (381). Ainsi la répartition des traitements pourrait être pensée en fonction de ce cycle, ciblant stratégiquement le *craving* matinal. Dans le cadre d'une SN par patchs, ce pourrait être - par exemple - éviter la fin de dose durant la nuit.

Un article traitait de l'usage de cigarettes à teneur réduite en nicotine (202) qui permettaient une réduction du niveau de dépendance, sans augmentation mesurée des taux de monoxyde de carbone sanguin ayant pu refléter une majoration des consommations. Ceci pourrait constituer des axes de réflexion vers lesquels nos législateurs en matière de Santé Publique pourraient se diriger, dans le cadre des mesures générales visant à réduire l'usage du tabac.

Concernant l'usage du bupropion, les études que nous avons retenues ne rapportent pas de survenu d'effets secondaires notables, ce qui va en contradiction avec le rapport de l'ANSM de 2001 qui appelle à la vigilance par rapport à la prescription de cette molécule (382).

## **Alcool**

A en voir le nombre de publications scientifiques s'y référant, le *craving* lié au TU de l'alcool semble bénéficier d'une attention toute particulière. Notre revue en a inclus 57 qui répondaient à nos critères d'inclusion. **Ces essais s'intéressent principalement au *craving* induit par des *cues* et au *craving* de récompense lié à la consommation d'alcool.** La moitié des études incluses étaient réalisées en conditions écologiques, ce qui est gage de reproductibilité en conditions cliniques.

Les stratégies thérapeutiques les plus efficaces dans la gestion du *craving* pour l'alcool qui ressortent de cette revue sont la naltrexone, le topiramate, la varénicline et le baclofène.

La naltrexone bénéficie d'un certain appui aux vues du nombre de publications. Son efficacité en tant que modulateur du système opioïde semble agir principalement en réduisant le renforcement positif lié à l'usage de l'alcool dans le cadre d'un TU mais également chez les usagers à risques (118,258,260). Un essai a été réalisé sur une population d'adolescents âgés de 15 à 19 ans présentant un TU, avec une efficacité anti-*craving* et une bonne tolérance (254). La tendance aux consommations massives type « *binge drinking* » dans cette tranche d'âge étant répandue et non sans conséquences (383), ce traitement pourrait être une piste thérapeutique.

Par ailleurs, la **saminorphan** est une nouvelle molécule en cours d'évaluation, de même action que la naltrexone mais elle présenterait l'avantage d'une demi-vie plus longue et d'avoir un métabolisme hépatique très faible, pouvant être utilisée en cas d'insuffisance hépatocellulaire (295).

L'effet anti-*craving* de la **varénicline** était rapporté par 3 essais, dont un de grande puissance multicentrique avec sur une échantillon important (269). En cas de coaddiction au tabac, la consommation de tabac était également réduite (269,271). Une posologie de 1mg/jour serait associée à une réduction des troubles du sommeil (271), comparé à la dose supérieure, et à une amélioration des résultats aux épreuves cognitives (mémoire de travail, attention et capacité associatives) (271). En restant prudent concernant les effets secondaires de la varénicline (384,385), on pourrait imaginer une prescription plus large de varénicline en cas de co-addiction.

Le **topiramate** semble être une molécule intéressante dans la gestion du *craving* obsédant et induit par des *cues*. Cependant, sa titration progressive aux doses thérapeutiques réduit la durée du suivi aux doses optimales (en moyenne 6 semaines dans les études). Batki et al (262) réalisaient leur essai sur un échantillon de vétérans présentant un PTSD ont observé une amélioration de la symptomatologie traumatique, notamment en cas d'hypervigilance auditive. Le groupe traité par topiramate a en effet présenté des troubles mnésiques et de l'apprentissage verbal par rapport au groupe recevant le placebo. La taille réduite de l'échantillon (n=15/15) ne rend pas généralisable les résultats obtenus.



Concernant le **baclofène**, les 4 essais que nous avons inclus s'appliquent aux mêmes populations pour lesquelles s'applique la recommandation temporaire d'utilisation élaborée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France : maintien d'abstinence après sevrage et réduction de l'usage. Un fait surprenant est la hauteur des posologies employées, nettement supérieures à celles recommandées par l'ANSM (80mg/jour) (274,276,386), sans que des effets secondaires sérieux soient déclarés (387). Moncini et al (274), dans la première partie de leur étude s'appliquant à l'usage du baclofène dans le sevrage employaient en moyenne 125mg/kg. Les résultats par rapport au maintien d'abstinence sont mitigés avec un effet positif rapporté par les 3 essais aux plus petits effectifs (273,274,276) (n=39, 71 et 17) mais utilisant des posologies des posologies élevées (50mg/kg/j) et une absence de bénéfice rapporté par l'essai de Reynaud et al dans un échantillon de plus grande puissance mais à une posologie journalière de 180mg (n=320) (388).

L'alcool est une substance légale, son usage simple est largement répandu. Plusieurs études ont étudié des usagers à risques, ne présentant pas de TU, recherchant à réduire le *craving* induit par des *cues* qui amène à la consommation ou bien le renforcement positif survenant lors d'une prise. Il est intéressant de voir que ces deux populations d'usagers répondent différemment aux thérapeutiques employées, témoin indirect des modifications neurobiologiques (118,118,252,256,257,260,389) et cognitives consécutives (299) au processus addictif.

Plusieurs études amènent ainsi certains arguments sur l'influence de variants associés à l'individu sur le *craving* : génétique des récepteurs opioïdes (117,118) et dopaminergiques (280), antécédents familiaux de TU (390), éléments de personnalité (277,288). Ce qui peut amener dans l'avenir à nous orienter vers une médecine qui se personnalise de plus en plus, vers un phénotypage des patients qui auront un meilleur profil de répondeurs à certains traitements.

## ***Cannabis***

**Les articles retenus explorent les *cravings* lié au sevrage, induit par le stress ou des *cues* associées au cannabis.** Ces résultats disparates sur 4 articles ne permettent pas de tirer une conduite à tenir généralisable à la pratique clinique, d'autant que les échantillons sont de petite taille, avec un suivi relativement court et qu'une coaddiction (à l'exception du tabac) ou une comorbidité psychiatrique représentaient des critères d'exclusion dans la moitié des études. Le regard des recherches actuelles semble se tourner vers le THC, la substitution étant une stratégie thérapeutique assez courante en addictologie. La discordance dans les résultats des deux études de Haney (304,306) où le THC est efficace, dans une étude seul et dans la seconde uniquement en association à la loxéfidine, pourrait s'expliquer par le mode d'administration (fractionnée ou non). De plus le niveau d'intoxication était du simple au double entre les deux cohortes. Au-delà du *craving*, l'association THC-loxéfidine a atténué l'ensemble des symptômes de sevrage cannabinique et réduit l'usage dans 50% des cas (306).

Dans un contexte de réflexion sur la légalisation du cannabis dans divers pays, il est important de rappeler les altérations cognitives irréversibles d'un usage chronique de cannabis sur les fonctions exécutives et mnésiques, dont le principe actif nocif serait le THC (391,392). On peut questionner le cadre de la prescription de cette substitution, notamment sa durée optimale, au regard d'effets délétères au long court de la substance naturelle. De plus, une étude récente portant sur l'évolution de l'usage du cannabis depuis la légalisation dans certains américains (2008 – 2016) rapporte une augmentation des troubles de l'usage de 0.90 à 1.23% (393).

### **Cocaïne**

Après l'héroïne, la cocaïne est la substance psychoactive ayant le risque le plus important de dépendance (394). Le *craving* du trouble l'usage de la cocaïne est particulièrement intense et fréquent (1,39). En début de soins, son intensité est prédictive de l'échec de la prise en charge et de rechute (1).

Notre revue ne met pas en évidence de stratégie thérapeutique de prédilection pour la prise en charge du *craving* cocaïnique. Les études incluses traitent principalement du *craving* induit par des cues et global (Annexe 2 : tableau 8). Seules 2 études, dont un essai de phase 1, traitent de l'efficacité de la NAC pourtant couramment utilisée dans les centres de soins addictologiques. Constat qui amène à questionner la pertinence des critères de notre revue. A noter qu'aucune efficacité sur l'usage n'est retrouvée en conditions écologiques (311).

La cocaïne et la METH sont très proches sur le plan neurobiologique, produisant des signes d'intoxication aigue relativement similaires.

Un essai a obtenu des résultats prometteurs sur la substitution de la cocaïne par une forme à libération prolongée de METH en association avec une prise en charge psychothérapeutique. L'introduction du traitement était réalisée chez des patients préalablement sevrés. En résultait une réduction du *craving* et de l'usage (322). Les effets secondaires étaient principalement une réduction du sommeil et de l'anxiété dans le groupe traité. Cependant, l'adhérence à l'intervention a été faible, sur le 82 sujets inclus seuls 25 sont allés au bout de l'étude.

### ***Amphétamines***

Les amphétamines sont des drogues de synthèse à usage principalement festif (1). Des différentes formes existantes, les articles que nous avons inclus s'intéressaient à la METH ou aux amphétamines (ou « speed »). Aucun article la MDMA (ou méthylène-dioxy-méthamphétamine) n'a été retrouvé.

Au total, 13 articles ont été analysés dans le cadre de notre revue ciblant le *craving* induit par des *cues*, le *craving* induit par l'usage ou des évaluations globales par le biais de l'EMA. Une légère tendance semble émerger pour l'emploi de la naltrexone (4 articles), bien qu'une étude réalisée à partir d'un échantillon présentant un TDAH ne permette pas une généralisation des résultats à une « population clinique standard ». En venant antagoniser les récepteurs opioïdes  $\mu$  de manière durable, la naltrexone réduit l'effet dopaminergique de la prise d'amphétamines. Dans une logique très addictologique, Rezaei et al (331) ont, avec succès, expérimenté la substitution du TU par du méthylphénidate dont l'usage est bien connu dans la prise en charge du TDAH. Le traitement était titré sur 2 semaines pour atteindre une dose cible de 54mg/jour, posologie supérieure aux posologies moyennes nécessaire dans le TDAH (20-30 mg/jour).

Les sujets étaient ensuite évalués de manière hebdomadaire. L'usage était réduit par la médication ainsi que les affects dépressifs. Cependant, les résultats significatifs n'ont été obtenus que lors de la dernière évaluation, à 10 semaines. Un suivi plus long pu être intéressant pour confirmer ces résultats. Galloway et al (332) ont obtenu des résultats significatifs sur le craving et les symptômes de sevrage par une substitution par de la dextro-amphétamine (d-AMP) LP orale 60mg/jour. Aucun effet significatif sur l'usage n'a été relevé. L'hypothèse explicative des auteurs serait l'existence d'une tolérance par les usagers, qui ne présentait pas de modification de la fréquence cardiaque lors de l'administration. Ainsi, un essai avec des posologies plus élevées et un échantillon plus grand pourrait être intéressant.

A noter que de façon intéressante, Wang et al (395) attribuent l'efficacité d'une activité sportive modérée à intense sur le *craving* induit par des *cues* à une amélioration des fonctions inhibitrices lors de la réalisation d'épreuves cognitives. On pourrait également supposer l'effet bénéfique du cortisol sur ce *craving* conditionné, l'hormone augmentant naturellement après 10 minutes d'effort (396) et son efficacité anti-*craving* a été rapporté par plusieurs études incluses dans notre revue (328,351–353,397).

## **Opiacés**

Nous avons inclus dans notre revue 21 articles concernant le TU aux opiacés. Les 3 axes thérapeutiques qui est en ressortent sont par ordre de décroissant : l'usage des TSO (341–344), les antagonistes du système opioïde (MOP) (344,347,348,398,399) et des thérapeutiques variés ciblant toutes des voies biologiques du stress (systèmes adrénérurgique et corticotropes ainsi que 2 anti-inflammatoires) (349,350,352–354).

**Manelli et al (399) ont étudié l'association de microdoses de naltrexone à de la méthadone.** Cette association pharmacologique surprenante est soutenue par plusieurs études qui montrent que l'activité antagoniste à très faible dose, au lieu de provoquer les symptômes de sevrage redoutés, va moduler le processus addictif en diminuant notamment le phénomène de tolérance (400–402). De plus, **le développement de traitements retards** à base de naltrexone et de buprénorphine permettant une couverture pharmacologique sur 1 à 6 mois semble constituer des pistes prometteuses pour l'avenir (342,343,398). Un article montre des résultats discordants avec une inefficacité de la naltrexone 50mg/j en monothérapie (348) dans le cadre d'un suivi écologique sur 6 mois dans un échantillon russe initialement abstinent. La critique principale de cet article est le manque de puissance, avec un nombre relativement faible d'usagers qui sont allés au bout du protocole d'études : 28 pour 301 sujets randomisés initialement.

A noter par ailleurs, que nous nous attendions à collecter un nombre supérieur d'articles sur l'usage des TSO, et notamment dans le contexte de crise des opioïdes qui touche les Etats-Unis. Une influence culturelle et politique pourrait être une explication de ce biais de publication. En France, l'usage des TSO est largement répandue, avec l'accessibilité à 3 formes distinctes : la méthadone, la buprénorphine et l'association buprénorphine-naloxone (403). Les 2 articles suisses inclus font part de diacétylmorphine (341,353), qui n'est pas utilisé dans notre pays. Aux Etats-Unis, au-delà d'une culture d'un sevrage sans médicament, l'accessibilité aux TSO semble très limité, en lien notamment avec des cadres légaux restrictifs qui limitent sa prescription (404).

## ***Jeux pathologiques***

Nous n'avons retrouvé qu'une étude répondant à nos critères d'inclusion. Divers protocoles sur des stratégies comportementales non pas été retenus en raison de l'absence de placebo. L'étude de De Brito et al (362), s'appuie sur le postulat d'une action synergique sur les cognitions dysfonctionnelles liées au jeu pathologique du topiramate associé à une TCC. Thorens et al (405) ont montré que le topiramate pourrait agir sur la mémoire par l'intermédiaire du système glutamatergique. L'intérêt de l'étude était l'évaluation globale du joueur : le *craving*, les distorsions cognitives, le fonctionnement social, les pensées et les comportements liés au jeu comme le temps et l'argent consacrés au jeu. L'ensemble de ses critères a été réduit dans les deux groupes. Mais cette réduction était plus marquée dans le groupe recevant du topiramate, notamment sur les distorsions cognitives. Diverses critiques peuvent être faites sur cette étude : tout d'abord, l'analyse finale porte sur un petit échantillon de patients (n=30). Les comorbidités addictives (à l'exception du tabac) et un risque suicidaire présent ou passé représentaient des critères d'exclusion, ce qui peut rendre la superposition des résultats aux populations de joueurs usuels difficile (1). De plus, la dose cible de topiramate était titrée progressivement sur 4 semaines, ce qui réduisait l'évaluation à 8 semaines aux doses optimales. La dose définie dans le protocole initial, n'ayant pu être atteinte en raison d'effets secondaires invalidants. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude plus longue, avec et sans TCC afin d'évaluer la participation du topiramate seul ou en association.

## ***Cyberaddictions, cas particulier de l'addiction aux jeux vidéo***

Les cyberaddictions sont présentées dans les annexes du DSM-5 (2) . La prévalence de ces troubles varie de manière importante selon la méthodologie des études, allant de 0.8% dans une population d'étudiants italiens à 26.6% des adolescents hong-kongais, et semble globalement plus toucher les pays d'Asie (406).

L'étude de Li et al (363) a ciblé les cognitions dysfonctionnelles associées au trouble de l'usage des jeux vidéo, par le biais d'un programme de *Mindfulness*. En post-intervention immédiate et à 3 mois, les distorsions cognitives étaient significativement réduites par l'intervention. Ces modifications étaient indirectement corrélées au *craving* et à la sévérité du trouble de l'usage, avec une réduction du nombre de critères du DSM-5 (2) validés par les sujets. De plus, le programme de *Mindfulness* a amélioré la réévaluation positive des émotions, pouvant avoir un lien la restructuration cognitive mais sans effet direct ou indirect sur la sévérité du trouble ni sur le *craving*. Les limites de cette étude sont la taille relativement réduite de l'échantillon étudié, l'auto-mesure qui expose à un biais de déclaration et l'origine des sujets inclus. En effet, tous étaient majeurs et fréquentaient l'université en tant qu'étudiant, ami d'étudiant ou employé de celle-ci. La désinsertion scolaire et l'isolement font partie des critères de vulnérabilité du trouble de l'usage des jeux vidéo (407), et ainsi l'échantillon ne serait représentatif que d'une catégorie de joueurs moins sévères.



## **Troubles des conduites alimentaires**

Dans le cadre de la gestion du *craving* alimentaire, deux stratégies thérapeutiques semblent émerger : d'une part, une action sur la satiété par le biais d'une modulation sérotoninergique et d'autre part, les stratégies thérapeutiques non médicamenteuses qui ciblent les processus cérébraux inhibiteurs défaillants dans le processus addictif.

L'efficacité de la fluoxétine n'est que partiellement comprise, mais ne serait pas expliquée par son action sur les symptômes anxiodépressifs fréquemment associés à la boulimie nerveuse (364). L'emploi d'un ISRS découle de l'observation chez l'animal de concentrations élevées de tryptophane (précurseur de la sérotonine) dans le liquide cébrospinal en phase de satiété ou à la fin d'un épisode boulimique (408–410). L'efficacité de la fluoxétine est dose-dépendante : A 20mg/jour, elle n'agit que sur le *craving*. A 60mg/jour, elle a également réduit la fréquence des épisodes de *binge-eating* ( $p < 0.001$ ) et des vomissements ( $p < 0.001$ ). Un poids élevé à l'introduction serait un facteur prédictif d'une réponse thérapeutique favorable ( $p < 0.001$ ).

L'efficacité du neurofeedback infra-rouge sur le *craving* serait sous tendue par un rééquilibrage de l'activité infra-rouge et une augmentant le contrôle inhibiteur (activité IR beta descendante) dans le cortex cingulaire postérieur (CCP) (368). Le CCP a une fonction proche de l'insula, intégrant les besoins internes et orientant les comportements de l'individu dans son environnement afin d'y répondre (411). Son fonctionnement serait déséquilibré chez les sujets obèses souffrant d'une « addiction alimentaire » telle que mesurée par la Yale Food Addiction Scale (YFAS) 2.0 (412).

Mais il n'y aurait de corrélation directe entre les modifications électrophysiologiques et le *craving* mesuré.

La stimulation cérébrale non invasive augmenterait le contrôle inhibiteur en agissant sur le cortex défaillant (365,413). Kekic et al, décrivent une efficacité sur le *craving* inversement corrélée à l'impulsivité du sujet (366). Sur les quatre essais sur la stimulation cérébrale non invasive, une seule étude a rapporté une réduction de la prise alimentaire à 24h suite à une session de rTMS ( $p=0.045$ ) (367). Le suivi dans ces études ne dépassait pas 48h, il pourrait être intéressant d'effectuer des suivis plus longs pour détecter des modifications comportementales éventuelles.

## ***Généralités sur le craving***

Les trois types de *craving* peuvent être ciblés par les thérapeutiques : agir sur le *craving* de récompense liée à l'usage va permettre de limiter son intensité (alcool, tabac et amphétamines) ; agir sur le *craving* de soulagement va limiter la poursuite de l'usage pour lutter contre l'état dysphorique du sevrage (amphétamines, héroïne, tabac) et agir sur le *craving* compulsif et induit par des *cues* va permettre de prolonger l'abstinence.

En raison de fondements neurobiologiques communs, il n'est pas absurde de retrouver l'usage de stratégies thérapeutiques similaires dans des addictions pourtant différentes : topiramate, naltrexone, N-acetyl-cystéine, les bêtabloquants, ocytocine, la stimulation cérébrale non invasive, les TCC.... Cependant, les résultats ne sont pas toujours univoques, impliquant l'existence de spécificités inter-addictions. Comme décrit dans la première partie de ce travail « Généralités – Craving », le *craving* diffère par son intensité et sa fréquence selon l'addiction (28,39). En neuro-imagerie fonctionnelle (Partie Neuro-imagerie du *craving*), certaines variations ont été mise en évidence, ce qui pourrait être une piste explicative.

Le principe de la substitution est employé dans les troubles de l'usage du tabac (nicotine et varénicline), du cannabis (THC), des amphétamines (dextro-amphétamines, méthylphénidate) et des opiacés (méthadone, buprénorphine, DAM). Si la dépendance persiste, se manifestant par le sevrage en fin de dose et de possibles *cravings*, la couverture stable sur le nyctémère par le principe actif permet l'éviter le stress causé par les fluctuations homéostatiques et a in fine, les répercussions comportementales et médicosociales.

Il pourrait être intéressant de s'intéresser à l'effet prolongé de la substitution sur les troubles cognitifs liés aux TU, puisqu'elle va maintenir l'allostasie hédonique et que l'hypodopaminergie relative induite par le TU est en partie à l'origine des perturbations des fonctions exécutives (partie 2.1. de ce travail) (21).

A partir de cette idée, découle le développement de **traitements à libération prolongée sur un ou plusieurs mois** type implant (342,343) ou injection retard (398) (buprénorphine, naltrexone).

La **stimulation cérébrale non invasive** semble bénéficier d'un intérêt croissant ces dernières années. Notre étude a inclus 10 articles sur la rTMS (144,245,300,338,339,358,367,414–416) et 6 articles sur la tDCS (297,327,359,365,366,417) retrouvant une efficacité sur le *craving*. Plusieurs addictions ont été explorées : alcool (297,300,416,417), au tabac (245,414,415), aux amphétamines (338,339), à la cocaïne (327), aux opiacés (358,359) et aux TCA (144,365–367). La zone cérébrale ciblée est quasi-systématiquement le CPFDL, siège du contrôle cognitif. Ces stratégies thérapeutiques présentent peu d'effets secondaires et une efficacité souvent précoce. Cependant, ces études bénéficient d'un suivi généralement limité (maximum 5 jours), seul le *craving* induit par des *cues* mesuré en conditions expérimentales et l'effet anti-*craving* ne semble pas durable. La nécessité de séances quotidiennes rend difficile la généralisation clinique en raison de la disponibilité limitée de ces technologies. Trois études sortent cependant du lot, ayant réalisé des suivis écologiques prolongés (cocaïne et alcool) (298,300,327) montrant un bénéfice avec des séances hebdomadaires ou effet prolongé après 10 séances d'induction.

La réduction du *craving* a été associée à une amélioration de la qualité de vie (327), des fonctions exécutives (298,339) et des symptômes anxieux ou dépressifs (298,327). Dans les études à venir, il pourrait être intéressant de réaliser des suivis plus longs en conditions écologiques, pour mieux évaluer l'effet sur l'usage.

Dans notre étude, nous retrouvons fréquemment *une discordance entre l'efficacité d'une thérapeutique sur le craving et la réduction de l'usage*. Comme l'a décrit Claude Olievenstein, l'addiction est un phénomène complexe résultant de l'interaction entre un produit et une personne dans un environnement particulier (Figure 16). Le *craving* ne représente qu'une petite partie de la composante de dépendance liée au produit (394). Ainsi, nous avons pu parcourir par les articles étudiés pour cette étude, des stratégies thérapeutiques efficaces diverses ciblant l'une de ces trois composantes.

**Les avancées actuelles de la science ont mené à l'élaboration de stratégies thérapeutiques de plus en plus individualisées ciblant les processus neurobiologiques et cognitifs qui sous-tendent le *craving* et, plus largement, le processus addictif.** Les études se multiplient sur l'influence de variants génétiques (pour l'alcool notamment) (118,286,418) et hormonaux sur la réponse thérapeutique, laissant à imaginer le développement de thérapies de plus en plus individualisées dans les années à venir. **Être une femme souffrant d'addiction expose, plus qu'un homme, à faire l'expérience de *cravings* (41–45).** Dans le cadre du trouble de l'usage de la cocaïne, une étude retrouve une variation de l'efficacité de la guanfacine selon le sexe de l'usager: réduction du *craving*, de l'anxiété et des émotions négatives uniquement chez les femmes (316) .

De même, Lundhal et al (305) ont retrouvé une corrélation significative de l'efficacité du THC oral sur la composante obsessionnelle du *craving* et l'anxiété uniquement chez les usagères de cannabis.

Berlin et al (229) dans une étude sur l'effet anti-craving du glucose dans le TU du tabac, retrouvent un effet comparable dans les 2 sexes mais une majoration supérieure des taux plasmatiques de sérotonine chez les femmes suite à l'administration de la solution glucosée. Tendance qui peut être difficile d'étudier, en raison de la présence très minoritaire des femmes dans les échantillons expérimentaux. Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la progestérone sur le *craving* (177,241,314,315). Cette hormone pourrait être protectrice, et ce, dans les deux sexes (314,315). Uniquement chez les femmes, Fox et al (314) relèvent une réduction des émotions négatives et de l'anxiété induite par les *cues* stressantes par un traitement par progestérone. Ces différences liées au genre pourraient être indirectement sous tendues par l'influence des hormones sexuelles sur les processus cognitifs et émotionnels (419).

**Le stress et l'anxiété peuvent induire des *cravings*** (49–55). Dans les essais inclus dans notre étude, nous retrouvons de nombreuses stratégies thérapeutiques agissant directement ou indirectement sur les voies physiologiques du stress et les affects négatifs : thérapeutiques agissant sur les catécholamines, psychothérapie pleine conscience, stimulation cérébrale non invasive, omega 3, traitement anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs ... De même l'usage de l'ocytocine trouve sa place dans le lien fréquent entre trouble de l'attachement insécuré et addictions (420). Des études se sont intéressées aux hormones physiologiques du stress durant l'expérience d'un *craving* afin d'en dégager des applications thérapeutiques (230,249,328,351–353,397).

Des études montrent paradoxalement que des taux élevés de cortisol et - par rétrocontrôle négatif - bas en ATCH sont associés à une réduction du *craving*. Il a été montré que la naltrexone augmenterait les taux d'ACTH et de cortisol sanguin, témoignant ainsi des liens étroits entre les systèmes opioïdes et corticotropes (421). **Les vertus thérapeutiques du cortisol pourraient être sous-tendues par l'effet des glucocorticoïdes sur les processus mnésiques, et notamment d'inhibition de la récupération des souvenirs** (353,422,423). Le *craving* répondant en partie à un conditionnement, comme il a été détaillé dans la deuxième partie de ce travail. A contrario, le cortisol ne semble pas être l'unique voie thérapeutique : l'effet anti-*craving* de sessions de rTMS dans le TU de l'alcool a été associé à une baisse du cortisol plasmatique (300). On voit bien par ces résultats contradictoires, toute la complexité du concept de *craving*.

## ***Biais et limites du travail***

Ce travail présente de nombreuses limites. Nos critères d'inclusion pour commencer sont critiquables : la sélection uniquement d'essais randomisés a conduit à exclure les méta-analyses, les analyses de décisions basées sur des études bien menées, les essais non randomisés bien menés qui seraient pourtant des travaux de fort niveau de preuve scientifique. La comparaison uniquement contre placebo, nous a amené à exclure les études comparatives avec le traitement de référence et de nombreuses stratégies non médicamenteuses.

Par ailleurs, la sélection uniquement de stratégies efficaces peut amener à retenir une stratégie qui a été invalidée par d'autres études, plus nombreuses et de plus grande puissance. Un prochain travail type « *scoping review* » pourrait être de plus grande pertinence clinique et scientifique.

Nous n'avons retrouvé aucun article sur le biofeedback de variabilité de la fréquence cardiaque, le disulfiram, la cigarette électronique et peu traitant du nalméfène et de la NAC, ce qui amène à questionner la pertinence de nos résultats.

Les protocoles expérimentaux des essais inclus peuvent également présenter certaines limites pour observer les résultats au long cours : La durée parfois réduite du suivi qui ne permettrait de constater que les effets à court terme d'une thérapeutique (exemple : TCC et dissonance cognitive) (374). De plus, les conditions expérimentales qui ne représentent pas les conditions de vie réelle des usagers : les protocoles d'expositions utilisent souvent des *cues* proximales standards (60) moins associées au *craving* que les *cues* proximales personnelles et distales (62,63).



D'autre part, nous avons réalisés nos recherches sur un seul moteur de recherche, américain. Comme nous avons pu l'observer pour l'usage des TSO, une « l'influence culturelle » sur les cadres de prescriptions existe. Les articles inclus, principalement réalisés en population caucasienne ne permettent pas une généralisation des résultats à tous les cadres culturels et ethniques. Nous pensons notamment à la population asiatique dont la culture peut imprégner certaines addictions (383) et présenter certaines spécificités génétiques par rapport à une population caucasienne (117,424).

Nous avons, pour de raisons techniques, restreint notre sélection aux articles rédigés en anglais et un français. De ce fait, des articles russes, espagnols, portugais, allemands et chinois ont été exclus. A noter qu'aucun article écrit en français n'est apparu dans notre recherche.

Le pattern de mots clefs aurait pu inclure le terme « *desire* », retrouvé dans certains articles.

Pour augmenter la sensibilité de notre recherche, nous avons inclus les articles dans lesquels le *craving* était un critère de jugement aussi bien primaire que secondaire.

## CATHECOLAMINES:

### Adrénaline et noradrénaline

- Clonidine, loféxidine
- Alpha-bloquant: prazosine
- Beta-bloquants
- Guanfacine
- Antidépresseurs

### Dopamine

- Amphétamines
- **Bupropion**
- Bromocriptine
- L-THP
- Insuline intra-nasale
- Neurofeedback IR
- Antipsychotiques
- Ondansétron
- **rTMS**
- ALC

## ACETYLCHOLINE:

- Bipéridène
- Galantamine
- Rivastigmine
- **Substitution nicotinique**
- **Varéicline**

## SEROTONINE:

- Antidépresseurs
- Buspirone
- Déplétion en tryptophane, glucose
- Fenfluramine
- Ocytocine
- m-CPP
- Acupuncture

## CRAVING

## GABA:

- Acamprosate
- **Baclofène**
- **TSO**
- Progestérone
- **Topiramate**
- **tDCS - rTMS**
- Tiagabine
- **THC**
- Flumazénil, alprazolam

## OPIOÏDES:

Endorphines, enképhalines et dynorphine

- Nalméféne
- Naloxone
- Saminorphan
- **Naltrexone**

## GLUTAMATE:

- Action sur le Rc NMDA: DCS, ALC
- NAC
- **Topiramate**, zonisamide

## AUTRES:

- Omega 3
- Gabapentine
- Homéopathie
- TTX
- Cortisol, mifépristone, perxacerfont
- lbuliblast, rapamycine, minocycline
- TENS
- Action locale: acide citrique
- **Mindfulness et TCC**
- Management de contingences
- Activité physique
- Traitement d'expositions aux cues
- Modification des biais cognitifs

Figure 19 : Synthèse des stratégies thérapeutiques efficaces sur le *craving* selon leur mode d'action neurobiologique principal. En gras, sont indiqués les stratégies thérapeutiques les plus validés selon notre étude. Une même thérapeutique agit généralement par différents modes. Les systèmes de neurotransmission sont interdépendants entre eux, les boucles de régulation n'ont pas été indiquées sur le schéma afin de ne pas surcharger le schéma.

## 6. CONCLUSION

Le *craving* est un symptôme subjectif révélateur de la perte de contrôle dans le processus addictif. Son caractère désagréable et son lien étroit avec la rechute, en font une cible thérapeutique de choix. Entité polymorphe variant selon divers paramètres de l'usage et de l'usager, le *craving* implique tous les systèmes de neurotransmission cérébrale et s'étend au-delà du système de récompense, aux centres émotionnels et mnésiques.

Par notre étude, nous avons souhaité dresser une synthèse des thérapeutiques efficaces dans la gestion du *craving*. Nos résultats montrent des stratégies médicamenteuses d'une extrême variété, à l'image de la complexité du processus addictif dont la compréhension n'est encore que partielle. Les stratégies thérapeutiques non médicamenteuses quant à elles, sous leur diversité apparente, ont généralement des cibles communes : les processus cognitifs et les émotions.

Le sexe de l'usager ainsi que la génétique semblent influencer la clinique et la réponse thérapeutique. De plus, un lien encore imparfaitement compris semble exister entre *craving* et stress.

A part pour le tabac et l'alcool pour lesquels les tendances sont franches, notre travail, n'est pas parvenu à fournir le guide thérapeutique que nous espérions. Il offre cependant un éclairage critique sur les pistes thérapeutiques actuelles et ce, sur un large panel de TU, ce qui n'avait pas encore été réalisé.

## 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. Traité d'addictologie. 2e édition. Lavoisier Médecine; 2016.
2. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V). 5th ed. 2013.
3. Guerra-Dice E. Psychoactive Substances in Prehistoric Times: Examining the Archaeological Evidence. *Journal of Archaeological Method and Theory*. janv 2015;
4. Dugarin J, Nominé P. Toxicomanie : historique et classifications. *histoire economie et société*. 1988;549-86.
5. Lenoir M, Noble F. Qu'apporte la neurobiologie aux addictions? *Presse Med*. déc 2016;45:1096-101.
6. Siegel R. Intoxication: life in the pursuit of artificial paradise. Dutton. 1989.
7. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de psychiatrie. 6e édition. Masson; 2010.
8. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie. Référentiel de Psychiatrie et d'Addictologie. 2e édition révisée. Presses universitaires Français Rabelais; 2016. (L'officiel ECNI).
9. Lapierre P. Le sentiment de familiarité dans les addictions: une revue systématique de la littérature. *Lille 2*; 2016.
10. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. 2015. (Lavoisier Medecine Sciences).
11. Mathon D, Kamal A, Smidt M, Ramakers G. Modulation of cellular activity and synaptic transmission in the ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol*. 2003;480:97-115.
12. Luijten M, Schellekens A, Kühn S. Disruption of Reward Processing in Addiction: An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA psychiatry*. 2017;74(4):387-98.
13. Stahl S. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. 2010. (Lavoisier Medecine Sciences).
14. Koob G. Neuroadaptive mechanisms of addiction : studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;(13):442-53.
15. Sinha R, Li C. Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug and Alcohol Rev*.

2007;26(1):25-31.

16. Daniel ML, Cocker PJ, Lacoste J, Mar AC, Houeto JL, Belin-Rauscent A, et al. The anterior insula bidirectionally modulates cost-benefit decision-making on a rodent gambling task. *European Journal of Neuroscience*. 2017;46(10):2620-8.
17. Ibrahim C, Rubin-Kahana DS, Pushparaj A, Musiol M, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. The Insula: A Brain Stimulation Target for the Treatment of Addiction. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cité 6 mai 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00720/full>
18. Koob G, Le Moal M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997;(278):52-8.
19. Koob G, Le Moal. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol*. 2001;(24):97-129.
20. Koob G, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nat Neurosci*. 2005;(8):1442-4.
21. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. Chapitre 4: Théories neurobiologiques de l'addiction. In: *Traité d'addictologie*. Lavoisier Medecine France. 2016. p. 56-71.
22. Luscher C, Ungless M. The mechanistic clasification of addictive drugs. *ploS med*. 2006;
23. Balland B, Lüscher C. L'addiction : lorsque l'emballlement des mécanismes d'apprentissage conduit à la perte du libre arbitre. *Psychiatr Sci Hum Neurosciences*. 2009;(7):35-42.
24. Wood S-E, Wood E-G, Boyd D, Hetu F, Cormier N. *L'univers de la psychologie*. Pearson. 2009. 350 pages.
25. Cialdini R, Kallgreen C, Reno R. A focus theory of normative conduct: a theoretical refinement and reevaluation of the role of norms in human behavior. *ADVANCES IN EXPERIMENTAL SOCIAL PSYCHOLOGY*. 1991;24.
26. Ouellette J, Wood W. Habit and Intention in Everyday Life: The Multiple Processes by Which Past Behavior Predicts Future Behavior. *Psychol Bull*. 1998;124(1):54-74.
27. Rimal R, Real K. How Behaviors are Influenced by Perceived Norms: A Test of the Theory of Normative Social Behavior. *Communication research*. juin 2005;32(3):389-414.
28. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2015;148:1-20.
29. Fatseas M, Serre F, Alexandre J-M, Debrabant R, Auriacombe M, Swendsen

- J. Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction*. juin 2015;110(6):1035-42.
30. Limbrick-Oldfield E, Mick I, Cocks R. Neural substrates of cue reactivity and craving in gambling disorder. *Transl psych*. 2017;7(1).
  31. Meule A, Richard A, Platte P. Food cravings prospectively predict decreases in perceived self-regulatory success in dieting. *Eating Behaviors*. 2016;(24):34-8.
  32. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. 1994.
  33. Tiffany S, Wray J. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;(1248):1-17.
  34. Auriacombe M, Fatséas M, Daulouède J-P, Tignol J. Le craving et nouvelle clinique de l'addiction: une perspective simplifiée et opérationnelle. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. oct 2018;176(8):746-9.
  35. Baker T, Sherman J. The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. *Nebr Symp Motiv*. 1987;(34):257-323.
  36. Daughton D, Fortmann S, Glover E, Hatsukami D, Heatley S, Lichtensetein E, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med*. 1999;(28):113-8.
  37. Hughes J. Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60:689-97.
  38. Mathew R, Claghom J, Largen J. Craving for alcohol in sober alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1979;(136):603-6.
  39. Hasin D, Fenton M, Beseler C, Park J, Wall M. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroine disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend*. 2012;(122):28-37.
  40. Rees V, Heather N. Individual differences and cue-reactivity. In : Drummond DC, Tiffany ST, Glautier SP, Remington B. *Addictive behaviour: cue exposure theory and practice*. 1995;99-118.
  41. Saladin M, Gray K, Carpenter M, Larowe S, Desantis S, Upadhyana H. Gender Differences in Craving and Cue Reactivity to Smoking and Negative Affect/Stress Cues. *Am J Addict*. 2012;(21):210-20.
  42. Yu J, Zhang S, Epstein D. Gender and stimulus difference in cue-induced responses in abstinent heroin users. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;(86):485\_492.
  43. Robbins S, Ehrman R, Childress A, O'Brien C. Comparing levels of cocaine cue

- reactivity in male and female outpatients. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;(53):223-30.
44. Niaura R, Shadel W, Abrams D, Monti P, Rohsenow D, Sirota A. Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: effect of gender and cue type. *Addictive Behaviors*. 1998;23:241-50.
  45. Back S, Payne R, Wahlquist A, Carter R, Stroud Z, Haynes L, et al. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011;(37):313-23.
  46. Papachristou H, Nederkoorn C, Havermans R, Van der horst M, Jansen A. Can't stop the craving : the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology*. 2012;(219):511-8.
  47. Franken I. Behavioral approach system (BAS) sensitivity predicts alcohol craving. *Personality and individual differences*. 2002;(32):349-55.
  48. Zilberman M, Tavares H, El guebaly N. Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substancerelated disorders. *BMC Psychiatry*. 2003;(3):1.
  49. Zilberman M, Tavares H, Hodgins D, El guebaly N. The impact of gender, depression, and personality on craving. *J Addict Dis*. 2007;(26):79-84.
  50. Buckner J, Crosby R, Silgado J, Wonderlich S, Schmidt N. Immediate antecedents of marijuana use: an analysis from ecological momentary assessment. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2012;(43):647-55.
  51. Fox H, Bergquist K, Hong K, Sinha R. Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;(31):395-403.
  52. Grusser S, Morsen C, Wolfling K, Flor H. The relationship of stress, coping, effect expectancies and craving. *Eur Addict Res*. 2007;(13):31-8.
  53. Hyman S, Fox H, Hong K, Doebrick C, Sinha R. Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;(15):134-43.
  54. Dunbar M, Scharf D, Kirchner T, Schiffman S. Do smokers crave cigarettes in some smoking situations more than others ? Situational correlates of craving when smoking. *Nicotine Tob Res*. 2010;(12):226-43.
  55. Mason B, Light J, Escher T, Drobos D. Effect of positive and negative affective stimuli and beverage cues on measures of craving in non treatment-seeking alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;(200):141-500.
  56. Saladin M, Santa ana E, Larowe S. Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving reported by methamphetamine-dependent individuals ? *Am J Addict*. (21):130-5.

57. Gwaltney C, Schiffman S, Sayette M. Situational correlates of abstinence self-efficacy. *J Abnorm Psychol.* 2005;(114):649-60.
58. Marlatt G. Relapse prevention : theoretical rationale and overview of the model. In : Marlatt GA, Gordon JR. *Relapse prevention.* New-York; 1985. (Guildford Press).
59. Niaura R, Shadel W, Abrams D. Response to social stress, urge to smoke, and smoking cessation. *Addictive Behaviors.* 2002;27:241-50.
60. Carter B, Tiffany S. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction.* 1999;(94):15-26.
61. Epstein D, Marrone G, Heishman S, Schmittner J, Preston K. Tobacco, cocaine, and heroin: craving and use during daily life. *Addictive Behaviors.* 2010;(35):318-24.
62. Cho S, Ku J, Park J. Development and verification of an alcohol craving-induction tool using virtual reality: craving characteristics in social pressure situation. *Cyberpsychol Behavior.* 2008;(11):302-9.
63. Droungas A, Ehrman R, Childress A, O'Brien C. Effect of smoking cues and cigarette availability on craving and smoking behavior. *Addictive Behaviors.* 1995;(20):657-73.
64. Kozlowski L, Wilkinson D, Skinner W, Kent C, Franklin T, Pope M. Comparing tobacco cigarette dependence with other drug dependencies. Greater or equal 'difficulty quitting' and 'urges to use,' but less 'pleasure' from cigarettes. *JAMA psychiatry.* 1989;(261):898-900.
65. Donny E, Griffin K, Shiffman S, Sayette M. The relationship between cigarette use, nicotine dependence, and craving in laboratory volunteers. *Nicotine Tob Res.* 2008;9:34-42.
66. Drummond D, Phillips T. Alcohol urges in alcohol dependent drinkers: further validation of the alcohol urge questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction.* 2002;(97):1465-72.
67. Kaplan R, Conner N, Baker L, Gillespie R, Meyer R, Pomerleau O. Reactivity to alcohol-related cues: physiological and subjective responses in alcoholics and nonproblem drinkers. *J Stud Alcohol.* 1985;(46):267-72.
68. Wiseman EJ, McMillan DE. Relationship of cessation of cocaine use to cigarette smoking in cocaine-dependent outpatients. *Am J Drug Alcohol Abuse.* nov 1998;24(4):617-25.
69. Businelle M, Lam C, Kendzor D. Alcohol consumption and urges to smoke among women during a smoking cessation attempt. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2013;(21):29-37.
70. Piasecki T, Jahng S, Wood P. The subjective effects of alcohol-tobacco co-use :



- An ecological momentary assessment investigation. *J Abnorm Psychol.* 2011;(120):557-71.
71. Burton S, Tiffany S. The effect of alcohol consumption on craving to smoke. *Addiction.* 1997;(92):327-40.
  72. King A, Epstein A. Alcohol dose-dependent increases in smoking urge in light smokers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;(29):547-52.
  73. Sayette M, Martin C, Wertz J, Perott M, Peters A. The effects of alcohol on cigarette craving in heavy smokers and tobacco chippers. *Psychol Addict Behav.* 2005;(19):263-70.
  74. Epstein D, Willner-Reid J, Vahabzadeh M, Mezghanni M, Lin J, Preston K. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;(66):88-94.
  75. Cooney N, Litt M, Cooney J, Pilkey D, Steinberg H, Oncken C. Alcohol and tobacco cessation in alcohol-dependent smokers : analysis of real-time reports. *Psychol Addict Behav.* 2007;(21):277-86.
  76. Kouri E, McCarthy E, Faust A, Lukas S. Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug Alcohol Depend.* 2004;(75):55-65.
  77. De wit H. Priming effects with drugs and other reinforcers. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1996;(4):5-10.
  78. Jaffe J, Cascella N, Kumor K, Sherer M. Cocaine-induced cocaine craving. *Berl.* Vol. 97. 1989.
  79. Ludwig A, Wikler A. "Craving" and relapse to drink. *QJ Stud Alcohol.* 1974;(35):108-30.
  80. Shaham Y, Shalev U, Lu L, De wit H, Stewart J. The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology.* 2003;(168):3-20.
  81. Brody A, Olmstead R, London E. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry.* 2004;(161):1211-8.
  82. Marlatt G, Gordon J. Determinants of relapse : Implications for the maintenance of behavior change. In : Davidson PO, Davidson SM. *Behavioral medicine : changing health lifestyles.* Brunner/Mazel. New-York; 1980.
  83. De wit H. Laboratory-based assessment of alcohol craving in social drinkers. *Addiction.* 2000;(95 (suppl 2)):165-9.
  84. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology.* 2005;(51):59-66.

85. Skinner M, Aubin H. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(4):606-23.
86. Wikler A. Récent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry.* 1948 ; 105 (5) : 329-38.
87. Drummond D, Cooper T, Glautier S. Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *Review. Br J Addict.* 1990;85(6):725-43.
88. Solomon R, Corbit J. An opponent-process theory of motivation I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev.* 1974;(81):119-45.
89. Stewart J, De Wit H, Eikelboom R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev.* 1984;91(2):251-68.
90. Carter B, Tiffany S. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction.* 1999;(94):327-40.
91. Brousse G, De Chazeron I. Le craving: des clés pour comprendre. *Alcoologie et addiction.* 2014;36(2):105-15.
92. Kozlowski L, Wilkinson D. Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. *Br J Addict.* 1987;82(1):31-45.
93. Cooney N, Baker L, Pomerleau O, Joseph B. Salivation to drinking cues in alcohol abusers: toward the validation of a physiological measure of craving. *Addict Behav.* 1984 ; 9 (1) : 91-4. *Addictive Behaviors.* 1984;9(1):91-4.
94. Tiffany S. Cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev.* 1990;97(2):147-68.
95. Schachter S, Singer J. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev.* 1962;(69):379-99.
96. Wright F, Beck A, Newman C, Liese B. Cognitive therapy of substance abuse: theoretical rationale. *NIDA Res Monogr.* 1993;137:123-46.
97. Baker T, Morse E, Sherman J. The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. in: Lincoln ; 1987. p. 257-323). In: Rivers PC, Ed *The Nebraska symposium on motivation: alcohol use and abuse.* 1987. p. 257-323. (The University of Nebraska Press).
98. Niaura R, Rohsenow D, Binkoff J, Monti P, Pedraza M, Abrams D. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *Am J Orthopsychiatry.* 1988;97(2):133-52.
99. Niaura R. Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. *Addiction.* 2000;(95 (supplémentant 2)):5155-63.

100. Robinson T, Berridge K. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*. 2000;95(suppl 2).
101. Heinz A, Beck A, Grusser M, Grace A, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*. 2009;14(1):108-18.
102. Breiner M, Stritzke W, Lang A. Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Res Health*. 1999;23:197-206.
103. Verheul R, Van Der Ben Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1999;(34):197-222.
104. Sayette M. The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Ann Rev Clin Psych*. 2016;(12):407-33.
105. Sinha R. The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;(23):649-54.
106. Nubukpo P. Système opioïde endogène et stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool. *Encéphale*. 2014;(40):457-67.
107. Morissette A, Ouellette-Plamondon C, Justras-Aswad D. Le craving comme symptôme central de la toxicomanie: de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique. *Santé Mentale au Québec*. 2014;32(2):21-37.
108. Trigo J, Martin-Garcia E, Berrendero F. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2010;(108):183-94.
109. Nutt J. The role of opioid system in alcohol dependence. *J Psychopharmacol*. 2014;28(1):8-22.
110. Kissler J, Sirohi S, Reis D. The one - two punch of alcoholism of central amygdala dynorphins/kappa -opioid receptors. *Biol Psychiatry*. 2014;75(10):774-82.
111. Gorelick D, Yu Kyeong K, Bencherif B, Boyd S, Nelson R, Copersino M. Imaging mu-opioid receptors in abstinent cocaine users: time course and relation to cocaine craving. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1573-82.
112. Ciccocioppo R. The rôle of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(2):244-53.
113. Anton R. Pharmacologie approaches to the management of alcoholism. *J Clin Psychiatry*. 2001;(62 (suppl 20)):11-7.
114. Koob G. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Topics Behav Neurosci*. 2013;(13):3-30.
115. Koob G. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*. 2006;101 (suppl 1):23-30.

116. Drummond D, Litten R, Lowman C, Hunt W. Craving research: future directions. *Addiction*. 2000;95 (suppl 2)(5247-5255).
117. Ray LA, Bujarski S, Chin PF, Miotto K. Pharmacogenetics of naltrexone in asian americans: a randomized placebo-controlled laboratory study. *Neuropsychopharmacology*. janv 2012;37(2):445-55.
118. Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2007;64(9):1069-77.
119. Koob G, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;1(35):217-38.
120. Volkow N, Wang G, Telang F. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 2006;(26):6583-8.
121. Lambert G, Karila L, Lowenstein W. Neuro-imagerie et cocaïne: une cartographie de la dépendance? *La presse médicale référence*. 2008;37:679-88.
122. Childress A, Mozley P, McElgin W, Fitzgerald J, Relvich M, O'Brien C. Limbic activating during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1999;(156):1-18.
123. Maas L, Lukas S, Kaufman M, Weiss R, Daniels S, Rogers V, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activating during cue induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1998;(155):124-6.
124. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry*. janv 2001;158(1):86-95.
125. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2001;58(4):334-41.
126. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. sept 1997;19(3):591-611.
127. Anderson C, Maas L, Frederick B, Benjor J, Spencer I, Livni E. Cerebellar vermis involvement in cocaine - related behaviors. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(6):1318-26.
128. Wong D, Kuwabara H, Schretlen D, Bonson K, Zhou Y, Nandi A. Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*.
129. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, et al. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci*. 1999;64(9):775-84.

130. Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffmann RG, et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*. 15 juill 2005;26(4):1097-108.
131. Daghli MRC, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Lingford-Hughes A, et al. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: « more » rather than « different »? *Neuroimage*. déc 2003;20(4):1964-70.
132. Daghli M, Weinstein A, Malizia A, Wilson S, Melichar J, Britten S, et al. Changes in Regional Cerebral Blood Flow Elicited by Craving Memories in Abstinent Opiate-Dependent Subjects. *The American journal of psychiatry*. 1 nov 2001;158:1680-6.
133. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobles DJ, Lorberbaum JP, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2001;58(4):345-52.
134. Filbey FM, Claus E, Audette AR, Niculescu M, Banich MT, Tanabe J, et al. Exposure to the taste of alcohol elicits activation of the mesocorticolimbic neurocircuitry. *Neuropsychopharmacology*. mai 2008;33(6):1391-401.
135. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*. déc 2002;59(12):1162-72.
136. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1642-52.
137. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*. 26 janv 2007;315(5811):531-4.
138. Hayashi T, Ko JH, Strafella AP, Dagher A. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proc Natl Acad Sci USA*. 12 mars 2013;110(11):4422-7.
139. Rose JE, Behm FM, Salley AN, Bates JE, Coleman RE, Hawk TC, et al. Regional brain activity correlates of nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology*. déc 2007;32(12):2441-52.
140. Jarraya B, Brugières P, Tani N, Hodel J, Grandjacques B, Fénelon G, et al. Disruption of cigarette smoking addiction after posterior cingulate damage. *J Neurosurg*. déc 2010;113(6):1219-21.
141. Miller JM, Vorel SR, Tranguch AJ, Kenny ET, Mazzoni P, van Gorp WG, et al. Anhedonia After a Selective Bilateral Lesion of the Globus Pallidus. *AJP*. 1 mai 2006;163(5):786-8.
142. Crockford D, Goodyear B, Edwards J, El-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological Psychiatry*. 2005;(58):787-95.

143. Goudriaan A, De Ruiter M, Van Den Brink W, Oosterlaan J, Veltman D. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addiction Biology*. 2010;(15):491-503.
144. Uher R, Murphy T, Brammer M, Dalgleish T, Phillips M, Ng V. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2004;(161):1238-46.
145. Kenny PJ. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron*. 24 févr 2011;69(4):664-79.
146. Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev*. 2009;29(6):519-34.
147. Sayette M, Shiffman S, Tiffany S, Niaura R, Martin C, Shadel W. The measure of drug craving. *Addiction*. 2000;(95 (supplement 2)):189-210.
148. Nakovics H, Diehl A, Geisalhart H, Mann K. Development and validation of an overall instrument to measure craving across multiple substances: the mannheimer craving scale (MaCS). *Psychiatr Prax*. 2009;36(2):72-8.
149. Serre F, Auriacombe M. Application de la méthode d'évaluation en vie quotidienne (EMA) à l'étude du craving: influence des stimuli conditionnés et relation avec l'usage de substance. [Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique de Bordeaux]; 2012.
150. Brandon T, Vidrine J, Litvin E. Relapse and relapse prevention. *Ann Rev Clin Psych*. 2007;(3):257-84.
151. Marlatt G. A cognitive behavioral model of the relapse process. *NIDA Res Monogr*. 1979;191-200.
152. Garvey A, Bliss R, Hitchcock J, Heinold J, Rosner B. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the normative aging study. *Addictive Behaviors*. 1992;(17):367-77.
153. Kenford S, Fiore M, Jorenby D, Smith S, Wetter D, Baker T. Predicting smoking cessation. Who will quit with and without nicotine patch. *Jama*. 1994;(271):589-94.
154. Ossip-Klein D, Bigelow G, Parker S, Curry S, Hall S, Kirkland S. Classification and assessment of smoking behavior. *Health Psychol*. 1986;(5 suppl):3-11.
155. Brandon T, Tiffany S, Obremski K, Baker T. Postcessation cigarette use: the process of relapse. *Addictive Behaviors*. 1990;(15):105-14.
156. Shiffman S, Paty J, Gnys M, Kassel J, Hickcox M. First lapses to smoking: within-subjects analysis of real-time reports. *J Consult Clin Psychol*. 1996;(64):366-79.
157. Marlatt G, Gordon J. Relapse prevention: maintenance strategies for addictive behaviors. New York. Guilford; 1985.

158. Curry S, Marlatt G, Gordon J. Abstinence violation effect: validation of an attributional construct with smoking cessation. *J Consult Clin Psychol.* 1987;(55):145-9.
159. Witkewitz K, Marlatt G. Relapse prevention for alcohol and drugs problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol.* 2004;(59):224-35.
160. Cummings K, Jaen C, Giovino G. Circumstances surrounding relapse in a group of recent exsmokers. *Prev Med.* 1985;(14):195-202.
161. Norregaard J, Tonnesen P, Petersen L. Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Prev Med.* 1993;(22):261-71.
162. Heather N, Stallard A, Tebbutt J. Importance of substance cues in relapse among heroin users: comparison of two methods of investigation. *Addictive Behaviors.* 1991;(16):41-9.
163. Shiffman S, Hickcox M, Gnys M, Kassel J, Ruchards T. Progression from smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation affects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol.* 1996;(64):993-1002.
164. Robinson T, Berridge K. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993;(18):247-91.
165. Wise R. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol.* 1988;(97):118-32.
166. Gazel C, Fatséas M, Auriacombe M. Quels changements pour les addictions dans le DSM-5? *La lettre du psychiatre.* avr 2014;X(2):50-3.
167. Auriacombe M, Dubernet J, Sarram S, Gelot B, Fatseas M, Daulouède J. Le craving: une nouvelle clinique diagnostique et thérapeutique pour l'addiction. Implications pour le trouble de l'usage des opioïdes. *Le courrier des addictions.*
168. Everitt B. Craving cocaine cues: cognitive neuroscience meets drug addiction research. *Trends CognSd.* 1997;1(1):1-2.
169. May J, Andrade J, Panabokke N, Kavanagh D. Images of desire: cognitive models of craving. *Memory.* 2004;12(4):447-61.
170. Fotros A, Casey K, Larcher K. Cocaine induced dopamine release in amygdala and hippocampus: a high resolution PET (18)F fallypride study in cocaine dependent participants. *Neuropsychopharmacol.* 2013;(38):1780-8.
171. Lambert G, Karila L, Lowenstein W. Neuroimaging and cocaine: mapping dependence? *Presse Med.* 2008;(37):679-88.
172. Volkow N, Wang G, Telang F. Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues.

- NeuroImage. 2008;(39):1266-73.
173. Witkewitz K, Bowen S, Douglas H, Hsu S. Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. *Addictive behaviors*. 2013;38(2):1563-71.
  174. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. oct 2009;62(10).
  175. Ebbert JO, Severson HH, Croghan IT, Danaher BG, Schroeder DR. A randomized clinical trial of nicotine lozenge for smokeless tobacco use. *Nicotine Tob Res*. déc 2009;11(12):1415-23.
  176. Hatsukami DK, Grillo M, Boyle R, Allen S, Jensen J, Bliss R, et al. Treatment of spit tobacco users with transdermal nicotine system and mint snuff. *J Consult Clin Psychol*. avr 2000;68(2):241-9.
  177. Allen SS, Hatsukami D, Christianson D, Brown S. Effects of transdermal nicotine on craving, withdrawal and premenstrual symptomatology in short-term smoking abstinence during different phases of the menstrual cycle. *Nicotine Tob Res*. août 2000;2(3):231-41.
  178. Allen SS, Hatsukami DK, Bade T, Center B. Transdermal nicotine use in postmenopausal women: does the treatment efficacy differ in women using and not using hormone replacement therapy? *Nicotine Tob Res*. oct 2004;6(5):777-88.
  179. Jorenby DE, Hatsukami DK, Smith SS, Fiore MC, Allen S, Jensen J, et al. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 1996;128(2):130-8.
  180. Morissette SB, Gulliver SB, Kamholz BW, Spiegel DA, Tiffany ST, Barlow DH. Transdermal nicotine during cue reactivity in adult smokers with and without anxiety disorders. *Psychol Addict Behav*. sept 2012;26(3):507-18.
  181. Rose JE, Behm FM, Westman EC. Acute effects of nicotine and mecamylamine on tobacco withdrawal symptoms, cigarette reward and ad lib smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. févr 2001;68(2):187-97.
  182. Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ*. 15 mai 1993;306(6888):1308-12.
  183. Shiffman S, Khayrallah M, Nowak R. Efficacy of the nicotine patch for relief of craving and withdrawal 7-10 weeks after cessation. *Nicotine Tob Res*. nov 2000;2(4):371-8.
  184. Shiffman S, Ferguson SG, Gwaltney CJ, Balabanis MH, Shadel WG. Reduction of abstinence-induced withdrawal and craving using high-dose nicotine replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 2006;184(3-4):637-44.



185. Teneggi V, Tiffany ST, Squassante L, Milleri S, Ziviani L, Bye A. Smokers deprived of cigarettes for 72 h: effect of nicotine patches on craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2002;164(2):177-87.
186. Tiffany ST, Cox LS, Elash CA. Effects of transdermal nicotine patches on abstinence-induced and cue-elicited craving in cigarette smokers. *J Consult Clin Psychol*. avr 2000;68(2):233-40.
187. Wallström M, Nilsson F, Hirsch JM. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction*. août 2000;95(8):1161-71.
188. Molander L, Lunell E, Fagerström KO. Reduction of tobacco withdrawal symptoms with a sublingual nicotine tablet: a placebo controlled study. *Nicotine Tob Res*. mai 2000;2(2):187-91.
189. Atzori G, Lemmonds CA, Kotler ML, Durcan MJ, Boyle J. Efficacy of a nicotine (4 mg)-containing lozenge on the cognitive impairment of nicotine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2008;28(6):667-74.
190. Hatsukami D, McBride C, Pirie P, Hellerstedt W, Lando H. Effects of nicotine gum on prevalence and severity of withdrawal in female cigarette smokers. *J Subst Abuse*. 1991;3(4):427-40.
191. Hjalmarson AI. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JAMA*. 23 nov 1984;252(20):2835-8.
192. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJA, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 10 juin 2002;162(11):1267-76.
193. Shiffman S. Effect of nicotine lozenges on affective smoking withdrawal symptoms: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. août 2008;30(8):1461-75.
194. Thornley S, McRobbie H, Lin R-B, Bullen C, Hajek P, Laugesen M, et al. A single-blind, randomized, crossover trial of the effects of a nicotine pouch on the relief of tobacco withdrawal symptoms and user satisfaction. *Nicotine Tob Res*. juin 2009;11(6):715-21.
195. Barrett SP, Wagner E. A comparison between quick-release nicotine lozenges and Swedish-style snus for the acute management of craving. *Tob Control*. sept 2011;20(5):386.
196. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. sept 1996;91(9):1293-306.
197. McGrath DS, Dorbeck A, Barrett SP. The influence of acutely administered nicotine on cue-induced craving for gambling in at-risk video lottery terminal

- gamblers who smoke. *Behav Pharmacol.* avr 2013;24(2):124-32.
198. Lunell E, Molander L, Leischow SJ, Fagerström KO. Effect of nicotine vapour inhalation on the relief of tobacco withdrawal symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(3-4):235-40.
199. Udo T, Harrison ELR, Shi J, Tetrault J, McKee SA. A preliminary study on the effect of combined nicotine replacement therapy on alcohol responses and alcohol self-administration. *Am J Addict.* déc 2013;22(6):590-7.
200. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M, et al. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet.* 8 août 1992;340(8815):324-9.
201. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Croghan GA, Gomez-Dahl LC, Wolter TD, et al. Temporal effects of nicotine nasal spray and gum on nicotine withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl).* nov 1998;140(1):98-104.
202. Donny EC, Denlinger RL, Tidey JW, Koopmeiners JS, Benowitz NL, Vandrey RG, et al. Randomized Trial of Reduced-Nicotine Standards for Cigarettes. *N Engl J Med.* oct 2015;373(14):1340-9.
203. Hajek P, Jarvis MJ, Belcher M, Sutherland G, Feyerabend C. Effect of smoke-free cigarettes on 24 h cigarette withdrawal: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;97(1):99-102.
204. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry.* mai 2013;70(5):522-33.
205. Brandon TH, Drobles DJ, Unrod M, Heckman BW, Oliver JA, Roetzheim RC, et al. Varenicline effects on craving, cue reactivity, and smoking reward. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2011;218(2):391-403.
206. Ebbert JO, Croghan IT, Severson HH, Schroeder DR, Hays JT. A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States. *Nicotine Tob Res.* sept 2011;13(9):820-6.
207. Foulds J, Russ C, Yu C-R, Zou KH, Galaznik A, Franzon M, et al. Effect of varenicline on individual nicotine withdrawal symptoms: a combined analysis of eight randomized, placebo-controlled trials. *Nicotine Tob Res.* nov 2013;15(11):1849-57.
208. Franklin T, Wang Z, Suh JJ, Hazan R, Cruz J, Li Y, et al. Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2011;68(5):516-26.
209. Green R, Ray LA. Effects of varenicline on subjective craving and relative reinforcing value of cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2018;188:53-9.

210. Hitsman B, Hogarth L, Tseng L-J, Teige JC, Shadel WG, DiBenedetti DB, et al. Dissociable effect of acute varenicline on tonic versus cue-provoked craving in non-treatment-motivated heavy smokers. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2013;130(1-3):135-41.
211. Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, Talbot SK, Callas PW, Fagerstrom KO. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res.* oct 2011;13(10):955-64.
212. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther.* juin 2007;29(6):1040-56.
213. Ray LA, Lunny K, Bujarski S, Moallem N, Krull JL, Miotto K. The effects of varenicline on stress-induced and cue-induced craving for cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2013;131(1-2):136-42.
214. Tønnesen P, Mikkelsen K. Varenicline to stop long-term nicotine replacement use: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res.* févr 2013;15(2):419-27.
215. Hitsman B, Hogarth L, Tseng L-J, Teige JC, Shadel WG, DiBenedetti DB, et al. Dissociable effect of acute varenicline on tonic versus cue-provoked craving in non-treatment-motivated heavy smokers. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2013;130(1-3):135-41.
216. Aubin HJ, Lebargy F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Lagrue G. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* sept 2004;99(9):1206-18.
217. Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS, London ED, Olmstead RE, Gan JJ, et al. Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2011;68(5):505-15.
218. Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH, et al. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug Alcohol Depend.* 6 sept 2007;90(1):56-63.
219. Karam-Hage M, Strobbe S, Robinson JD, Brower KJ. Bupropion-SR for smoking cessation in early recovery from alcohol dependence: a placebo-controlled, double-blind pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* nov 2011;37(6):487-90.
220. Teneggi V, Tiffany ST, Squassante L, Milleri S, Ziviani L, Bye A. Effect of sustained-release (SR) bupropion on craving and withdrawal in smokers deprived of cigarettes for 72 h. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2005;183(1):1-12.

221. King A, Cao D, Zhang L, Rueger SY. Effects of the opioid receptor antagonist naltrexone on smoking and related behaviors in smokers preparing to quit: a randomized controlled trial. *Addiction*. oct 2013;108(10):1836-44.
222. King AC, Cao D, O'Malley SS, Kranzler HR, Cai X, deWit H, et al. Effects of naltrexone on smoking cessation outcomes and weight gain in nicotine-dependent men and women. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2012;32(5):630-6.
223. King AC, Meyer PJ. Naltrexone alteration of acute smoking response in nicotine-dependent subjects. *Pharmacol Biochem Behav*. juill 2000;66(3):563-72.
224. Rabinovitz S. Effects of omega-3 fatty acids on tobacco craving in cigarette smokers: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacol (Oxford)*. août 2014;28(8):804-9.
225. Sadeghi-Ardekani K, Haghighi M, Zarrin R. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on cigarette craving and oxidative stress index in heavy-smoker males: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2018;32(9):995-1002.
226. Hutchison KE, Rutter M-C, Niaura R, Swift RM, Pickworth WB, Sobik L. Olanzapine attenuates cue-elicited craving for tobacco. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2004;175(4):407-13.
227. Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, McGeary JE, Swift RM, Hutchison KE, et al. Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. juin 2008;16(3):215-22.
228. Liu Y, Bao Y, Sun H, Beveridge TJR, Li S, Di X, et al. Long-term treatment with aripiprazole on the waking and postprandial urges to smoke in Chinese heavy smokers. *J Clin Psychopharmacol*. août 2010;30(4):373-80.
229. Berlin I, Vorspan F, Warot D, Manéglier B, Spreux-Varoquaux O. Effect of glucose on tobacco craving. Is it mediated by tryptophan and serotonin? *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2005;178(1):27-34.
230. Hamidovic A, Khafaja M, Brandon V, Anderson J, Ray G, Allan AM, et al. Reduction of smoking urges with intranasal insulin: a randomized, crossover, placebo-controlled clinical trial. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1413-21.
231. Sofuoglu M, Herman AI, Li Y, Waters AJ. Galantamine attenuates some of the subjective effects of intravenous nicotine and improves performance on a Go No-Go task in abstinent cigarette smokers: a preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2012;224(3):413-20.
232. Diehl A, Nakovics H, Mutschler J, Hermann D, Kiefer F. Rivastigmine reduces tobacco craving in alcohol-dependent smokers. *Pharmacopsychiatry*. mai 2009;42(3):89-94.
233. Dunn KE, Marcus TF, Kim C, Schroeder JR, Vandrey R, Umbricht A. Zonisamide Reduces Withdrawal Symptoms But Does Not Enhance Varenicline-

Induced Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res.* mai 2016;18(5):1171-9.

234. Westman EC, Behm FM, Rose JE. Airway sensory replacement combined with nicotine replacement for smoking cessation. A randomized, placebo-controlled trial using a citric acid inhaler. *Chest.* mai 1995;107(5):1358-64.
235. Froeliger B, McConnell PA, Stankeviciute N, McClure EA, Kalivas PW, Gray KM. The effects of N-Acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: A double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2015;156:234-42.
236. Glassman AH, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP, Rosenfeld B. Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science.* 16 nov 1984;226(4676):864-6.
237. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Del Core MG, Sketch MH. Effect of buspirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. *Arch Intern Med.* févr 1992;152(2):350-2.
238. Murphy JK, Edwards NB, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatry.* oct 1990;147(10):1353-7.
239. Miller MA, Bershad A, King AC, Lee R, de Wit H. Intranasal oxytocin dampens cue-elicited cigarette craving in daily smokers: a pilot study. *Behav Pharmacol.* 2016;27(8):697-703.
240. Santa Ana EJ, Prisciandaro JJ, Saladin ME, McRae-Clark AL, Shaftman SR, Nietert PJ, et al. D-cycloserine combined with cue exposure therapy fails to attenuate subjective and physiological craving in cocaine dependence. *Am J Addict.* avr 2015;24(3):217-24.
241. Sofuoglu M, Babb DA, Hatsukami DK. Progesterone treatment during the early follicular phase of the menstrual cycle: effects on smoking behavior in women. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2001;69(1-2):299-304.
242. Sofuoglu M, Waters AJ, Mooney M, O'Malley SS. Minocycline reduced craving for cigarettes but did not affect smoking or intravenous nicotine responses in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* mars 2009;92(1):135-40.
243. Sofuoglu M, Mouratidis M, Yoo S, Culligan K, Kosten T. Effects of tiagabine in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2005;181(3):504-10.
244. Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2014;140:78-84.
245. Trojak B, Soudry-Faure A, Abello N, Carpentier M, Jonval L, Allard C, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in reducing consumption

- in patients with alcohol use disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 17 mai 2016;17(1):250.
246. Li X, Du L, Sahlem GL, Badran BW, Henderson S, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;174:98-105.
247. Ruscio AC, Muench C, Brede E, Waters AJ. Effect of Brief Mindfulness Practice on Self-Reported Affect, Craving, and Smoking: A Pilot Randomized Controlled Trial Using Ecological Momentary Assessment. *Nicotine Tob Res*. janv 2016;18(1):64-73.
248. Tang Y-Y, Tang R, Posner MI. Brief meditation training induces smoking reduction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 20 août 2013;110(34):13971-5.
249. Scerbo F, Faulkner G, Taylor A, Thomas S. Effects of exercise on cravings to smoke: the role of exercise intensity and cortisol. *J Sports Sci*. janv 2010;28(1):11-9.
250. Balldin J, Berglund M, Borg S, Månsson M, Bendtsen P, Franck J, et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. juill 2003;27(7):1142-9.
251. Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. déc 2000;35(6):587-93.
252. Drobles DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. sept 2004;28(9):1362-70.
253. Huang M-C, Chen C-H, Yu J-M, Chen C-C. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol*. sept 2005;10(3):289-92.
254. Miranda R, Ray L, Blanchard A, Reynolds EK, Monti PM, Chun T, et al. Effects of naltrexone on adolescent alcohol cue reactivity and sensitivity: an initial randomized trial. *Addict Biol*. sept 2014;19(5):941-54.
255. Monti PM, Rohsenow DJ, Hutchison KE, Swift RM, Mueller TI, Colby SM, et al. Naltrexone's effect on cue-elicited craving among alcoholics in treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. août 1999;23(8):1386-94.
256. Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Randall PK, Voronin K. Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2008;65(4):466-75.

257. Na C, Lee Y-S. Alcohol urge and plasma beta-endorphin change after alcohol challenge with naltrexone pretreatment in social drinkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mai 2002;26(4):663-70.
258. O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville BJ. Experience of a « slip » among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am J Psychiatry*. févr 1996;153(2):281-3.
259. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R, Kreek MJ. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2002;160(1):19-29.
260. Palfai T, Davidson D, Swift R. Influence of naltrexone on cue-elicited craving among hazardous drinkers: the moderational role of positive outcome expectancies. *Exp Clin Psychopharmacol*. août 1999;7(3):266-73.
261. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2005;57(10):1128-37.
262. Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldrop A, et al. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res*. août 2014;38(8):2169-77.
263. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Leggio L, Kenna GA, Swift RM. Comparing and Combining Topiramate and Aripiprazole on Alcohol-Related Outcomes in a Human Laboratory Study. *Alcohol Alcohol*. 1 mai 2018;53(3):268-76.
264. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2013;133(1):94-9.
265. Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2014;34(6):709-15.
266. Miranda R, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res*. mars 2008;32(3):489-97.
267. Rubio G, Martínez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: implications for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2009;29(6):584-9.
268. Miranda R, MacKillop J, Treloar H, Blanchard A, Tidey JW, Swift RM, et al. Biobehavioral mechanisms of topiramate's effects on alcohol use: an investigation pairing laboratory and ecological momentary assessments. *Addict Biol*. janv 2016;21(1):171-82.

269. Litten RZ, Ryan ML, Fertig JB, Falk DE, Johnson B, Dunn KE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med.* août 2013;7(4):277-86.
270. Schacht JP, Anton RF, Randall PK, Li X, Henderson S, Myrick H. Varenicline effects on drinking, craving and neural reward processing among non-treatment-seeking alcohol-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2014;231(18):3799-807.
271. Verplaetse TL, Pittman BP, Shi JM, Tetrault JM, Coppola S, McKee SA. Effect of Varenicline Combined with High-Dose Alcohol on Craving, Subjective Intoxication, Perceptual Motor Response, and Executive Cognitive Function in Adults with Alcohol Use Disorders: Preliminary Findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(7):1567-76.
272. Verplaetse TL, Pittman BP, Shi JM, Tetrault JM, Coppola S, McKee SA. Effect of Lowering the Dose of Varenicline on Alcohol Self-administration in Drinkers With Alcohol Use Disorders. *J Addict Med.* juin 2016;10(3):166-73.
273. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* oct 2002;37(5):504-8.
274. Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. *Alcohol.* avr 2000;20(3):285-91.
275. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol.* 1 juill 2017;52(4):439-46.
276. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. gamma-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res.* août 1992;16(4):673-6.
277. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol.* août 2007;27(4):344-51.
278. Ray LA, Chin PF, Heydari A, Miotto K. A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2011;217(3):341-51.
279. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry.* août 1992;49(8):599-608.
280. Hutchison KE, Wooden A, Swift RM, Smolen A, McGeary J, Adler L, et al. Olanzapine reduces craving for alcohol: a DRD4 VNTR polymorphism by



pharmacotherapy interaction. Neuropsychopharmacology. oct  
2003;28(10):1882-8.

281. Zorick T, Okita K, Mandelkern MA, London ED, Brody AL. Effects of Citalopram on Cue-Induced Alcohol Craving and Thalamic D2/3 Dopamine Receptor Availability. *Int J Neuropsychopharmacol.* 01 2019;22(4):286-91.
282. Naranjo CA, Poulos CX, Bremner KE, Lanctôt KL. Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers. *Clin Pharmacol Ther.* juin 1992;51(6):729-39.
283. Naranjo CA, Poulos CX, Bremner KE, Lanctot KL. Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 1994;9(3):163-72.
284. Hammarberg A, Nylander I, Zhou Q, Jayaram-Lindström N, Reid MS, Franck J. The effect of acamprosate on alcohol craving and correlation with hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis hormones and beta-endorphin. *Brain Res.* 11 déc 2009;1305 Suppl:S2-6.
285. Hammarberg A, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J, Reid MS. The effects of acamprosate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2009;205(1):53-62.
286. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Syndulko K, et al. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nat Med.* avr 1995;1(4):337-41.
287. Borg V. Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatr Scand.* août 1983;68(2):100-10.
288. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Zanca NA, Velazquez M. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2002;160(4):408-13.
289. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology.* 1989;22 Suppl 1:49-59.
290. Arias AJ, Feinn R, Oncken C, Covault J, Kranzler HR. Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2010;30(3):318-22.
291. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* janv 2014;174(1):70-7.
292. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome. Results of a randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* mai 1989;149(5):1089-93.
293. Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Siedlarz KM, et al.

- Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res.* févr 2012;36(2):351-60.
294. Martinotti G, Reina D, Di Nicola M, Andreoli S, Tedeschi D, Ortolani I, et al. Acetyl-L-carnitine for alcohol craving and relapse prevention in anhedonic alcoholics: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Alcohol Alcohol.* oct 2010;45(5):449-55.
295. O'Malley SS, Todtenkopf MS, Du Y, Ehrich E, Silverman BL. Effects of the Opioid System Modulator, Samidorphan, on Measures of Alcohol Consumption and Patient-Reported Outcomes in Adults with Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;42(10):2011-21.
296. Vendruscolo LF, Estey D, Goodell V, Macshane LG, Logrip ML, Schlosburg JE, et al. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. *J Clin Invest.* 3 août 2015;125(8):3193-7.
297. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2008;92(1-3):55-60.
298. da Silva MC, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, et al. Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris.* déc 2013;107(6):493-502.
299. den Uyl TE, Gladwin TE, Wiers RW. Electrophysiological and Behavioral Effects of Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Alcohol Approach Bias Retraining in Hazardous Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(10):2124-33.
300. Ceccanti M, Inghilleri M, Attilia ML, Raccach R, Fiore M, Zangen A, et al. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisol levels and dopamine pathway modulation. A pilot study. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 2015;93(4):283-90.
301. Lee J-S, Kim S-G, Jung T-G, Jung WY, Kim S-Y. Effect of Zhubin (KI9) acupuncture in reducing alcohol craving in patients with alcohol dependence: A randomized placebo-controlled trial. *Chin J Integr Med.* avr 2015;21(4):307-11.
302. Staiger PK, Greeley JD, Wallace SD. Alcohol exposure therapy: generalisation and changes in responsivity. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 1999;57(1):29-40.
303. Wiers CE, Stelzel C, Gladwin TE, Park SQ, Pawelczack S, Gawron CK, et al. Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* avr 2015;172(4):335-43.
304. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology.* janv 2004;29(1):158-70.

305. Lundahl LH, Greenwald MK. Effect of oral THC pretreatment on marijuana cue-induced responses in cannabis dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2015;149:187-93.
306. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2008;197(1):157-68.
307. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol.* juin 1994;6(3):247-50.
308. Witt DM, Winslow JT, Insel TR. Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacol Biochem Behav.* nov 1992;43(3):855-61.
309. McRae-Clark AL, Baker NL, Maria MM-S, Brady KT. Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* août 2013;228(4):623-31.
310. LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict.* févr 2006;15(1):105-10.
311. LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict.* oct 2013;22(5):443-52.
312. Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci.* 6 juill 2005;25(27):6389-93.
313. LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict.* oct 2013;22(5):443-52.
314. Fox HC, Sofuoglu M, Morgan PT, Tuit KL, Sinha R. The effects of exogenous progesterone on drug craving and stress arousal in cocaine dependence: impact of gender and cue type. *Psychoneuroendocrinology.* sept 2013;38(9):1532-44.
315. Milivojevic V, Fox HC, Sofuoglu M, Covault J, Sinha R. Effects of progesterone stimulated allopregnanolone on craving and stress response in cocaine dependent men and women. *Psychoneuroendocrinology.* mars 2016;65:44-53.
316. Fox HC, Morgan PT, Sinha R. Sex differences in guanfacine effects on drug craving and stress arousal in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology.* mai 2014;39(6):1527-37.
317. Fox HC, Seo D, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Morgan PT, et al. Guanfacine effects on stress, drug craving and prefrontal activation in cocaine dependent

- individuals: preliminary findings. *J Psychopharmacol (Oxford)*. juill 2012;26(7):958-72.
318. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Gunderson EW, Haughey HM, Wang X-Q, et al. Topiramate's effects on cocaine-induced subjective mood, craving and preference for money over drug taking. *Addict Biol*. mai 2013;18(3):405-16.
319. Adler UC, Acorinte AC, Calzavara FO, da Silva AA, de Toledo Cesar A, Adler MS, et al. Double-blind evaluation of homeopathy on cocaine craving: a randomized controlled pilot study. *J Integr Med*. 2018;16(3):178-84.
320. Dieckmann LHJ, Ramos AC, Silva EA, Justo LP, Sabioni P, Frade IF, et al. Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. août 2014;24(8):1196-202.
321. Gawin FH, Morgan C, Kosten TR, Kleber HD. Double-blind evaluation of the effect of acute amantadine on cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;97(3):402-3.
322. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2009;101(1-2):34-41.
323. Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Berger SP. A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. mars 1999;20(3):297-307.
324. Saladin ME, Gray KM, McRae-Clark AL, Larowe SD, Yeatts SD, Baker NL, et al. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2013;226(4):721-37.
325. Satel SL, Krystal JH, Delgado PL, Kosten TR, Charney DS. Tryptophan depletion and attenuation of cue-induced craving for cocaine. *Am J Psychiatry*. mai 1995;152(5):778-83.
326. Avants S, Margolin A, Kosten T, Cooney N. Differences between responders and non responders to cocaine cue in the laboratory. *Addictive Behaviors*. 1995;(20):215-24.
327. Batista EK, Klauss J, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 10 juin 2015;18(12).
328. Jayaram-Lindström N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. nov 2008;165(11):1442-8.
329. Jayaram-Lindström N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A,

- Franck J. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*. juill 2008;33(8):1856-63.
330. Ray LA, Bujarski S, Courtney KE, Moallem NR, Lunny K, Roche D, et al. The Effects of Naltrexone on Subjective Response to Methamphetamine in a Clinical Sample: a Double-Blind, Placebo-Controlled Laboratory Study. *Neuropsychopharmacology*. sept 2015;40(10):2347-56.
331. Rezaei F, Emami M, Zahed S, Morabbi M-J, Farahzadi M, Akhondzadeh S. Sustained-release methylphenidate in methamphetamine dependence treatment: a double-blind and placebo-controlled trial. *Daru*. 15 janv 2015;23:2.
332. Galloway GP, Buscemi R, Coyle JR, Flower K, Siegrist JD, Fiske LA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of sustained-release dextroamphetamine for treatment of methamphetamine addiction. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2011;89(2):276-82.
333. Salehi M, Emadossadat A, Kheirabadi GR, Maracy MR, Sharbafchi MR. The Effect of Buprenorphine on Methamphetamine Cravings. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2015;35(6):724-7.
334. Mousavi SG, Sharbafchi MR, Salehi M, Peykanpour M, Karimian Sichani N, Maracy M. The efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence: a double-blind controlled, crossover study. *Arch Iran Med*. janv 2015;18(1):28-33.
335. Newton TF, Roache JD, De La Garza R, Fong T, Wallace CL, Li S-H, et al. Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology*. juill 2006;31(7):1537-44.
336. Urschel HC, Hanselka LL, Baron M. A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence. *J Psychopharmacol (Oxford)*. févr 2011;25(2):254-62.
337. Carrico AW, Gómez W, Jain J, Shoptaw S, Discepola MV, Olem D, et al. Randomized controlled trial of a positive affect intervention for methamphetamine users. *Drug Alcohol Depend*. 01 2018;192:8-15.
338. Liu Q, Shen Y, Cao X, Li Y, Chen Y, Yang W, et al. Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *Am J Addict*. déc 2017;26(8):776-9.
339. Su H, Zhong N, Gan H, Wang J, Han H, Chen T, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: A randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;175:84-91.
340. Wang D, Zhou C, Zhao M, Wu X, Chang Y-K. Dose-response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2016;161:331-9.

341. Gerber H, Borgwardt SJ, Schmid O, Gerhard U, Joechle W, Riecher-Rössler A, et al. The impact of diacetylmorphine on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and heroin craving in heroin dependence. *Eur Addict Res.* 2012;18(3):116-23.
342. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 13 oct 2010;304(14):1576-83.
343. Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction.* déc 2013;108(12):2141-9.
344. Wang X, Jiang H, Zhao M, Li J, Gray F, Sheng L, et al. Treatment of opioid dependence with buprenorphine/naloxone sublingual tablets: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Asia Pac Psychiatry.* mars 2019;11(1):e12344.
345. Krupitskiĭ EM, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Blokhina EA, et al. [Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized trial]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(5 Pt 2):3-11.
346. Mannelli P, Wu L-T, Peindl KS, Swartz MS, Woody GE. Extended release naltrexone injection is performed in the majority of opioid dependent patients receiving outpatient induction: a very low dose naltrexone and buprenorphine open label trial. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2014;138:83-8.
347. Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S, Strang J. The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *Am J Addict.* sept 2003;12(4):295-305.
348. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Tsoy M, Wahlgren V, et al. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2013;132(3):674-80.
349. Kowalczyk WJ, Phillips KA, Jobes ML, Kennedy AP, Ghitza UE, Agage DA, et al. Clonidine Maintenance Prolongs Opioid Abstinence and Decouples Stress From Craving in Daily Life: A Randomized Controlled Trial With Ecological Momentary Assessment. *Am J Psychiatry.* 1 août 2015;172(8):760-7.
350. Sinha R, Kimmerling A, Doebrick C, Kosten TR. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2007;190(4):569-74.
351. Moeini M, Omidi A, Sehat M, Banafshe HR. The Effects of Oxytocin on Withdrawal, Craving and Stress Response in Heroin-Dependent Patients: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Eur Addict Res.* 2019;25(1):41-7.
352. Morabbi M-J, Razaghi E, Moazen-Zadeh E, Safi-Aghdam H, Zarrindast MR,

- Vousoghi N, et al. Pexacerfont as a CRF1 antagonist for the treatment of withdrawal symptoms in men with heroin/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018;33(2):111-9.
353. Walter M, Bentz D, Schicktanz N, Milnik A, Aerni A, Gerhards C, et al. Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. *Transl Psychiatry.* 28 juill 2015;5:e610.
354. Metz VE, Jones JD, Manubay J, Sullivan MA, Mogali S, Segoshi A, et al. Effects of Ibudilast on the Subjective, Reinforcing, and Analgesic Effects of Oxycodone in Recently Detoxified Adults with Opioid Dependence. *Neuropsychopharmacology.* août 2017;42(9):1825-32.
355. Shi J, Jun W, Zhao L-Y, Xue Y-X, Zhang X-Y, Kosten TR, et al. Effect of rapamycin on cue-induced drug craving in abstinent heroin addicts. *Eur J Pharmacol.* 1 août 2009;615(1-3):108-12.
356. Shi J, Liu T-T, Wang X, Epstein DH, Zhao L-Y, Zhang X-L, et al. Tetrodotoxin reduces cue-induced drug craving and anxiety in abstinent heroin addicts. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2009;92(4):603-7.
357. Yang Z, Shao Y, Li S, Qi J, Zhang M, Hao W, et al. Medication of l-tetrahydropalmatine significantly ameliorates opiate craving and increases the abstinence rate in heroin users: a pilot study. *Acta Pharmacol Sin.* juill 2008;29(7):781-8.
358. Shen Y, Cao X, Tan T, Shan C, Wang Y, Pan J, et al. 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Heroin Cue Craving in Long-Term Addicts. *Biol Psychiatry.* 01 2016;80(3):e13-14.
359. Wang Y, Shen Y, Cao X, Shan C, Pan J, He H, et al. Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates cue-induced craving for heroin. *J Psychiatr Res.* 2016;79:1-3.
360. Zhong F, Wu L-Z, Han J-S. Suppression of cue-induced heroin craving and cue-reactivity by single-trial transcutaneous electrical nerve stimulation at 2 Hz. *Addict Biol.* juin 2006;11(2):184-9.
361. Lonergan M, Saumier D, Tremblay J, Kieffer B, Brown TG, Brunet A. Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: A pilot randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* mars 2016;50:245-9.
362. de Brito AMC, de Almeida Pinto MG, Bronstein G, Carneiro E, Faertes D, Fukugawa V, et al. Topiramate Combined with Cognitive Restructuring for the Treatment of Gambling Disorder: A Two-Center, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Gambli Stud.* mars 2017;33(1):249-63.
363. Li W, Garland EL, Howard MO. Therapeutic mechanisms of Mindfulness-

- Oriented Recovery Enhancement for internet gaming disorder: Reducing craving and addictive behavior by targeting cognitive processes. *J Addict Dis.* juin 2018;37(1-2):5-13.
364. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1992;49(2):139-47.
365. Kekic M, McClelland J, Bartholdy S, Boysen E, Musiat P, Dalton B, et al. Single-Session Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Improves Symptoms, Mood, and Self-Regulatory Control in Bulimia Nervosa: A Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0167606.
366. Kekic M, McClelland J, Campbell I, Nestler S, Rubia K, David AS, et al. The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite.* juill 2014;78:55-62.
367. Van den Eynde F, Claudino AM, Mogg A, Horrell L, Stahl D, Ribeiro W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2010;67(8):793-5.
368. Leong SL, Vanneste S, Lim J, Smith M, Manning P, De Ridder D. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel trial of closed-loop infraslow brain training in food addiction. *Sci Rep.* 03 2018;8(1):11659.
369. OFDT. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. Tendances [Internet]. nov 2018; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssyb.pdf>
370. Global Drug Survey. Infographie: Les drogues les plus consommées au monde [Internet]. Statista Infographies. 2018 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/9627/part-de-repondants-ayant-utilises-les-drogues-suivantes/>
371. Neugebauer NM, Harrod SB, Bardo MT. Nicotine elicits methamphetamine-seeking in rats previously administered nicotine. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2010;106(1):72-8.
372. Green R, Bujarski S, Lim AC, Venegas A, Ray LA. Naltrexone and alcohol effects on craving for cigarettes in heavy drinking smokers. *Exp Clin Psychopharmacol.* juin 2019;27(3):257-64.
373. Plebani JG, Lynch KG, Rennert L, Pettinati HM, O'Brien CP, Kampman KM. Results from a pilot clinical trial of varenicline for the treatment of alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2013;133(2):754-8.
374. Palle C, Rattanatravay M. Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2016. Situation en 2016 et évolutions sur la période 2005-2016. Analyse des données des rapports d'activité des CSAPA, Saint Denis. OFDT. 2018;



375. Cadet-tairou A, Lermenier A, Gautier S. Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015, Saint-Denis. OFDT. 2018;56.
376. OFDT. Usages de drogues et conséquences : quelles spécificités féminines ? mars 2017;(117).
377. Vigne C. Alcoolisme et addictions en gériatrie. La Revue de Gériatrie. 2003;3.
378. Marquette C, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Vermeulen O, Vénisse J-L. Sujets âgés et substances psychoactives : état des connaissances. Psychotropes. 2010;Vol. 16(3):161-78.
379. Borland R, Balmford J. Perspectives on relapse prevention: an exploratory study. Psychology & Health. 2005;(20):661-71.
380. Herd N, Borland R, Hyland A. Predictors of smoking relapse by duration of abstinence: findings from the international tobacco control four country survey. Addiction. 2009;(104):2088-99.
381. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA, Gnys M, Richards T, Kassel JD. Individual differences in the context of smoking lapse episodes. Addict Behav. déc 1997;22(6):797-811.
382. ANSM. Zyban (bupropion): point sur les données de pharmacovigilance [Internet]. 2002. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/ZYBAN-bupropion-point-sur-les-données-de-pharmacovigilance>
383. Wong DFK, Chung CLP, Wu J, Tang J, Lau P, Wan JPC. A Preliminary Study of an Integrated and Culturally Attuned Cognitive Behavioral Group Treatment for Chinese Problem Gamblers in Hong Kong. J Gambler Stud. sept 2015;31(3):1015-27.
384. Revue Prescrire. Varenicline(Champix) : les notifications d'effets indésirables s'accumulent [Internet]. 2008 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/aLaUne/dossierVareniclineGB.php>
385. European Medicines Agency. Champix [Internet]. 2018 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/champix>
386. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol. 1 juill 2017;52(4):439-46.
387. ANSM. RTU du baclofène dans le prise en charge des patients alcoolo-dépendants. juill 2017; Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c43d414c079010c13d2c4e67368f64cb.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c43d414c079010c13d2c4e67368f64cb.pdf)
388. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A

- Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol.* 1 juill 2017;52(4):439-46.
389. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, Cavallo DA, Morean M, Shi J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism has differential effects on alcohol craving and drinking in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* févr 2015;39(2):300-7.
390. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, Burakov AM, Didenko T, Romanova T, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry.* mars 2007;164(3):519-23.
391. Crean R, Crane N, Mason BJ. An evidence bases review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine.* 2011;(5):1-5.
392. Crystal J, Maxwell JA, Hohmann A. Cannabinoid modulation of sensitivity to time. *Behav Brain Res.* 2003;(144):57-66.
393. Cerdá M, Mauro C, Hamilton A, Levy NS, Santaella-Tenorio J, Hasin D, et al. Association Between Recreational Marijuana Legalization in the United States and Changes in Marijuana Use and Cannabis Use Disorder From 2008 to 2016. *JAMA Psychiatry.* 1 févr 2020;77(2):165-71.
394. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. Chapitre 1: Comprendre les addictions: l'état de l'art. In: *Traité d'addictologie.* 2e édition. Lavoisier Médecine; 2016. p. 3-28. (Traités).
395. Wang D, Zhou C, Zhao M, Wu X, Chang Y-K. Dose-response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2016;161:331-9.
396. Duclos M. Effets de l'entraînement physique sur les fonctions endocrines. /data/revues/00034266/00620001/19/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 8 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/75124>
397. Gerber H, Borgwardt SJ, Schmid O, Gerhard U, Joechle W, Riecher-Rössler A, et al. The impact of diacetylmorphine on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and heroin craving in heroin dependence. *Eur Addict Res.* 2012;18(3):116-23.
398. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet.* 30 avr 2011;377(9776):1506-13.
399. Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu L-T, Gotthel E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. *Addict Biol.* avr 2009;14(2):204-13.

400. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J Pain*. déc 2006;7(12):937-46.
401. Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res*. 23 mai 1997;757(2):176-90.
402. Burns L. Ultra-low-dose opioid antagonists enhance opioid analgesia while reducing tolerance, dépendance and addictive properties. *Pain research*. 2005;115-36.
403. Mengarduque R. La substitution de l'héroïne par la morphine [Internet]. Faculté de Bordeaux; 2015. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217359/document>
404. Ricordeau G. «Crise des opioïdes» aux États-Unis: une occasion historique pour la réduction des risques? [Internet]. vih.org. 2020 [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://vih.org/20200123/crise-des-opioides-aux-etats-unis-une-occasion-historique-pour-la-reduction-des-risques/>
405. Thorens G, Bilieux J, Manghi R, Khan R, Khazaal Y, Zullino D. The potential interest of topiramate in addictions. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;14(17):1410-5.
406. Kuss D. Internet Addiction: The Problem and Treatment. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*. 30 nov 2016;3.
407. Institut Fédératif des Addictions Comportementales. La cyberdépendance [Internet]. 2018 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ifac-addictions.fr/la-cyberdependance.html>
408. Kaye W, Gwirtsman H, Brewerton T, George D, Wurtman RJ. Bingeing behavior and plasma amino acids: a possible involvement of brain serotonin in bulimia nervosa. *Psychiatry Research*. 1988;(23):31-43.
409. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Drugs that enhance central serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Sciences*. 1980;(24):825-6.
410. Fernstrom J, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*. 1971;(174):1023-5.
411. Cannon R, Congedo M, Lubar J, Hutchens T. Differentiating a network of executive attention: LORETA neurofeedback in anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortices. *Int J Neurosci*. 2009;119(3):404-41.
412. Ridder D, Manning P, Leong SL, Ross S, Vanneste S. Allostasis in health and food addiction. *Scientific Reports*. 23 nov 2016;6:37126.
413. Barr MS, Farzan F, Wing VC, George TP, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ.

- Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *Int Rev Psychiatry*. oct 2011;23(5):454-66.
414. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2014;76(9):742-9.
415. Li X, Du L, Sahlem GL, Badran BW, Henderson S, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;174:98-105.
416. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*. janv 2010;105(1):49-55.
417. Wietschorke K, Lippold J, Jacob C, Polak T, Herrmann MJ. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-reactivity in alcohol-dependent patients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(10):1173-8.
418. Pierucci-Lagha A, Feinn R, Modesto-Lowe V, Swift R, Nellissery M, Covault J, et al. Effects of rapid tryptophan depletion on mood and urge to drink in patients with co-morbid major depression and alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2004;171(3):340-8.
419. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. déc 2014;50:28-52.
420. Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav*. août 2003;79(3):351-7.
421. Naber D, Pickar D, Davis GC, Cohen RM, Jimerson DC, Elchisak MA, et al. Naloxone effects on beta-endorphin, cortisol, prolactin, growth hormone, HVA and MHPG in plasma of normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(2):125-8.
422. de Quervain DJ-F, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol*. août 2009;30(3):358-70.
423. de Quervain DJ-F, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*. avr 2000;3(4):313-4.
424. Necker P. Susceptibilité génétique et maladies liées à l'alcool. In: *Alcool* [Internet]. 2001. Disponible sur: [http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/168/expcol\\_2001\\_alcool\\_12ch.pdf?sequen](http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/168/expcol_2001_alcool_12ch.pdf?sequen)

ce=17&isAllowed=y

# ANNEXES

## Annexe 1 : Exemples d'échelles de mesure du *craving*

### Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)

#### OCDS

→ Les questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation **dans les 7 derniers jours**. Veuillez entourer le chiffre en face de la réponse qui s'applique le mieux à votre état.

**Q1 Lorsque vous ne buvez pas d'alcool, combien de votre temps est occupé par des idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool?**

- 0 A aucun moment
- 1 Moins d'une heure par jour
- 2 De 1 à 3 heures par jour
- 3 De 4 à 8 heures par jour
- 4 Plus de 8 heures par jour

**Q2 A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?**

- 0 Jamais
- 1 Pas plus de 8 fois par jour
- 2 Plus de 8 fois par jour, mais pendant la plus grande partie de la journée je n'y pense pas
- 3 Plus de 8 fois par jour et pendant la plus grande partie de la journée
- 4 Ces pensées sont trop nombreuses pour être comptées et il ne se passe que rarement une heure sans que plusieurs de ces idées ne surviennent

**Q3 A quel point ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool interfèrent-elles avec votre activité sociale ou professionnelle (ou votre fonction)? Y a-t-il quelque chose que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause d'elles? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités seraient-elles atteintes si vous travailliez?)**

- 0 Les pensées relatives à la consommation d'alcool n'interfèrent jamais. Je peux fonctionner normalement
- 1 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent légèrement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais mes performances globales n'en sont pas affectées
- 2 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent réellement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais je peux encore m'en arranger
- 3 Les pensées relatives à la consommation d'alcool affectent de façon importante mes activités sociales ou professionnelles
- 4 Les pensées relatives à la consommation d'alcool bloquent mes activités sociales ou professionnelles

**Q4 Quelle est l'importance de la détresse ou de la perturbation que ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool génèrent lorsque vous ne buvez pas?**

- 0 Aucune
- 1 Légère, peu fréquente et pas trop dérangeante
- 2 Modérée, fréquente et dérangeante mais encore gérable
- 3 Sévère, très fréquente et très dérangeante
- 4 Extrême, presque constante et bloquant les capacités

**Q5 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point faites-vous des efforts pour résister à ces pensées ou essayer de les repousser ou de les détourner de votre attention quand elles entrent dans votre esprit? (Évaluez vos efforts faits pour résister à ces pensées, et non votre succès ou votre échec à les contrôler réellement)**

- 0 Mes pensées sont si minimes que je n'ai pas besoin de faire d'effort pour y résister. Si j'ai de telles pensées, je fais toujours l'effort d'y résister
- 1 J'essaie d'y résister la plupart du temps
- 2 Je fais quelques efforts pour y résister
- 3 Je me laisse aller à toutes ces pensées sans essayer de les contrôler, mais je le fais avec quelque hésitation
- 4 Je me laisse aller complètement et volontairement à toutes ces pensées

**Q6 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner?**

- 0 Je réussis complètement à arrêter ou à me détourner de telles pensées
- 1 Je suis d'habitude capable d'arrêter ces pensées ou de me détourner d'elles avec quelques efforts et de la concentration
- 2 Je suis parfois capable d'arrêter de telles pensées ou de m'en détourner
- 3 Je n'arrive que rarement à arrêter de telles pensées et ne peux m'en détourner qu'avec difficulté
- 4 Je n'arrive que rarement à me détourner de telles pensées même momentanément

**Q7 Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour?**

- 0 Aucun
- 1 Moins d'un verre par jour
- 2 De 1 à 2 verres par jour
- 3 De 3 à 7 verres par jour
- 4 8 verres ou plus par jour

**Q8 Combien de jours par semaine buvez-vous de l'alcool?**

- 0 Aucun
- 1 Pas plus d'un jour par semaine
- 2 De 2 à 3 jours par semaine
- 3 De 4 à 5 jours par semaine
- 4 De 6 à 7 jours par semaine

**Q9 A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité professionnelle? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités professionnelles seraient-elles affectées si vous travailliez?)**

- 0 Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
- 1 Le fait de boire interfère légèrement avec mon activité professionnelle mais l'ensemble de mes capacités n'est pas affecté
- 2 Le fait de boire interfère de manière certaine avec mon activité professionnelle, mais je peux m'en arranger
- 3 Le fait de boire affecte de façon importante mon activité professionnelle
- 4 Les problèmes d'alcool bloquent mes capacités de travail

**Q10 A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation?**

- 0 Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
- 1 Le fait de boire interfère légèrement avec mes activités sociales, mais l'ensemble de mes capacités n'est pas affecté
- 2 Le fait de boire interfère de manière certaine avec mes activités sociales, mais je peux encore m'en arranger
- 3 Le fait de boire affecte de façon importante mes activités sociales
- 4 Les problèmes d'alcool bloquent mes activités sociales

**Q11 Si l'on vous empêchait de boire de l'alcool quand vous désirez prendre un verre, à quel point seriez-vous anxieux ou énervé?**

- 0 Je n'éprouverais ni anxiété ni irritation
- 1 Je ne deviendrais que légèrement anxieux ou irrité
- 2 L'anxiété ou l'irritation augmenterait mais resterait contrôlable
- 3 J'éprouverais une augmentation d'anxiété ou d'irritation très importante et dérangeante
- 4 J'éprouverais une anxiété ou une irritation très invalidante

**Q12 A quel point faites-vous des efforts pour résister à la consommation de boissons alcooliques? (Évaluez uniquement vos efforts pour y résister et non votre succès ou votre échec à réellement contrôler cette consommation)**

- 0 Ma consommation est si minime que je n'ai pas besoin d'y résister – si je bois, je fais l'effort de toujours y résister
- 1 J'essaie d'y résister la plupart du temps
- 2 Je fais quelques efforts pour y résister
- 3 Je me laisse aller presque à chaque fois sans essayer de contrôler ma consommation d'alcool, mais je le fais avec un peu d'hésitation
- 4 Je me laisse aller complètement et volontairement à la boisson

**Q13 A quel point vous sentez-vous poussé à consommer des boissons alcooliques?**

- 0 Je ne me sens pas poussé de tout
- 1 Je me sens faiblement poussé à boire
- 2 Je me sens fortement poussé à boire
- 3 Je me sens très fortement poussé à boire
- 4 Le désir de boire est entièrement involontaire et me dépasse

**Q14 Quel contrôle avez-vous sur votre consommation d'alcool?**

- 0 J'ai un contrôle total
- 1 Je suis habituellement capable d'exercer un contrôle volontaire sur elle
- 2 Je ne peux la contrôler qu'avec difficulté
- 3 Je dois boire et je ne peux attendre de boire qu'avec difficulté
- 4 Je suis rarement capable d'attendre de boire même momentanément

## Interprétation du questionnaire OCDS

### Calcul du score du questionnaire Echelle des Pensées Obsédantes et des Envies Compulsives de Boire (Obsessive Compulsive Drinking Scale)

Le questionnaire comprend 2 sous-échelles :

- Les questions 1 à 6 scorent les **Pensées Obsédantes** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 1 et 2, auquel on ajoute les scores des questions 3, 4, 5 et 6. Le score maximal sur l'échelle des pensées obsédantes est donc de 20.
  - o **PO** =  $\max(q1, q2) + q3 + q4 + q5 + q6$
- Les questions 7 à 14 scorent les **Envies Compulsives** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 7 et 8, de même avec les questions 9 et 10, on ajoute les scores des questions 11 et 12, puis le score le plus élevé entre les questions 13 et 14.
  - o **EC** =  $\max(q7, q8) + \max(q9, q10) + q11 + q12 + \max(q13, q14)$
- Le score total s'obtient par l'addition des scores PO et EC
  - o **Score total OCDS** = **PO** + **EC**

Pour indication, dans une étude de validation du questionnaire en français portant sur 50 alcoolodépendants en sevrage, abstinent depuis 2 semaines au maximum, voici les scores moyens obtenus :

- Score total :  $11.3 \pm 7.6$
- Score PO :  $5.9 \pm 4.2$
- Score EC :  $5.5 \pm 4.1$

**Réf:** Anseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, Deckers F, Potgieter A, Ades J.

A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcohol-dependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. Eur Addict Res. 2000 Jun;6(2):51-6.

Auto-questionnaire le plus utilisé dans les protocoles de recherche pour évaluer le *craving*. Il en évalue la forme obsessionnelle et compulsive. Son score de 0 à 40 reflète le *craving* basal sur une période d'une semaine.



## **Penn Alcohol Craving Scale (PACS)**

1. How often have you thought about drinking or about how good a drink would make you feel during this period?

Never—0 times during this period of time \_\_\_\_\_ (0)  
Rarely—1 to 2 times during this period of time \_\_\_\_\_ (1)  
Occasionally—3 to 4 times during this period of time \_\_\_\_\_ (2)  
Sometimes—5 to 10 times during this period of time \_\_\_\_\_ (3)  
Often—11 to 20 times during this period of time \_\_\_\_\_ (4)  
Most of the time—20 to 40 times during this period of time \_\_\_\_\_ (5)  
Nearly all of the time—more than 40 times or more than 6 times per day \_\_\_\_\_ (6)

2. At its most severe point, how strong was your craving during this period?

None at all. \_\_\_\_\_ (0)  
Slight, that is a very mild urge. \_\_\_\_\_ (1)  
Mild urge. \_\_\_\_\_ (2)  
Moderate urge. \_\_\_\_\_ (3)  
Strong urge, but easily controlled. \_\_\_\_\_ (4)  
Strong urge and difficult to control. \_\_\_\_\_ (5)  
Strong urge and would have drunk alcohol if it were available. \_\_\_\_\_ (6)

3. How much time have you spent thinking about drinking or about how good a drink would make you feel during this period?

None at all \_\_\_\_\_ (0)  
Less than 20 minutes. \_\_\_\_\_ (1)  
21-45 minutes. \_\_\_\_\_ (2)  
46-90 minutes. \_\_\_\_\_ (3)  
90 minutes-3 hours. \_\_\_\_\_ (4)  
Between 3 and 6 hours. \_\_\_\_\_ (5)  
More than 6 hours. \_\_\_\_\_ (6)

4. How difficult would it have been to resist taking a drinking during this period of time if you had known a bottle were in your house?

Not difficult at all. \_\_\_\_\_ (0)  
Very mildly difficult. \_\_\_\_\_ (1)  
Mildly difficult. \_\_\_\_\_ (2)  
Moderately difficult. \_\_\_\_\_ (3)  
Very difficult. \_\_\_\_\_ (4)  
Extremely difficult. \_\_\_\_\_ (5)  
Would not be able to resist. \_\_\_\_\_ (6)

5. Keeping in mind your responses to the previous questions, please rate your *overall average* alcohol craving for the stated period of time.

Never thought about drinking and never had the urge to drink. \_\_\_\_\_ (0)  
Rarely thought about drinking and rarely had the urge to drink. \_\_\_\_\_ (1)  
Occasionally thought about drinking & occasionally had the urge to drink. \_\_\_\_\_ (2)  
Sometimes thought about drinking & sometimes had the urge to drink. \_\_\_\_\_ (3)  
Often thought about drinking & often had the urge to drink. \_\_\_\_\_ (4)  
Thought about drinking most of the time & had the urge to drink \_\_\_\_\_ (5) most of the time  
Thought about drinking nearly all of the time & had the urge to drink \_\_\_\_\_ (6) nearly all of the time

## Alcohol Craving Questionnaire (ACQ)

Auto-questionnaire, durée de passation : 10minutes.

Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-NOW)

### ALCOHOL CRAVING QUESTIONNAIRE — SHORT FORM – REVISED (ACQ—SF—R)

*INSTRUCTIONS:* Please indicate how much you agree or disagree with each of the following statements by placing a single checkmark (like this: X) along each line between STRONGLY DISAGREE and STRONGLY AGREE. The closer you place your checkmark to one end or the other indicates the strength of your disagreement or agreement. We are interested in how you are thinking or feeling *right now* as you are filling out this questionnaire. Please complete every item.

#### RIGHT NOW

1. If I had some alcohol, I would probably drink it.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
2. I miss drinking.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
3. I am *not* making any plans to drink.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
4. I could *not* stop myself from drinking if I had some alcohol here.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
5. I want to drink so bad I can almost taste it.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
6. I would feel less irritable if I used alcohol now.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
7. If I used alcohol, I would feel less tense.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
8. Drinking would not be very satisfying.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
9. I would feel less restless if I drank alcohol.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
10. If I were using alcohol, I would feel less nervous.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
11. It would be easy to pass up the chance to use alcohol.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE
12. Drinking would put me in a better mood.  
STRONGLY DISAGREE \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ STRONGLY AGREE

## Cocaïne Craving Questionnaire (CCQ), version française

Indiquez si vous êtes d'accord ou non avec chacune des propositions suivantes en plaçant une croix (X) sur chaque ligne entre « pas du tout d'accord et entièrement d'accord ». Plus vous mettrez votre croix près d'une des deux réponses, plus votre accord ou désaccord sera important. Merci de répondre à chaque item. Nous nous intéressons à ce que vous ressentez ou pensez en ce moment au fur et à mesure que vous remplissez ce questionnaire.

1. J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

2. J'ai une forte envie de cocaïne

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

3. Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

4. Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

5. J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

6. La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

7. Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

8. Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

9. Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

10. Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord \_\_\_\_\_ Entièrement d'accord

### Cotation de l'échelle Cocaïne Craving Questionnaire

8 items positifs : (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10)

Pas du tout d'accord 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6 ; 7 ; entièrement d'accord

2 items négatifs : (4, 7)

Pas du tout d'accord 7 ; 6 ; 5 ; 4 ; 3 ; 2 ; 1 ; entièrement d'accord

Le score total de craving est obtenu en additionnant l'ensemble de ces items.

## South Oaks Gambling Screen (SOGS)

(Lesieur et Blume, 1987 ; traduction française : Lejoyeux, 1999)

1. Indiquez s'il vous plaît auquel(s) des jeux suivants vous avez déjà joué dans votre vie. Pour chaque type de jeu, choisissez l'une des réponses proposées.

	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois ou plus par mois	Une fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
a) Jouer à une loterie (loto, euromillion...)					
b) Jouer dans un casino					
c) Jouer au bingo et aux jeux de grattage					
d) Jouer aux cartes pour de l'argent					
e) Parier de l'argent sur des courses de chevaux ou d'autres animaux (PMU, salles de jeux...)					
f) Jouer de l'argent à la bourse					
g) Jouer aux machines à sous					
h) Jouer aux boules, au billard, au golf ou à d'autres jeux d'adresse pour de l'argent					
i) Jouer aux dés pour de l'argent					
j) Parier sur des résultats sportifs (loto sportif...)					
k) Jouer à tout autre jeu pour de l'argent ? Préciser : .....					



2. Quelle est la somme la plus importante que vous avez déjà jouée en une seule journée ?
- N'a jamais joué      Entre 150  € et 1 500 €
- 1 € ou moins      Entre 1  500 € et 15 000 €
- Entre 1 € et 15 €      Plus de 15  000 €
- Entre 15 € et 150 €
3. Certains membres de votre famille ont-ils eu des problèmes de jeu ?
- Père      Enfants
- Mère       Grands-parents
- Frères ou sœurs      Autres  parents
- Époux ou concubin      Ami ou  personne importante de votre vie
- Non
4. Quand vous jouez, à quelle fréquence retournez-vous jouer le lendemain pour essayer de gagner à nouveau l'argent perdu la veille ?
- Jamais
- Quelquefois (moins de la moitié des fois où j'ai perdu)
- La plupart des fois où je perds
- À chaque fois que je perds
5. Avez-vous déjà annoncé à tort que vous aviez gagné de l'argent, alors qu'en réalité vous n'aviez pas gagné ?
- Jamais (ou jamais joué)
- Oui, moins de la moitié des fois où j'ai perdu
- Oui, la plupart des fois où j'ai perdu
6. Avez-vous actuellement ou avez-vous eu à un moment de votre vie des difficultés avec le jeu ?
- Oui
- Non
- Oui, dans le passé mais pas maintenant
- Oui
7. Avez-vous déjà joué plus que vous ne l'aviez prévu ?
- Oui       Non
8. Les gens ont-ils déjà critiqué le fait que vous jouiez ou vous ont-ils dit que vous aviez un problème avec le jeu, que cela soit vrai ou pas ?
- Oui       Non
9. Vous êtes-vous déjà senti coupable au sujet de la manière dont vous jouez ou des conséquences de votre jeu ?
- Oui       Non
10. Avez-vous déjà ressenti l'envie d'arrêter de jouer et avez-vous pensé que vous n'y arriveriez pas ?
- Oui       Non
11. Avez-vous déjà caché des jetons de casino, des tickets de loterie ou de PMU ou d'autres signes du jeu à votre épouse ou votre mari, vos enfants ou une autre personne importante de votre vie ?
- Oui       Non
12. Vous êtes-vous déjà disputé avec votre compagne ou compagnon au sujet de la façon dont vous gérez l'argent ?
- Oui       Non

13. (Si vous avez répondu oui à la question 12) : Avez-vous eu des disputes concernant l'argent que vous dépensez en jouant ?

Oui  Non

14. Avez-vous déjà emprunté de l'argent à quelqu'un sans pouvoir le rembourser parce que vous aviez joué ?

Oui  Non

15. Avez-vous déjà manqué des heures de travail ou de cours pour jouer de l'argent ?

Oui  Non

16. Si vous avez déjà emprunté de l'argent pour jouer ou payer des dettes de jeu, à qui avez-vous déjà emprunté ? (Cocher oui ou non pour chacun)

	Oui	Non
A) L'argent de votre budget familial		
B) L'argent de votre conjoint(e) ou ami(e)		
C) L'argent d'un membre de la famille		
D) L'argent d'une banque ou d'une compagnie de crédit		
E) L'argent d'une carte de crédit		
F) L'argent de prêts usuriers		
G) L'argent provenant de vente d'actions, de valeurs ou de bons d'épargne		
H) Le produit de la vente d'une propriété personnelle ou familiale		
I) Chèques sans provision		
J) Vous avez un crédit dans une salle de jeu ou un casino		
K) Autre, précisez : .....		

## Gambling Craving Scale (GACS)

Source : Canale, N., Cornil, A., Giroux, I., Bouchard, S., & Billieux, J. (2019). Probing gambling urge as a state construct: Evidence from a sample of community gamblers. *Psychology of Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1037/adb0000438>

Veillez répondre aux 7 questions suivantes sur une échelle allant de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement en accord), en encerclant la réponse qui décrit le mieux comment vous vous sentez **à l'instant présent**.

	Fortement en désaccord			Fortement en accord			
	1	2	3	4	5	6	7
1. Il serait plaisant de pouvoir jouer à un jeu de hasard en ce moment.							
2. Si j'avais l'opportunité de jouer à un jeu de hasard à l'instant présent, je le ferais probablement.							
3. Je n'aurais pas de plaisir à jouer à un jeu de hasard à l'instant présent.*							
4. J'ai besoin de jouer à un jeu de hasard à l'instant présent.							
5. J'aurais les idées plus claires si je jouais à un jeu de hasard à l'instant présent.							
6. J'aurais un meilleur contrôle de la situation si je pouvais jouer à un jeu de hasard en ce moment.							
7. Si je jouais à un jeu de hasard, je me sentirais moins déprimé(e).							

\* Item inversé

Intention et désir de jouer – Items 1, 2 et 3\*

Soulagement d'émotions négatives – Items 4, 5, 6 et 7



## Annexe 2 : Tableaux de synthèse des articles étudiés

### Note d'information préalable :

- Les interventions : nos critères d'inclusion étaient la sélection d'essais randomisés contrôlés contre placebo : un placebo ou un contrôle sont donc systématiquement présents. Pour ne pas surcharger les tableaux, cette annotation n'est indiquée que quand elle peut aider à la compréhension du protocole.

**Les sessions d'exposition aux cues** correspondent à des sessions expérimentales (en laboratoire) où des stimuli neutres, stressant ou associés au TU sont présentés au sujet. Les mesures de *craving* ont lieu avant l'intervention (valeur basale) et après l'exposition aux *cues*, pouvant se prolonger sur un suivi sur plusieurs heures. Généralement, les différentes *cues* sont présentées avec une journée d'intervalle minimum, afin de ne pas interférer dans l'interprétation des résultats.

- Dans la rubrique population :
  - A visée de simplification, quand l'annotation TU est indiquée, il s'agit du trouble de l'usage principale étudiée (cf titre du tableau). Quand une coaddiction significative est étudiée, elle est indiquée à la suite de l'annotation : « +/- ». A noter que dans la majorité des études, en dehors de celles traitant spécifiquement du TU du tabac, la coaddiction tabac ne constitue pas un critère d'exclusion.
  - L'annotation « en soins » traduit une démarche de soins addictologiques. De même les hospitalisations sont réalisées dans des centres de soins addictologiques.
- Dans la rubrique environnement : lieu de mesure du *craving*. Un environnement dit « écologique » correspond au lieu de vie habituel de l'utilisateur.
- Dans la rubrique type d'étude : en l'absence de commentaire, il s'agit d'un essai randomisé contrôlé contre placebo monocentrique.

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Rabinovitz, 2014	Israel	25/23	Intervention : <b>Omega 3 /j</b> pendant 1 mois Acide eicosapentaenoic (EPA) 2710mg + docohexaenoic (DHA) 2040mg Suivi : 2 mois, mesure 0-30j-60j Population : TU léger Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, TCQ-SF	Comparé au placebo, les patients traités présentaient une réduction de l'intensité de leurs <i>craving</i> basale (p<0.05)
Sadeghi-Ardeka et al, 2018	Iran	27/27 hommes	Intervention : <b>Omega 3 / j</b> EPA 180mg + DHA 120mg Suivi : 3 mois Population : TU modéré Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, TCQ	Réduction du <i>craving</i> dans le groupe traité (p<0.001), comparé au placebo.
Aubin et al, 2004	France	341/165	Intervention : <b>Bupropion 150mg/j</b> pendant 7 semaines Suivi : 26 semaines Population : TU en demande de sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du niveau de <i>craving</i> tout au long du traitement, comparé au placebo (p=0.03)  Effet temps x traitement (p<0.001)
Culbertson et al, 2011	Etats-Unis	17/17	Intervention : <b>Bupropion 300mg/j</b> en 2 prises et exposition à des cues + IRMf 2 conditions : vivre le craving ou résister au craving Suivi : 8 semaines Population : TU, sevrage ambulatoire Environnement : expérimentale Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, USS	Comparé au placebo, réduction du craving induit par des cues dans le groupe traité(p<0.05)  Interaction temps x traitement (p=0.01)

Tableau n°5: Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \* TCQ-SF : Tobacco Craving Questionnaire Short Form \*EVA : Echelle Visuelle Analogique \* USS : Urge to Smoke Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Dale et al, 2007	Etats-Unis	113/112	<u>Intervention</u> : <b>Bupropion 300mg/j</b> en 2 prises associée à TCC <u>Suivi</u> : 6mois <u>Population</u> : TU tabac à mâcher <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MNWS	Réduction significative du <i>craving</i> à partir du 7 <sup>e</sup> jour de traitement, comparé au placebo (p<0.05)
Karam-Hage et al, 2011	Etats-Unis	6/5	<u>Intervention</u> : <b>Bupropion 300mg/j</b> <u>Suivi</u> : 8 semaines <u>Population</u> : TU tabac en demande de sevrage + TU alcool en soins (abstinent depuis 6 semaines à 6 mois) <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, WSWS	Réduction du craving dans le groupe traité comparé au placebo (p<0.02)
Teneggi et al, 2005	Italie	23	<u>Intervention</u> : <b>Bupropion 300mg/j</b> <u>Suivi</u> : 17jours <u>Population</u> : TU, maintenus abstinentes durant l'hospitalisation <u>Environnement</u> : écologique et hospitalisation (3j) <u>Type d'étude</u> : crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, WSWS	Diminution du craving liée au sevrage sous bupropion (p<0.05), comparé au placebo.
Cinciripini et al, 2013	Etats-Unis	102 86 106	<u>Intervention 1</u> : Bupropion 150mg/j <u>Intervention 2</u> : <b>varenicline 2mg/j</b> <u>Intervention 3</u> : placebo Associées à 10 sessions de prise en charge psycho-addictologique <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU en demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, WSWS	Réduction du craving dans le groupe traité par varenicline, comparé au placebo (p=0.02)

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*MNWS : Minnesota Nicotine Withdrawal Scale \*WSWS : Wisconsin Smoking Withdrawal Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Brandon et al, 2011	Etats-Unis	56/58	<u>Intervention</u> : <b>Varénicline de 0.5 à 2mg/j</b> et session expérimentale d'exposition à des cues <u>Suivi</u> : 15 jours <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU, WSWS	Réduction du craving tonique et du craving induit par des cues sous varenicline comparé au placebo ( $p < 0.05$ ) à partir de la 2 <sup>e</sup> mesure entre 5-7 jours (posologies à 1 mg/j).
Dunn et al, 2015	Etats-Unis	34/40	<u>Intervention 1</u> : <b>Varenicline 2mg/j+ Zoniramide 300mg/j</b> <u>Intervention 2</u> : Varenicline 2mg/j + placebo Associé à des conseils pour sevrage <u>Suivi</u> : 10 semaines <u>Population</u> : TU en demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> critère secondaire, QSU-B	Réduction du craving de sevrage et de récompense ( $p < 0.001$ ) du groupe V+Z comparé au groupe V+P
Ebbert et al, 2011	Etats-Unis	38/38	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> durant 12 semaines <u>Suivi</u> : 6 mois <u>Population</u> : TU tabac à mâcher <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MNWS	Réduction significative du craving dans le groupe traité par varenicline, comparé au placebo ( $p = 0.006$ )
Foulds et al, 2013	Etats-Unis	2403/1434	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> <u>Suivi</u> : 11 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère, MNWS	Diminution du craving ( $p < 0.01$ )

**Tableau n°5 (suite) :** Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Franklin et al, 2011	Etats-Unis	11/11	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> et sessions d'exposition à des cues + IRMf <u>Suivi</u> : 21 jours <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire,	Diminution du craving induit par des cues dans le groupe traité (p<0.01) comparé au placebo
Green et al, 2018	Etats-Unis	37	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> <u>Suivi</u> : 20 jours, mesures 10j avant et 10jours après le traitement. <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, TCS	Reduction du craving sous varenicline (p=0.01), comparé au placebo
Hitsman et al, 2013	Etats-Unis	38	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg monodose</b> puis exposition à des cues 4h après administration <u>Suivi</u> : 375mn, 7 jours de washout <u>Population</u> : Tu non en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, MNWS	Diminution du craving tonique (p=0.002) mais pas d'effet sur le craving induit par des cues.  Effet maximum à 262mn post prise.
Hughes et al, 2011	Etats-Unis	107/111	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> durant 2 à 8 semaines associée à un accompagnement addictologique <u>Suivi</u> : 6 mois <u>Population</u> : TU en pré contemplation <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MNWS	Diminution du craving sous varenicline (p<0.001) comparé au placebo

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Nakamura et al, 2007	Japon	153-154-156/154	Intervention : <b>Varenicline 0-0,5-1-2mg/j</b> durant 12 semaines et accompagnement addictologique Suivi : 52 semaines Population : TU en demande de sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle multicentrique Mesure du craving : critère secondaire, MNWS, QSU	Réduction du craving (0.5mg : p=0.01 ; 1mg et plus : p<0.001) dans le groupe traité, comparé au placebo.
Ray et al, 2013	Etats-Unis	40	Intervention : <b>Varenicline 2mg/j</b> 10 jours puis exposition à des cues Suivi : 20 jours Population : TU Environnement : expérimental Type d'étude : crossover Mesure du craving : critère primaire, QSU	Réduction du craving tonique et induit par des cues neutres (p<0.01). Absence de résultat significatif sur craving par stress comparé au placebo.
Tønnesen et al, 2012	Pays-Bas	70/69	Intervention 1 : SN + <b>Varenicline 2mg/j</b> Intervention 2 : SN + placebo Durant 12 semaines + accompagnement addictologique Suivi : 52 semaines Population : TU abstinents + SN > 11 mois souhaitant l'arrêter Environnement : hospitalisation 1 semaine puis écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, QSU	Réduction du craving sous varenicline (p<0.001) comparé au placebo
Fecteau et al, 2018	Etats-Unis	12	Intervention : <b>tDCS</b> ciblant le CPFDL droit 2 j/5 et session d'exposition à des cues Suivi : 5jours, washout 3 mois Population : TU, phase de pré contemplation Environnement : expérimental Type d'étude : crossover, aveugle Mesure du craving : critère secondaire, QSU	Comparé au placebo, réduction uniquement de l'item « envie de fumer » (p<0.02) de la QSU du craving induit par des cues.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*SN : Substitution nicotinique \*CPF DL : Cortex PréFrontal DorsoLatéral

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Li et al, 2017	Etats-Unis	16	<u>Intervention</u> : 2 sessions de <b>rTMS 10Hz</b> sur le CPFDL gauche à 1 semaine d'intervalle suivis d'une session d'exposition à des cues. <u>Suivi</u> : le temps de l'intervention <u>Population</u> : TU non en demande de soins, droitiers <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving induit par des cues ( $p=0.18$ ) comparé au placebo
Trojak et al, 2015	France	18/19	<u>Intervention</u> : 10 sessions de <b>rTMS 1Hz</b> ciblant le CPFDL droit sur 2 semaines + patch de nicotine de 21mg diminué progressivement <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU ayant rechuté, demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Diminution de la composante compulsive du <i>craving</i> à l'évaluation à la fin de la 2 <sup>e</sup> semaine ( $p=0.011$ ), comparé au placebo.
King et al, 2000	Etats-Unis	11/11	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg</b> monodose et consommation de tabac. <u>Suivi</u> : 1h <u>Population</u> : TU, abstinence 12h <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSUC	Diminution niveau du craving après une consommation de tabac ( $p<0.05$ ) sur la mesure à 1h, comparé au placebo. Effet significatif sur les fumeurs ayant des hauts niveaux de craving uniquement.
King et al, 2012	Etats-Unis	162/154	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> + patch de nicotine + TCC pour le sevrage/semaine pendant 4 semaines Puis naltrexone seul 12 semaines <u>Suivi</u> : 52 semaines <u>Population</u> : TU en demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU	Diminution significative du <i>craving</i> ( $p<0.05$ ) dans le groupe traité comparé au placebo.  Pas d'effet après l'arrêt du traitement.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
King et al, 2013	Etats-Unis	161/154	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> <u>Suivi</u> : 1 semaine avec sevrage <u>Population</u> : TU en demande de sevrage + alcool <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU	Comparé au placebo, diminution du craving dans le groupe traité (p=0.02)
Allen et al, 2000	Etats-Unis	16/14 femmes	<u>Intervention</u> : <b>patch de nicotine</b> durant 5 jours d'abstinence puis 2 jours d'usage, pendant phase folliculaire et fin de la phase lutéale. Dosage adaptée à l'usage. <u>Suivi</u> : Inclusion 4 à 6 semaines avant l'intervention pour obtenir informations sur le cycle et évaluer l'usage habituel. Evaluations quotidiennes. <u>Population</u> : TU non en demande de sevrage, femme avec des cycles menstruels réguliers <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU	Réduction du craving dans le groupe patch-nicotine, comparé au placebo (p=0.022).  Effet du patch selon la phase du cycle (p=0.043) : réduction supérieure du craving et du syndrome pré-menstruel par la patch-N durant la phase lutéale.
Allen et al, 2004	Etats-Unis	25-24/23-22  Femmes	<u>Intervention</u> : <b>patch de nicotine</b> associé à une accompagnement addictologique. Dose adaptée à l'usage. <u>Suivi</u> : 3 semaines (1 usage et 2 semaines de sevrage) <u>Population</u> : TU, ménopause, ajustement sur l'emploi d'un THS <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU	Réduction du craving, sous-catégorie « désire de fumer » (p=0.008)  Pas d'effet retrouvé entre patch (nicotine ou placebo) et la présence ou l'absence d'un THS.
Atzori et al, 2008	Angleterre	22	<u>Intervention</u> : <b>Pastille de 4mg de nicotine/2h</b> pendant 8h. <u>Suivi</u> : 8h <u>Population</u> : TU, après 17h d'abstinence <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaires, MMWS	Réduction du craving dans le groupe traité (p<0.001), comparé au placebo.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*THS : Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Barrette et al, 2011	Suède	15	<u>Intervention 1</u> : « <b>Swedish-style snus</b> » ou placebo <u>Intervention 2</u> : pastille nicotine ou placebo 30mn puis usage tabac à volonté. <u>Suivi</u> : 1h <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU, EVA	Réduction significative du craving comparé au placebo (p<0.01)  Uniquement chez les hommes (p<0.05)
Demazières et al, 2006	France	24	<u>Intervention</u> : <b>Pastille nicotine 1,5mg</b> <u>Suivi</u> : 2 jours, 12 jours entre chaque session. <u>Population</u> : TU modéré <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA, QSU-BF	Réduction significative du craving dans le groupe nicotine, par rapport au placebo (p=0.0001)
Donny et al, 2015	Etats-Unis	119-122-119-119-119-123/118	<u>Intervention</u> : <b>cigarettes à teneur réduite en nicotine</b> (15.8-5.2-2.4-1.3-0.4mg/g de tabac) ou consommation des cigarettes habituelles <u>Suivi</u> : 6 semaines <u>Population</u> : TU non en demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <sup>1</sup> <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU	A 6 semaines : Réduction du craving dans les groupes à teneur réduite 2.4 – 0,4mg/g (p<0.001) comparé au groupe contrôle.
Ebbert et al, 2009	Etats-Unis	136/134	<u>Intervention</u> : Sevrage avec <b>pastille nicotine 4mg</b> pendant 12 semaines (maximum 16/j). Les patients ont reçu une brochure d'information d'aide au sevrage et des conseils à chaque visite. <u>Suivi</u> : 6mois, des sujets abstinents à 12semaines. <u>Population</u> : <b>TU tabac à mâcher</b> <u>Environnement</u> : Ecologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MNWS	Diminution du <i>craving</i> dans le groupe traité (p=0.006)

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Hajek et al, 1989	Angleterre	20/20	Intervention : « <b>smoke free cigarette</b> » <b>9.5mg</b> de nicotine ou 0.1mg de nicotine (placebo) Substitution tabac par le dispositif expérimental Suivi : 24h, évaluation à H0 et H24 Population : TU en attente d'admission pour sevrage Environnement : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, MNWS	Diminution du craving avec la smoke-free cigarette comparée au placebo (p<0.02)
Hatsukami et al, 2000	Etats-Unis	100/101 100/101	Intervention 1 : <b>Patch nicotine ou patch placebo</b> Début à 21mg/j puis réduction progressive sur 10 semaines Intervention 2 : tabac à la menthe (sans nicotine) ou conventionnel Suivi : 62 semaines Population : TU tabac à mâcher, motivé pour sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, MNWS	Diminuer craving sous patch de nicotine (p<0.001) comparé au placebo.
Hatsukami et al, 1991	Etats-Unis	178- 181/159- 162 femmes	Intervention : <b>Nicotine gum 2mg</b> pour sevrage ou placebo +/- accompagnement pour ne pas prendre de poids pendant le sevrage Suivi : 28 jours, évaluation 2-7-14-28jours Population : TU en soins Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Diminution de la sévérité du craving dans le groupe nicotine comparé au placebo (p0.05)
Hjalmarson et al, 1984	Suède	106/99	Intervention : <b>chewing gum 2mg de nicotine</b> ou placebo associé à une accompagnement addictologique pour sevrage Suivi : 2 ans Population : TU en soins Environnement : hospitalisation 6 semaines, écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, ?	Réduction du craving dans le groupe nicotine comparé au placebo (p<0.001)

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Hurt et al, 1998	Etats-Unis	31/16 31/15	<u>Intervention 1</u> : <b>spray nicotine intra-nasal 1mg ou placebo</b> <u>Intervention 2</u> : gum de nicotine 4mg ou placebo <u>Suivi</u> : Evaluation 30-120mn avant prise <u>Population</u> : TU, abstinent pendant 1 nuit (moyenne 24cig/j) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Groupe spray : réduction du craving ( $p < 0.05$ ) dans le groupe nicotine, de 5 à 100mn après administration.
Jorenby et al, 1996	Etats-Unis	105/106	<u>Intervention</u> : <b>Patch nicotine 21mg</b> associé à un accompagnement intensif pour sevrage <u>Suivi</u> : 5 semaines, sujets abstinentes <u>Population</u> : TU en sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, MNWS	Réduction du craving dans le groupe nicotine comparé au placebo ( $p < 0.05$ )
Lunell et al, 1995	Suède	15	<u>Intervention</u> : <b>Inhalateur de vapeurs de nicotine 10mg</b> (5 et 15 dispositifs/j) <u>Suivi</u> : 2 jours <u>Population</u> : TU, personnel hospitalier <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction significative du craving comparé au placebo ( $p < 0.005$ )
McGrath et al, 2012	Canada	28	<u>Intervention</u> : <b>Inhaleur de nicotine 4mg</b> et sessions d'exposition à des cues associées au jeu 30mn après le début <u>Suivi</u> : le temps de l'intervention <u>Population</u> : TU abstinent depuis 12h+ jeu pathologique <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Inhaleur de nicotine a significativement réduit le craving pour le tabac ( $p < 0.05$ ) mais pas le craving pour le jeu, comparé au placebo.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Molander et al, 2000	Suède	20	<u>Intervention</u> : <b>Comprimés de nicotine sublinguale 2mg</b> (5 à 20/j) <u>Suivi</u> : 2j <u>Population</u> : TU sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving dans le groupe sous nicotine comparé au placebo (p=0.0001)
Morissette et al, 2012	Canada	99	<u>Intervention</u> : <b>Patch de nicotine 21mg</b> posé 30mn après dernière cigarette et session d'exposition à des cues 5h après la pose du patch. <u>Suivi</u> : 1j, 2j de washout <u>Population</u> : TU en demande de soins + trouble anxieux (61) ou non (38) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère, QSU	Craving plus élevé dans le groupe patch nicotine comparé au placebo (<0.05) avant les interventions, puis réduction significative après pose du patch (p<0.001) et exposition aux cues (p<0.001)  Exposition à des cues : sujets sous patch ont eu des cravings plus bas que ceux sous placebo pour les cues associées au tabac et neutres (p<0.001 et 0.1)
Rose et al, 2001	Etats-Unis	16/16	<u>Intervention</u> : <b>patch de nicotine 0-21-42mg/j</b> Associé à <b>mécamylamine 0 – 10mg</b> 2h30 avec intervention : usage tabac à volonté <u>Suivi</u> : 3h <u>Population</u> : TU abstinents depuis 12h <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, SJQ modifié	Comparé au placebo, le patch de nicotine a réduit le craving à toutes les mesures (p<0.01)  Effet dose dépendant, se poursuit sous mécamylamine même si molécule tend à réduire effet du patch (p=0.009)
Russel et al, 1993	Angleterre	400-400/400	<u>Intervention</u> : <b>Patch nicotine 15mg ou 10mg</b> 16h/j avec décroissance progressive pendant 18 semaines associé à un accompagnement addictologique pendant 12 semaines. <u>Suivi</u> : 1 an <u>Population</u> : TU en demande de sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, ?	Le patch de nicotine a réduit le craving durant les 3 premières semaines comparé au placebo (p<0.001). Pas de différence à la 6 et 12 <sup>e</sup> semaine.  Effet dose - dépendant.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*SJQ : Shiffman Jarvik Questionnaire

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Schneider et al, 1996	Etats-Unis	112/111	<u>Intervention</u> : <b>inhaleur de nicotine 5mg</b> (4 à 20 inhaleurs/j) pour initier un sevrage <u>Suivi</u> : 52 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, SCS	Réduction significative du craving dans le groupe inhaleur comparé au placebo aux 2 premières évaluations uniquement (J3- 1 semaine) ( $p < 0.001$ )
Shiffman et al, 2000	Etats-Unis	212/209	<u>Intervention</u> : <b>patch de nicotine 14 puis 7mg/j</b> (2 semaines par patch) <u>Suivi</u> : 4 semaines, évaluation téléphonique quotidienne <u>Population</u> : TU sévère, sevré pendant 6 semaines avec patch 21mg <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving comparé au placebo ( $p < 0.001$ puis $p < 0.02$ ).
Shiffman et al, 2002	Etats-Unis	459-450/458-451	<u>Intervention</u> : <b>pastille de nicotine 0-2-4mg</b> selon le niveau de dépendance. Sevrage assisté avec pastilles. <u>Suivi</u> : 52 semaines, évaluations hebdomadaires <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du niveau de craving les 2 premières semaines dans les 2 groupes actifs ( $p < 0.001$ )
Shiffman, 2008	Etats-Unis	459-450 /458-451	<u>Intervention</u> : <b>pastille de nicotine 0-2-4mg</b> selon le niveau de dépendance <u>Suivi</u> : 1 semaines + 6 semaines de sevrage <u>Population</u> : TU (+/- 30 cigarettes/j) <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MNWS	TU léger/pastille 2mg : réduction significative du craving pendant les 3 premières semaines, comparé au placebo ( $p = 0.012-0.033$ )  TU sévère/pastille 4mg: réduction du craving tout au long des 6 semaines ( $P < 0.001 - P = 0.028$ )

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Shiffman et al, 2005	Etats-Unis	188/136	Intervention : <b>Patch de nicotine 0-35mg</b> Suivi : 6 semaines à partir du sevrage Population : TU en demande de sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EMA	Réduction du craving significative dans le groupe patch comparé au placebo (p<0.001)
Sutherland et al, 1992	Angleterre	116/111	Intervention : <b>Spray nasal de nicotine 0.5mg/shot</b> associé à un <b>groupe de soutien au sevrage</b> pendant 4 semaines. Placebo : spray au poivre. Suivi : 12 mois Population : TU en attente de sevrage hospitalier Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Moins de craving les premières 48h du sevrage avec le spray de nicotine que le placebo (p=0.011)
Teneggi et al, 2002	Italie	24	Intervention : <b>patch nicotine 0-21mg/24h</b> pendant sevrage 2 groupes contrôle : usage et sevrage tabac. Suivi : 3j, 10j de washout Population : TU non en demande de sevrage Environnement : expérimental Type d'étude : crossover, double aveugle Mesure du craving : critère primaire, QSU	Diminution du craving dans le groupe avec patch de nicotine (p<0.001) comparé au placebo.
Thornlet et al, 2009	Nouvelle-Zélande	28/27/29	Intervention : <b>Nicotine « pouch » 4mg</b> ou placebo « pouch » ou chewing gum nicotine 4mg. Suivi : 1h, 3 jours entre chaque session. Population : TU non en demande de soins Environnement : expérimental Type d'étude : crossover double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Diminution du craving avec la pouch de nicotine comparée au placebo (p=0.002)

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*EMA : Ecological Momentary Assessment

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Tiffany et al, 2000	Etats-Unis	31/30	<u>Intervention</u> : <b>Patch nicotine 0-21mg</b> et sessions d'exposition à des cues 2 sessions séparées de 6h. <u>Suivi</u> : le temps des interventions <u>Population</u> : TU non en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU	Réduction du craving lié à l'abstinence pour les sujets ayant un patch de nicotine, comparé au placebo (p<0.05). Pas d'effet sur le craving induit par des cues.
Udo et al, 2013	Etats-Unis	22	<u>Intervention 1</u> : patch nicotine 21mg + <b>spray nasal de nicotine</b> 1mg <u>Intervention 2</u> : patch nicotine 21mg + spray placebo 6h après pose du patch et 10mn après spray : ingestion d'alcool libre pendant 4h <u>Suivi</u> : le temps de l'expérimentation <u>Population</u> : TU + usager à risque alcool non en soins <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU, AUQ	Craving pour l'alcool réduit dans le groupe spray nicotine comparé au placebo (p=0.042).
Wallström et al, 2000	Suède	58-65/84-40	<u>Intervention</u> : <b>comprimé de nicotine sublinguale 2mg</b> durant 3 à 6mois ainsi qu'un accompagnement au sevrage. <u>Suivi</u> : 12mois <u>Population</u> : TU motivés pour sevrage, service de chirurgie ORL, ajustement sur sévérité de la dépendance (FTQ+/- 7) <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Environnement</u> : Ecologique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, TWS	Réduction du craving chez les patients présentant un TU sévère les 8 premiers jours (p<0.001 -0.05) comparé au placebo

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*AUQ : Alcool Urge Questionnaire \*FTQ : Fagerström Questionnaire \*TWS : Tobacco Withdrawal Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Westman et al, 1995	Etats-Unis	50/50	<u>Intervention 1</u> : patch de nicotine 21mg avec réduction progressive + <b>inhaleur d'acide citrique</b> <u>Intervention 2</u> : patch de nicotine + inhaleur placebo 10 semaines Suivi : 6 mois Population : TU en demande de sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction supérieure du craving dans le groupe inhaleur AC (p=0.05) comparé au placebo.
Hamidovic et al, 2017	Etats-Unis	12/12	<u>Intervention</u> : <b>Insuline intra-nasale 60UI</b> à partir du 2 <sup>e</sup> jour d'abstinence suivi d'une épreuve de stress. <u>Suivi</u> : 100mn après l'épreuve Population : TU après une nuit d'abstinence Environnement : expérimental Type d'étude : aveugle Mesure du craving : critère primaire, QSU	L'insuline intranasale a réduit le craving (p<0.05) à la nicotine au réveil, dans la journée, durant l'épreuve de stress et à la dernière mesure (+100mn), comparé au groupe contrôle.
Scerbo et al, 2009	Canada	18	<u>Intervention 1</u> : activité passive <u>Intervention 2</u> : <b>marche</b> (45-50% FCM) <u>Intervention 3</u> : <b>course</b> (80-85% FCM) 15mn par intervention Suivi : Evaluation avant, moitié de l'activité et post traitement 0-10-20-30mn Population : TU abstinent 3h avant chaque session Environnement : expérimental Type d'étude : crossover Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction significative du craving dans les deux activités physiques comparé à l'intervention passive : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Marche vs passif : p=0.0001 à 0.021 (du milieu d'activité jusqu'à 10mn post-activité)</li> <li>- Course vs passif : p=0.0001 à 0.027 (du milieu d'activité jusqu'à 20mn post-activité).</li> </ul> Pas de différences entre marche et course dans significativité des résultats.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*UI : Unités Internationales \* FCM : Fréquence Cardiaque Maximale



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Berlin et al, 2005	France	12	Intervention : <b>Glucose</b> 32.5g ou 75g/200ml Groupe contrôle : aspartame 0.6g/200mL Suivi : 5h, 1 semaine d'intervalle en chaque intervention Population : TU après une nuit d'abstinence Environnement : expérimental Type d'étude : double aveugle crossover Mesure du craving : critère primaire, Brief-TCQ	Réduction des niveaux de <i>craving</i> dans les groupes recevant du glucose comparé au contrôle (p=0.024)  Effet dose dépendant.
Ruscio et al 2015	Etats-Unis	24/20	Intervention : <b>Mindfulness 20mn/j</b> Groupe contrôle : fausse méditation Les deux interventions sont des séances digitales Suivi : 2 semaines Population : TU Environnement : écologique Mesure du craving : critère primaire, EMA	Réduction du craving (p=0.001) comparé au groupe contrôle.
Shahab et al, 2012	Angleterre	23/25	Intervention : <b>Méditation</b> / Mindfulness 30mn/j Groupe contrôle : relaxation 5h sur 2 semaines, tous les soirs. + IRMf avant et à la fin du programme Suivi : 2 semaines Population : TU non en demande de sevrage. Groupe contrôle : non-fumeur Environnement : expérimental Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction significative du craving entre les deux groupes sur la mesure à la fin du programme (p=0.0001)
Liu et al, 2010	Chine	20/21	Intervention : <b>Aripiprazole 0-10mg/J</b> Suivi : 2semaines Population : TU, chinois Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, QSU	Réduction des cravings au réveil et post prandiaux sur toutes les mesures avec aripiprazole, comparé au placebo (p<0.05)  Dès le 1 <sup>er</sup> jour de traitement.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Hutchison et al, 2003	Etats-Unis	31/28	<p><u>Intervention</u> : <b>Olanzapine</b> 0-5mg pendant 5 jours puis session expérimentale d'exposition à des cues, 8h après dernière dose de traitement</p> <p>Puis consommation de cigarettes avec ou sans nicotine.</p> <p><u>Suivi</u> : 1 semaine entre chaque session</p> <p><u>Population</u> : TU abstinent depuis 8h</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA</p>	<p>Réduction du craving induit par les cues par l'olanzapine comparée au placebo (<math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>Pas d'effet sur le craving de récompense après usage.</p>
Rohsenow et al 2008	Etats-Unis	24	<p><u>Intervention</u> : <b>Olanzapine 0-2.5-5mg</b> monodose et session d'exposition à des cues 10h après la prise.</p> <p><u>Suivi</u> : durant l'intervention</p> <p><u>Population</u> TU abstinent pendant 10h</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU</p>	Olanzapine 2.5mg a réduit significativement le craving induit par des cues ( $p < 0.05$ )
Diehl et al, 2009	Allemagne	14/12	<p><u>Intervention</u> : <b>Rivastigmine 6mg/j</b> pendant 4 semaines</p> <p>4 semaines x 3 : évaluation, intervention, suivi</p> <p><u>Suivi</u> : 12 semaines.</p> <p><u>Population</u> : TU + alcool, après sevrage hospitalier d'alcool et 6 mois d'abstinence minimum en alcool.</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU, QAU</p>	Réduction du craving sous rivastigmine ( $p < 0.0001$ ) comparé au placebo.
Froeliger et al, 2015	Etats-Unis	8/8	<p><u>Intervention</u> : <b>NAC 2400mg/j</b> en 2 prises.</p> <p>+ IRMf au 4<sup>e</sup> jour.</p> <p><u>Suivi</u> : 4 jours</p> <p><u>Population</u> : TU non en demande de soins, maintenus abstinent avec une motivation financière.</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, SJWQ</p>	Diminution du craving ( $p < 0.01$ ) comparé au placebo

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*QAU : Questionnaire Alcool Urge \*SJWQ : Shiffman Javick Withdrawal Questionnaire \*NAC : N-Acetyl-Cystéine

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Glassman et al, 1984	Etats-Unis	15	Intervention 1 : <b>Clonidine</b> 0.2mg Intervention 2 : <b>alprazolam</b> 1mg En 2 prises espacées de 90mn. Suivi : 1j x 3 Population : TU sévère abstinents depuis 24h Environnement : expérimental Type d'étude : crossover double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du craving significative par l'alprazolam (p<0.05) et la clonidine (p<0.01), comparé à un placebo.
Hilleman et al, 1992	Etats-Unis	20/20	Intervention : <b>Buspirone</b> 30mg/j en 3 prises Sevrage au 22 <sup>e</sup> jour. Suivi : 4 semaines Population : TU sévère souhaitant se sevrer Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du craving sous buspirone (p=0.02) comparé au placebo.
Miller et al, 2016	Etats-Unis	17	Intervention : <b>Ocytocine intranasale 40ui</b> puis session d'exposition à des cues. Suivi : 90mn, 1h d'intervalle entre les 2 sessions Population : TU abstinents depuis 12h Environnement : expérimental Type d'étude : crossover, double aveugle Mesure du craving : critère primaire, TCQ, QSU	Comparé au placebo, l'ocytocine a réduit le craving induit par des cues (p<0.05)  Pas d'effet sur le craving tonique basale.
Murphy et al, 1990	Etats-Unis	11/12	Intervention : <b>Doxepine 0-150mg/j</b> Prémédication 21 jours, puis sevrage tabac à partir du 22 <sup>e</sup> jour. Suivi : 28 jours Population : TU, ayant déjà rechuté avec des symptômes de sevrage importants Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critères primaires, ?	Réduction significative du craving (p<0.01) et notamment de son intensité (p<0.02) après le sevrage.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Santa-Ana et al, 2009	Etats-Unis	12/13	<p><u>Intervention</u> : <b>D-Cycloserine (DCS) 0-50mg</b>, 1h avant chaque session de traitement par exposition à des cues (2 au total) en vivo</p> <p><u>Suivi</u> : 4 semaines, 1 semaine entre chaque session.</p> <p><u>Population</u> : TU non en demande de sevrage, après une nuit d'abstinence</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental et écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, QSU, EVA</p>	Comparé au placebo, DCS a réduit les niveaux du craving sur toutes les mesures ( $p < 0.01$ ) et des symptômes physiologiques associées.
Sofuoglu et al, 2001	Etats-Unis	12 femmes	<p><u>Intervention</u> : <b>Progestérone micronisée 0-200mg</b> PO 2.5h avant de fumer. Traitement entre les 3<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> jour du cycle menstruel.</p> <p><u>Suivi</u> : le temps de l'intervention</p> <p><u>Population</u> : TU, plusieurs échecs de sevrage, après une nuit d'abstinence</p> <p><u>Environnement</u> : expérimentale</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, NWSC</p>	Réduction du craving avant la consommation de tabac sous progestérone ( $p < 0.05$ ) comparé au placebo.
Sofuoglu et al, 2009	Etats-Unis	12	<p><u>Intervention</u> : <b>Minocycline 0-200mg/j</b> pendant 4j. Le 4<sup>e</sup> jour injection IV d'un soluté salé et de nicotine (0.5 puis 1mg/70kg) à 30mn d'intervalle.</p> <p><u>Suivi</u> : washout de 4j entre les 2 sessions</p> <p><u>Population</u> : TU, après une nuit d'abstinence</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaires, NWCQ</p>	Réduction du craving pour la cigarette sous minocycline ( $p < 0.05$ ) comparé au placebo.

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*NWSC :Nicotine Withdrawal Symptoms Checklist

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/placebo	Intervention	Principaux résultats
Sofuoglu et al, 2012	Etats-Unis	12	<p><u>Intervention</u> : <b>Galantamine 0-8mg/j</b> pendant 4 jours. Le 4<sup>e</sup> jour injection IV d'un soluté salé et de nicotine (1mg/70kg) à 60mn d'intervalle.</p> <p><u>Suivi</u> : washout de minimum 4j entre chaque session</p> <p><u>Population</u> : TU non en demande de soins</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, QSU</p>	Comparé au placebo, GAL a réduit le facteur 1 de QSU (p<0.05) uniquement.
Sofuoglu et al, 2005	Etats-Unis	12	<p><u>Intervention</u> : <b>Tiagabine 0-4-8mg</b> 2h avant l'injection en IV soluté salé puis nicotine (1.5mg/70kg) à 30mn d'intervalle.</p> <p><u>Suivi</u> : 2 et 7 jours entre chaque session</p> <p><u>Population</u> : TU non en demande de soins</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, NWSC</p>	<b>Tiagabine 8 mg</b> atténue le craving de récompense suite l'administration de nicotine comparé au placebo (p=0.02)

Tableau n°5 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU du tabac. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Addolorato et al, 2002	Italie	20/19	<u>Intervention</u> : <b>Baclofène 10mg x 3/j</b> <u>Suivi</u> : 4 semaines, évaluation hebdomadaire <u>Population</u> : TU en soins, après 12-24h d'abstinence <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, OCDS	Réduction significative du craving dans les 2 groupes (baclofène et placebo) avec une réduction plus importante dans le groupe baclofène : effet du temps ( $p<0.00005$ ) et du traitement ( $p<0.05$ ). Réduction de la composante obsessionnelle et compulsive du craving sur l'OCDS.
Gallimberti et al, 1992	Italie	36/35	<u>Intervention</u> : <b>Baclofène 50mg/kg/j</b> en 3 prises <u>Suivi</u> : 3 mois, évaluation hebdomadaire <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, ACS	Réduction significative du craving comparé au placebo à partir du 2 <sup>e</sup> mois ( $p<0.001$ )
Moncini et al, 2000	Italie	9/8	<u>Intervention</u> : <b>Baclofène 50mg/kg/j</b> <u>Suivi</u> : 6 mois, évaluation / 2 semaines <u>Population</u> : TU après 30 jours de sevrage hospitalier <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, ACS	Réduction significative du craving à 6 mois dans les 2 groupes (baclofène et placebo), avec une réduction supérieure significative dans le groupe baclofène ( $p<0.05$ )
Reynaud et al, 2017	France	158/162	<u>Intervention</u> : <b>Baclofène 180mg/j</b> <u>Suivi</u> : 26 semaines <u>Population</u> : TU après sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	Diminution du craving ( $p=0.017$ ) dans le groupe traité

Tableau n°6: Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo \*OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale \*ACS : Alcool Craving Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Batki et al, 2014	Etats-Unis	15/15	<u>Intervention</u> : <b>Topiramate 300mg/j</b> en 2 prises/jour <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU en demande de soins et PTSD <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	Réduction du craving pour l'alcool sous topiramate comparé au placebo ( $p < 0.025$ )
Kampman et al, 2013	Etats-Unis	83/87	<u>Intervention</u> : <b>Topiramate 300mg/j</b> en 2 prises/j et psychothérapie individuelle hebdomadaire <u>Suivi</u> : 13 semaines <u>Population</u> : TU + cocaïne sevrés +/- cannabis, en soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, MCCS, PACS	Réduction du craving pour l'alcool significative dans le groupe topiramate ( $p < 0.05$ ) au fil du temps ( $p < 0.001$ ).  Pas d'effet significatif sur le craving pour la cocaïne.
Martinotti et al, 2014	Italie	26/26	<u>Intervention</u> : <b>Topiramate 100mg/j</b> en 2 prises/j et programme de réhabilitation bi-hebdomadaire <u>Suivi</u> : 6 semaines <u>Population</u> : TU sevrés, en soins, souhaitant l'abstinence <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS, EVA	Réduction significative du craving : VAS ( $p < 0.05$ ) et OCDS ( $p < 0.001$ ) dans sa composante obsessionnelle et compulsive.
Miranda et al, 2014	Etats-Unis	59/57	<u>Intervention</u> : <b>Topiramate 200mg/j en 2 prises</b> et 1 exposition expérimentale à des cues puis suivi ambulatoire. <u>Population</u> : TU non en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimentale et écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EMA	Réduction du craving induit par des cues en laboratoire ( $p < 0.04$ ).  Absence d'effet significatif en conditions écologiques.

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contre placebo. \*PTSD : Etat de Stress Post-Traumatique \*PACS : Penn Alcohol Craving Scale \*MCCS : Minnesota Cocaine Craving Scale \*EMA : Ecological Momentary Assessment

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Haass-Koffler et al, 2017	Etats-Unis	90 (10x9)	<u>Intervention</u> : association topiramate 0-100-200mg/j et aripirazole 0-7.5-15mg/j et administration d'alcool en condition expérimentale lors de 5 <sup>e</sup> semaine. <u>Suivi</u> : 5 semaines <u>Population</u> : TU non en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique et expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, AUQ	<b>Topiramate 200mg</b> diminue le craving (p<0.05) comparé au placebo et une posologie inférieure de topiramate.  Absence d'efficacité sur le craving une fois la consommation d'alcool commencée.
Rubio et al, 2009	Espagne	32/31 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Topiramate 250mg/j</b> <u>Suivi</u> : 12 semaines (5 semaines pour atteindre dose cible puis 7 semaines de suivi) <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, CSS	Diminution du craving (p<0.04) sous topiramate comparé au placebo.
Monti et al, 1999	Etas-Unis	30/38	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 1 semaine et session d'exposition à des cues expérimentales. <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU abstinents après sevrage hospitalier préalable. <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, URS	Moins de craving lors de la session d'exposition aux cues dans le groupe traité comparé au placebo (p<0.05)

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.\*AUQ : Alcool Urge Questionnaire \* CCS Craving Scale Score \*URS : Urge Rating Scale



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Litten et al, 2013	Etats-Unis	99/101	Intervention : <b>Varenicline 2mg/ j</b> Suivi : 13 semaines Population : TU +/- tabac Environnement : écologique Type d'étude : Multicentrique, double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, PACS	Diminution du craving dans le groupe traité comparé au placebo (p=0.01)
Schacht et al, 2014	Etats-Unis	18/17	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 2mg/j</b> durant 14 jours puis session d'exposition à des cues <u>Suivi</u> : 14 jours Population : TU non en demande de soins +/- tabac Environnement : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, OCDS	Réduction du craving sur les 2 semaines de suivi comparé au placebo (p=0.04).  Pas d'effet sur craving induit par des cues.
Verplaetse et al, 2016	Etats-Unis	20-20/20	<u>Intervention</u> : <b>Varenicline 0-1-2mg/j</b> durant 7 jours et administration en laboratoire d'alcool (0.03g/L) <u>Suivi</u> : 8 jours <u>Population</u> : TU avec binge drinking mini 1/semaine +/- tabac +/- THC occasionnel, non en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, AUQ, QSU-Brief	Réduction du craving tonique pour l'alcool significative comparé au placebo pour 2mg/j (p=0.05), avant ingestion.  Réduction du craving durant le priming à 2mg/j comparé au placebo.
		12-15/17	<u>Intervention</u> : Poursuite de la précédente intervention avec 2 sessions d'administration en laboratoire d'alcool IV (0.08g/L) ou d'un placebo <u>Suivi</u> : 3 semaines <u>Population</u> : TU avec binge drinking +/- tabac +/- THC occasionnel, non en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, AUQ	Réduction significative du craving pour les deux posologies avant ingestion d'alcool (p=0.05) comparé au placebo.  Réduction craving durant le priming à 2mg/j uniquement (p=0.05).

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*QSU : Questionnaire of Smoking Urge

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Balldin et al, 2006	Suède	25 31 30 32	<u>Intervention 1</u> : <b>Naltrexone 50mg/ + TCC</b> <u>Intervention 2</u> : Naltrexone 50mg + thérapie de soutien <u>Intervention 3</u> : Placebo + TCC <u>Intervention 4</u> : Placebo + thérapie de soutien <u>Suivi</u> : 6 mois <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	Réduction du craving pour les sujets traités par naltrexone (p=0.029).  Pas d'effet des différentes psychothérapies, seules ou avec naltrexone sur le craving.
Drobes et al, 2006	Etats-Unis	30-29/50 36-31/30	<u>Intervention 1</u> : <b>Naltrexone 50mg/ j</b> <u>Intervention 2</u> : <b>Nalméfène 40mg/j</b> Pendant 7 jours puis session d'alcoolisation en laboratoire <u>Suivi</u> : 1 heure après administration alcool <u>Population</u> : TU non en demande (125) de soins et usagers (90) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : ouverte <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, ACQ	Diminution des niveaux de craving et de l'effet induit par l'alcool avec les deux antagonistes opioïdes dans les deux populations (p<0.01).  Pour les TU : Le nalmefene a réduit significativement le craving à tous les points de mesures durant 1h. Le naltrexone, uniquement au 1 <sup>er</sup> (à 20mn)
Huang et al, 2005	Taiwan	20/20 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> introduit après 1 semaine de sevrage hospitalier <u>Suivi</u> : 14 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : hospitalisation (2semaines) puis écologique. <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du craving comparé au placebo (p<0.001).  Effet plus marqué à partir de la 6 <sup>e</sup> semaine.
Miranda et al, 2013	Etats-Unis	22	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> et session d'exposition à des cues <u>Suivi</u> : 8 à 10jours d'intervention, 4 à 11 jours de washout. <u>Population</u> : TU, adolescents de 15 à 19ans <u>Environnement</u> : écologique puis expérimentale <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, AUQ, EMA	Diminution du craving induit par des cues en laboratoire et en condition environnementales (p<0.04)

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Monti et al, 1999	Etas-Unis	30/38	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 1 semaine et session d'exposition à des cues expérimentales. <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU abstinentes après sevrage hospitalier préalable. <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, URS	Moins de craving lors de la session d'exposition aux cues dans le groupe traité comparé au placebo ( $p < 0.05$ )
Myrick et al, 2008	Etats-Unis	23 23 20/ 24	<u>Intervention 1</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> <u>Intervention 2</u> : <b>Ondansetron 0.5mg/j</b> <u>Intervention 3</u> : bithérapie active <u>Intervention 4</u> : bithérapie placebo Durant 7 jours puis exposition à des cues expérimentales <u>Suivi</u> : 8 jours <u>Population</u> : TU non en demande de soins et usagers <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	TU : réduction du <i>craving</i> induit des cues par le traitement combiné actif comparé au placebo ( $p = 0.04$ )
Na et al, 2002	Corée du sud	15 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 1 semaine et <u>administration</u> expérimentale d'alcool IV (0.5ml/kg) <u>Suivi</u> : 1 heure, une semaine de washout <u>Population</u> : usagers <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du craving après consommation uniquement. Mesures à 20 et 60mn ( $p = 0.013$ ).
O'Malley et al, 2006	Etats-Unis	16/27	<u>Intervention 1</u> : <b>Naltrexone 50mg/j + coping</b> <u>Intervention 2</u> : Naltrexone 50mg/j + thérapie de soutien <u>Intervention 3</u> : Placebo + coping <u>Intervention 4</u> : Placebo + thérapie de soutien Les séances de psychothérapies étaient hebdomadaires <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Niveaux de craving moins élevés avant/pendant/après chute dans les groupes sous naltrexone, comparé au placebo ( $p < 0.01$ ).  Effet temps x traitement ( $p < 0.0001$ )

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
O'Malley et al, 2002	Etats-Unis	8/10	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 6 jours puis administration d'alcool PO 0.03g/dL <u>Suivi</u> : 2h <u>Population</u> : TU non en demande de soins, hospitalisation avant et 3 jours après intervention. <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, AUQ	Niveau de craving de base inférieur dans le groupe traité par naltrexone (30mn avant ingestion d'alcool) ( $p<0.05$ ).  Niveau de craving inférieur comparé au placebo durant la prise d'alcool ( $p<0.05$ ).
Palfai et al, 1999	Etats-Unis	36	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg</b> suivi d'une exposition à des cues et d'une consommation d'alcool. <u>Suivi</u> : 90mn, 14 jours de washout <u>Population</u> : usagers à risque <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving induit par des cues significative ( $p<0.05$ ) uniquement pour les sujets ayant une anticipation positive élevée par rapport à la consommation d'alcool.
Petrakis et al, 2005	Etats-Unis	59 64 65 66	<u>Intervention 1</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> <u>Intervention 2</u> : placebo <u>Intervention 3</u> : Naltrexone 50mg/j – <b>disulfiram 250mg/j</b> <u>Intervention 4</u> : placebo – disulfiram 250mg/j <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU +/- cocaïne et trouble de l'axe 1 (vétérans en soins) <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, ouverte pour le disulfiram. <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	Réduction du craving dans les groupes de traitement actif ( $p=0.01$ ) comparé au placebo.  Pas d'avantage à la bithérapie naltrexone – disulfiram comparé une monothérapie active.
Ray et al, 2007	Etats-Unis	40	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 3jours puis administration de doses croissantes d'alcool IV (0.02, 0.04, 0.06mg/L) <u>Suivi</u> : le temps de l'intervention, 7 jours washout <u>Population</u> : usagers à risque non en demande de soins, génotypés pour gène OMPR1 (25 vs 15 avec allèle G) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaires, AUQ	Réduction significative du craving dans le groupe traité par naltrexone, comparativement au placebo, pour les doses de 0.04 et 0.06mg/L d'alcool ( $p=0.01$ ).  Moins de craving chez sujets ayant minimum 1 copie de l'allèle G ( $p<0.05$ ) (gène du récepteur opioïde $\mu$ )

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Ray et al, 2011	Etats-Unis	35	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> pendant 4 jours puis administration d'alcool IV <u>Suivi</u> : le temps de l'intervention, 7 jours de washout <u>Population</u> : TU léger non en demande de soins, ethnique asiatique, génotypé pour gène OPMR1 (Asn40 : 13, hétéro ou homozygote Asp40: 22) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle, crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, AUQ	Réduction du craving significative ( $p < 0.05$ ) dans le groupe sous naltrexone chez les patients Asp40, comparé au placebo et sujets Asn40
Chick et al, 2000	Angleterre	90/85	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone 50mg/j</b> associé à une prise en charge psychosociale <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : multicentrique, double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, OCDS	Réduction significative du craving comparé au placebo à partir de la 6 <sup>e</sup> semaine ( $p < 0.05$ )
O'malley et al, 2018	Etats-Unis	104-100-101/101	<u>Intervention</u> : <b>Samidorphan 0-1-2,5-10mg/j</b> <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : essai phase 2, double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction significative du craving dans le groupe traité ( $p = 0.044$ ) comparé au placebo. Effet dose – dépendant.
Lee et al, 2015	Corée du Sud	10/ 10 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Acupuncture</b> Zhubin (KI9) 2 fois semaine Groupe contrôle : usage d'aiguilles-placebo (absence de pénétration dans la peau) Session d'exposition à des <i>cues</i> associées à l'alcool hebdomadaire <u>Suivi</u> : 4 semaines <u>Population</u> : TU en soins abstinents (sevrage thérapeutique 3 semaines avant le début d'intervention) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving induit par les <i>cues</i> associées à l'alcool dans le groupe recevant la vraie – acupuncture, comparé au groupe contrôle ( $p < 0.01$ ), à partir de la 1 <sup>ère</sup> semaine de traitement.  Effet temps x traitement ( $p < 0.01$ )

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*OPMR : Récepteur Opiode  $\mu$

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Martinotti et al, 2010	Italie	21-23/20	Intervention : <b>Acetyl-L-Carnitine 0-1-3g/j</b> (ALC) IV puis PO Suivi : 90 jours Population : TU anhédoniques en soins, sevrés pour l'inclusion. Exclusion des troubles de l'axe I. Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	A partir du 10 <sup>e</sup> jour, réduction significative du craving dans le groupe ALC 1g (p=0.035) comparé au placebo.
Boggio et al, 2008	Brésil	13	Intervention : <b>tDCS</b> sur le CPFDL bilatéraux (AG-CD et inversement) puis 2 sessions d'expositions à des cues. Groupe contrôle : arrêt appareil à 30s. Suivi : 48h de washout entre chaque session 4 mesures : initiale/avant tDCS après cues/ après tDCS – après 2 <sup>e</sup> session cues Population : TU en soins abstinentes Environnement : expérimental Type d'étude : crossover double aveugle Mesure du craving : critère principal, AUQ	tDCS active AG/CD réduit le craving (p=0.02) tDCS active AD/CG réduit le craving (p<0.0001) comparativement au groupe contrôle Pas de différence significative entre les 2 sessions actives  Effet intervention x temps (p=0.0003) Pas d'augmentation du craving induit par les cues dans les condition actives lors de la 2 <sup>e</sup> exposition.
Ceccanti et al, 2015	Italie	9/9	Intervention : <b>10 sessions rTMS</b> (20Hz, 120% PM) (5/semaine) ciblant CPFDM, bobine solénoïde Suivi : 6 mois Population : TU en soins, sevrage thérapeutique hospitalier 10 jours avant l'intervention Environnement : hospitalisation puis écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction significative du craving dans le groupe rTMS comparé au placebo immédiatement après la session et à 1 mois (p=0.025 et 0.038)
Da Silva et al, 2013	Brésil	6/7	Intervention : 5 sessions hebdomadaires <b>tDCS</b> ciblant CPFDL gauche en association au traitement conventionnel. 2 sessions d'exposition à des cues avant et après les 5 séances. Suivi : 5 semaines Population : TU en soins Environnement : expérimentale Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, OCDS	Réduction du craving induit par des cues entre la 1 <sup>ere</sup> et dernière session comparativement au groupe contrôle (p=0.015)

**Tableau n°6 (suite)** : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*A : Anode \*C : Cathode \*D : Droit : G : Gauche \*PM : Potentiel moteur \*Hz : Hertz

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Den Uyl et al, 2016	Pays-Bas	20 19 20 19	<u>Intervention 1</u> : MBC + /tDCS + <u>Intervention 2</u> : MBC - / tDCS + <u>Intervention 3</u> : MBC +/- tDCS - <u>Intervention 4</u> : MBC - / tDCS - Sessions quotidiennes de tDCS (15 mn, 1mA) ciblant le CPFDL gauche et de modifications des biais cognitifs (MBC) Intervention suivi d'une session d'exposition aux cues <u>Suivi</u> : 3-4 jours <u>Population</u> : Usage à risque, étudiants <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, ACS	Le craving induit par des cues a été réduit par la tDCS (p=0.01). Pas d'efficacité sur le craving tonique en post-intervention.  Absence d'action synergique des deux interventions ou du MBC sur craving.
Naranjo et al, 1992	Etats-Unis	16	<u>Intervention</u> : <b>Citalopram 40mg/j</b> 7 jours et ingestion expérimental d'alcool PO. <u>Suivi</u> : 1 semaine de traitement x2, 1 semaine de washout <u>Population</u> : TU, absence de dépression <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Diminution du craving sous citalopram comparé au placebo (p<0.05) Diminution du plaisir à boire et de la consommation d'alcool, augmentation du nombre de jours d'abstinence.
Naranjo et al, 1994	Etats-Unis	8/8	<u>Intervention</u> : 1 semaine de suivi/ 2 semaines de placebo/ 2 semaines de <b>fluoxetine 60mg/j</b> . Puis ingestion expérimentale d'alcool PO. <u>Suivi</u> : 5 semaines. <u>Population</u> : TU non en demande de soins, absence de dépression <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du craving sous fluoxetine comparé au placebo (p<0.05) en situation écologique et lors de la session de consommation d'alcool.  Réduction des consommations d'alcool, du poids
Zorick et al, 2019	Etats-Unis	10/10	<u>Intervention</u> : <b>Citalopram 40mg IV</b> suivi d'une session d'exposition à des cues.et d'un PET-scan. <u>Suivi</u> : 1 semaine <u>Population</u> : TU non alcoolisé lors des intervention. <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, AUQ	Diminution du craving induit par des cues dans le groupe traité par citalopram comparé au placebo (p=0.003)

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*MBC : Modification des Biais Cognitifs \*PET-Scan : Topographie à Emission de Positons - Scanner

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Kampman et al, 2006	Etats-Unis	16-13/13-15	<u>Intervention</u> : <b>Quetiapine 400mg/j</b> <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU de type A et B, après sevrage <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, PACS	Diminution du craving par la quétiapine chez les patients présentant un TU de type B uniquement, comparé au placebo (p=0.04)
Ray et al, 2011	Etats-Unis	10/10	<u>Intervention</u> : <b>Quetiapine 400mg/j</b> Titration progressive en 1semaine/ dose cible maintenue pendant 4semaines/ arrêt progressif sur 6semaines. Session expérimentale d'administration d'alcool IV ou d'un placebo suivi d'une session d'exposition à des cues hebdomadaire durant la période où la dose cible est atteinte. <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU non en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique et expérimentale. <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, AUQ, OCDS, PACS	Réduction du craving dans le groupe traité comparativement au placebo : - suite à l'administration d'alcool (p<0.05) - à l'exposition à des cues associées à l'alcool (p<0.05) - du craving basale en conditions écologiques (p<0.01)
Lawford et al, 1995	Australie	14-21/4-13	<u>Intervention</u> : <b>Bromocriptine 7.5mg/j</b> <u>Suivi</u> : 6semaines <u>Population</u> : TU, génotypé sur le Rc à la dopamine A1/A2 <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, ?	Réduction significative du craving dans le groupe traité à partir de la 3 <sup>e</sup> semaine (p=0.027) Réduction significativement plus importante dans le groupe A1 par rapport à A2 (p=0.001) Effet traitement x allèle (p=0.011)
Borg et al, 1983	Norvège	24/26	<u>Intervention</u> : <b>Bromocriptine 2.5mg/j</b> pendant 3 mois puis <b>5mg/j</b> sur la fin de l'étude <u>Suivi</u> : 6 mois <u>Population</u> : TU chronique <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire , EVA	Réduction du craving comparé au placebo, à partir de 1 mois de traitement (p<0.05), avec une réduction progressive tout au long des 6 mois (p<0.001)

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Johnson et al, 2002	Etats-Unis	253	<u>Intervention</u> : 1 semaine de prescription de placebo puis randomisation : <b>Ondansetron 0-1-4-16µg/kg/j</b> associé à des séances hebdomadaires de TCC <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU précoce et tardif (âge de début supérieur ou inférieur à 25ans) <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Pour les TU précoces : Réduction significative du craving par l'ondansetron 4µg/kg/jour (p=0.001), comparé au placebo.
Arias et al, 2010	Etats-Unis	20/20	<u>Intervention</u> : <b>Zoniramide 100 à 500mg/j</b> associé à 6 séances bi-hebdomadaires de TCC et <b>psychoéducation</b> . <u>Suivi</u> : 12 semaines. <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, AUQ	Réduction du craving (p=0.006), comparé au placebo
Hammarberg et al, 2009	Suède	28/28	<u>Intervention</u> : <b>Acamprosate 1998mg/j</b> et sessions d'exposition à des cues et ingestion expérimentale d'alcool. <u>Suivi</u> : 21 jours <u>Population</u> : TU en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA, DAQ	Réduction du craving induit par la consommation d'alcool dans le groupe traité par rapport au placebo (p<0.05) Corrélation inverse entre taux sanguin d'acamprosate et craving (p<0.05) selon DAQ Pas d'effet sur la réactivité aux cues.
			<u>Intervention</u> : <b>Acamprosate 1998mg/j</b> <u>Suivi</u> : 21jours <u>Population</u> : TU en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, OCDS	Réduction du craving sous acamprosate comparé au placebo (p<0.05), à partir de la 3 <sup>e</sup> semaine de traitement.

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.\*DAQ : Desire for Alcohol Questionnaire

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Fox et al, 2011	Etats-Unis	9/8	<u>Intervention</u> : <b>Prazosine 16mg/j</b> et 3 sessions d'exposition à des cues durant le suivi. <u>Suivi</u> : 4 semaines, mesures durant l'heure suivant la session <u>Population</u> : TU récemment abstinents en demande de soins <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving induit par le stress ( $p<0.04$ ) dans le groupe prazosine comparé au placebo.
Horwitz et al, 1989	Etats-Unis	88/92	<u>Intervention</u> : <b>Atenolol</b> selon les constantes 0mg si FC<50bpm / 50mg si FC 50-79bpm / 100mg si>80 Associé : hydratation, vitaminothérapie, oxazepam 60 à 120mg/j + prise en charge psychosociale. <u>Suivi</u> : 14jours <u>Population</u> : TU, sevrage thérapeutique <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Diminution du craving lié au sevrage dans le groupe atenolol comparé au placebo ( $p=0.03$ )
Bruno et al, 1989	Italie	24/21	<u>Intervention</u> : <b>Buspirone 15 à 30mg</b> en 3 prises/j <u>Suivi</u> : 8 semaines <u>Population</u> : TU léger à modéré en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction significative du craving dans le groupe traité ( $p=0.001$ )
Hutchison et al, 2006	Etats-Unis	23-10/19-12	<u>Intervention</u> : <b>Olanzapine 5mg /j</b> pendant 2 semaines suivi d'une session d'exposition à des cues <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU abstinents depuis minimum 21 jours lors de l'inclusion, avec sans plus de 7 répétitions VNTR sur l'exon 3 du gène du récepteur à la dopamine D4 (DRD4). <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, AUQ	Comparativement au placebo, diminution du <i>craving</i> induits par les cues dans le groupe traité par olanzapine ayant la forme longue du gène ( $p<0.05$ )

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Mason et al, 2014	Etats-Unis	54-47/49	<u>Intervention</u> : <b>Gabapentine 0- 900-1800mg/j</b> <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, ACQ	Réduction du craving (p=0.03) comparé au placebo, dose dépendante.
Vendruscolo et al, 2015	Etats-Unis	28/26	<u>Intervention</u> : <b>Mifepristone 600mg/j</b> et session expérimentale d'exposition à des cues <u>Suivi</u> : 1 semaine <u>Population</u> : TU, abstinent les 3 derniers jours de l'expérimentation <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du craving induit par des cues comparé au placebo (p<0.05)
Staiger et al, 1999	Australie	25/ 25 hommes	<u>Intervention</u> : 10 sessions de <b>thérapie d'exposition à des cues (TEC)</b> Le groupe contrôle : exposition à une boisson non alcoolisée. <u>Suivi</u> : 5 jours <u>Population</u> : TU hospitalisés pour sevrage thérapeutique d'alcool, abstinent depuis au moins 8j <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction de la réactivité aux cues dans le groupe TEC (p<0.01).
Wiers et al, 2015	Pays-Bas	14/14	<u>Intervention</u> : 6 sessions <b>d'entraînement de modification des biais cognitifs</b> puis exposition à des cues associées à l'alcool + IRMf (avant – après). Groupe contrôle : entraînement factice <u>Suivi</u> : 3 semaines <u>Population</u> : TU récemment abstinent (<4 mois) <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, DAQ	Diminution du craving induit par des cues dans le groupe traité comparé au groupe contrôle (p=0.002)

Tableau n°6 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction à l'alcool. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*DAQ : Desire for Alcohol Questionnaire \*IRMf : IRM fonctionnelle

Etude (premier auteur et année)	Pays	N	Intervention	Principaux résultats
Haney et al, 2007	Etats-Unis	8 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Lofexidine</b> 2.4mg et/ou <b>THC oral 10mg x 5 prises/jour</b> . <u>Suivi</u> 7 jours x 4 entrecoupés de 3 jours de <i>washout</i> <u>Population</u> : TU sévère non en demande de soins (12 joints/jour). <u>Environnement</u> : 3jours hospitalisation puis écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Seule l'association des 2 molécules a significativement réduit le <i>craving</i> (p<0.01) durant la période de sevrage.
Haney et al, 2003	Etats-Unis	7 hommes	<u>Intervention</u> : <b>THC</b> oral 50mg <u>Suivi</u> : 35 jours, comprenant une période d'abstinence et d'usage de cannabis-vrai ou -placebo. <u>Population</u> : TU (6 joints/jour) <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, MWC	Diminution de l'intensité du <b>craving</b> lors des périodes de sevrage (p<0.05) sous THC oral.
Lundahl et al, 2015	Etats-Unis	14	<u>Intervention</u> : <b>THC</b> oral 0-10-20mg puis 3 sessions expérimentales <b>d'exposition à des cues</b> . <u>Suivi</u> : 30mn. 7 jours de washout entre chaque session <u>Population</u> : TU non en demande de soins, absence de coaddiction. <u>Environnement</u> : expérimental. <u>Type d'étude</u> : double aveugle crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA, MCQ-BF, QSU	Le pré-traitement par THC a diminué les <i>cravings</i> induits par les <i>cues</i> associées à la marijuana (p=0.003, p=0.013).

Tableau n°7: Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction au cannabis. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*MWC : Marijuana Withdrawal Checklist \* QSU : Questionnaire of Smoking Urge \*MCQ : Marijuana Craving Questionnaire

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
MacRae-Clark et al, 2013	Etats-Unis	16	<u>Intervention</u> : <b>Ocytocine</b> 40UI spray nasal puis réalisation d'une épreuve stressante. <u>Suivi</u> :1h <u>Population</u> : TU, absence de coaddiction. <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, MCQ	L'ocytocine réduit le <i>craving</i> pour le cannabis immédiatement après l'épreuve stressante (p=0.020) et à 5mn (p=0.017)

Tableau n°7 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du trouble de l'usage du cannabis. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \* MCQ : Marijuana Craving Questionnaire

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Adler et al, 2018	Brésil	28/26	<u>Intervention</u> : <b>Homéopathie Q-potencies</b> (opium et Erythroxylum coca) associée à une réhabilitation psychosociale. <u>Suivi</u> : 8 semaines. Evaluation toutes les 2 semaines. <u>Population</u> : TU +/- alcool <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, CCS	Diminution de la fréquence des <i>cravings</i> à partir de la 4 <sup>e</sup> semaine ( $p < 0.05$ ). Pas d'effet significatif sur leur intensité.
Avants et al, 1995	Etats-Unis	20/20	<u>Intervention</u> : <b>Acupuncture</b> chinoise 5jours/semaine <u>Suivi</u> : 6 semaines <u>Population</u> : TU (fumée, IV, intra-nasale) et opiacés sous méthadone (dose moyenne 72.6mg). 45% des patients séropositifs au VIH. <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> ( $p < 0.05$ ) au long des 6 semaines ( $p < 0.001$ ) chez les patients recevant les séances de vraie – acupuncture, comparé au groupe contrôle.
Batista et al, 2015	Brésil	17/19 hommes	<u>Intervention</u> : <b>tDCS</b> hebdomadaire ciblant le CPFDL bilatéral AD/CG <u>Suivi</u> : 4 semaines <u>Population</u> : TU crack abstiné <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, OCCS	Réduction linéaire du <i>craving</i> ( $p = 0.028$ ) comparé au placebo, tout au long des 4 semaines ( $p = 0.047$ ).
Dieckmann et al, 2014	Brésil	56/55 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Bipéridene</b> 2mg associé à des séances de TCC hebdomadaires en groupe (3 cp/jour puis réduction progressive et arrêt les 10 derniers jours de l'étude). <u>Suivi</u> : 8 semaines. <u>Population</u> : TU crack <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, CCS	Réduction significative du <i>craving</i> dans le groupe traité ( $p < 0.001$ ), comparé au placebo, avec un effet temps – traitement ( $p < 0.01$ ) le 2 <sup>e</sup> mois.

Tableau n°8 : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU de la cocaïne. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*A : Anode \*C : Cathode \*D :Droit \*G :Gauche \*CCS : Cocaine Craving Scale \*OCCS : Obsessive Cocaine Compulsive Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Fox et al, 2014	Etats-Unis	21/19	Intervention : <b>Guanfacine 2 – 3mg</b> puis exposition à des <i>cues</i> . Suivi : 4 semaines Population : TU + alcool + tabac Environnement : hospitalisation Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Femmes : Diminution du <i>craving</i> pour la cocaïne (p<0.0001 et <0.02) et l'alcool (p<0.0001 et 0.003) immédiatement après exposition et à 5mn. Niveaux initiaux de <i>craving</i> plus élevés chez les femmes pour la cocaïne et l'alcool, comparés aux hommes.  Hommes et femmes : Diminution du <i>craving</i> pour le tabac (p=0.003).
Fox et al, 2013	Etats-Unis	21/21	Intervention : <b>Progestérone</b> micronisée 400mg/j durant 7 jours puis exposition à des <i>cues</i> . Suivi : 10 jours Population : TU en demande de soins, femmes en âge de procréer +/- TU alcool et tabac associé Environnement : hospitalisation Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CCQ	Réduction du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> associés à la cocaïne (p<0.05) avec un effet temps x traitement (p<0.05), autant chez les hommes que les femmes.
Fox et al, 2012	Etats-Unis	6/9	Intervention : <b>Guanfacine 2-3mg/j</b> puis exposition à des <i>cues</i> lors de la 4e semaine. Suivi : 5 semaines Population : TU + tabac Environnement : hospitalisation Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Résultats significatifs pour une posologie de 3mg/j.  Pas d'augmentation du <i>craving</i> pour la cocaïne (p=0.04 et 0.05), le tabac (p=0.05 et 0.004) induit par des <i>cues</i> associées à la substance et le stress dans le groupe traité, comparé au placebo.
Gawin et al, 1989	Etats-Unis	24/24	Intervention 1 : <b>Désipramine 2.5mg/kg/j</b> associé à des séances hebdomadaires de <b>psychothérapies individuelles</b> . Suivi : 6 semaines Population : TU en soins Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CCS	Réduction du <i>craving</i> à partir de 4 semaines (p<0.001).

Tableau n° 8 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU de la cocaïne. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \* CCS : Cocaine Craving Scale

Etude (premier et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Johnson et al, 2013	Etats-Unis	71/71	Intervention : <b>Topiramate</b> 300mg/j associé à des séances hebdomadaires de <b>TCC</b> . Suivi : 12 semaines Population : TU Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, CCS	Réduction de l'intensité et de la fréquence du <i>craving</i> sous topiramate ( $p < 0.05$ )
Larowe et al, 2006	Etats-Unis	13	Intervention : <b>N-acétyl-cystéine 2400mg/j</b> Suivi : 3 jours Population : TU non en demande de soins, sevrage Environnement : hospitalisation Type d'étude : double aveugle, crossover, essai de phase 1 Mesure du craving : critère secondaire, CSSA	Réduction du <i>craving</i> dans le groupe traité ( $p < 0.05$ )
Larowe et al, 2013	Etats-Unis	43-41/42	Intervention : <b>N-acétyl-cystéine</b> 1200mg ou 2400mg/j associé à une <b>TCC hebdomadaire</b> . Suivi : 8 semaines Population : TU en demande de soins Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, BSCS	Réduction significative du <i>craving</i> pour les 2 posologies, comparé au placebo ( $p < 0.05$ ) Réduction du <i>craving</i> en fonction du temps ( $p < 0.001$ ) et d'autant que le niveau de base est élevé ( $p < 0.01$ ).
Milivojevic et al, 2016	Etats-Unis	23/23	Intervention : <b>Progesterone</b> micronisée 400mg/j pendant 7 jours puis exposition à des images. Suivi : 7 jours Population : TU en demande de soins Environnement : écologique puis expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CCQ	Diminution du <i>craving</i> induit par les <i>cues</i> et le stress ( $p < 0.05$ ).  Absence d'effet sur le <i>craving</i> tonique.

Tableau n° 8 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU de la cocaïne. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \* CCQ : Cocaine Craving Questionnaire \* CCS : Cocaine Craving Scale \* CCSA : Cocaine Selective Severity Assessment \* BSCS : Brief Substance Craving Scale



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Mooney et al, 2009	Etats-Unis	30-25/32	Intervention 1 : Methamphetamine LI 30mg/j Intervention 2 : <b>Methamphetamine LP</b> 30mg/j Associées à de la TCC les 4 premières semaines puis à des séances de gestion de contingence les 4 dernières semaines. Suivi : 8 semaines Population : TU en demande de soins, sevrage préalable Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> dans le groupe LP comparé au placebo (p=0.0451).
Reid et al, 1999	Etats -Unis	23	Intervention : <b>Mecamylamine</b> 2.5mg monodose suivi d'une exposition à des cues. Suivi : 2 jours Population : TU (crack) et tabac Environnement : expérimental Type d'étude : crossover et double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> dans le groupe traité (p<0.05)
Saladin et al, 2013	Etats-Unis	26/24	Intervention : Exposition à des <i>cues</i> suivi de la prise de <b>propranolol 40mg LI</b> (+ Patch nicotine si fumeur) Suivi : Evaluation à 1h, 24h et 1 semaine. Population : TU Environnement : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CDMSS	Réduction du <i>craving</i> sous propranolol juste après l'exposition au <i>cues</i> (p=0.03).  Résultats non significatifs à 1 semaine.
Satel et al, 1995	Etats-Unis	14/15 hommes	Intervention : <b>Déplétion en tryptophane</b> suivi d'une exposition à des <i>cues</i> . Suivi : 2 jours Population : TU Environnement : 21 <sup>e</sup> jours d'hospitalisation Type d'étude : double aveugle crossover Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction de l'intensité du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> (p=0.0008).

Tableau n° 8 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le TU de la cocaïne. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*CDMS : Craving Distress Mood States Scale \*LI : Libération Immédiate \*LP : Libération Prolongée

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Carrico et al, 2018	Etats-Unis	55/55 hommes	<u>Intervention</u> : 5 sessions <b>d'expérience d'affects positifs</b> en complément de séances de <b>gestion de contingence</b> . Le groupe contrôle a bénéficié de séances d'écriture. <u>Suivi</u> : 3 mois <u>Population</u> : TU, sujets ayant des rapports sexuels homosexuels séropositifs au VIH <u>Environnement</u> : écologique Mesure du craving : critère secondaire, PACS et EVA	Diminution du <i>craving</i> pour la METH à 3 mois (p=0.026)
Galloway et al, 2011	Etats-Unis	30/30	<u>Intervention</u> : <b>Dextroamphétamine</b> (d-AMP) 60mg/j associé à des séances de psychothérapie individuelle hebdomadaires. <u>Suivi</u> : 8 semaines <u>Population</u> : TU en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> dans le groupe traité (p=0.022)
Jayaram-Lindström et al, 2008	Suède	40/40	<u>Intervention</u> : <b>Naltrexone</b> 50mg/j associée à des séances bi-hebdomadaires individuelles de <b>psychothérapie de prévention de la rechute</b> . <u>Suivi</u> : 12 semaines <u>Population</u> : TU en demande de soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> à partir de la 4 <sup>e</sup> semaine (p<0.05), avec un effet temps – traitement.

Tableau n°9 : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du TU des amphétamines. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine. \*PACS : Penn Alcohol Craving Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Jayaram-Lindström et al, 2007	Suède	20 hommes	Intervention : <b>Naltrexone</b> 50mg puis administration de 30mg de dexamphétamine IV Suivi : 330mn, 1 semaine de <i>washout</i> . Population : TU abstinents > 30j en soins, en attente d'un traitement pour le TDAH. Type d'étude : double aveugle crossover Mesure du craving : critère secondaire, CAS, EVA	Naltrexone a diminué le <i>craving</i> de récompense (p<0.001)
Liu et al, 2017	Chine	50 hommes	Intervention : <b>rTMS</b> ciblée sur les <b>CPFDL bilatéraux</b> et exposition à des <i>cues</i> . Le groupe contrôle a reçu rTMS région P3 gauche. Suivi : 2 sessions sur 5 jours. Population : TU droitiers en soins Environnement : expérimental Type d'étude : aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Efficacité de la rTMS qu'elle soit appliquée à droit ou à gauche/ et à faible (1Hz) ou haute (10Hz) fréquences sur le <i>craving</i> à la METH (p <0.01)  Avec diminution du <i>craving</i> entre J1 et J5.
Mousavi et al, 2015	Iran	16/16	Intervention : <b>N-acetylcystéine</b> 1200mg/j associé à une prise en charge <b>psychothérapeutique groupale hebdomadaire</b> (TCC et conseils) Suivi : 4 semaines, 3 jours de washout Population : TU METH en demande de soins Environnement : écologique Type d'étude : crossover double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CCQ-Brief modifiée	Efficacité sur le <i>craving</i> (p<0.001) avec un effet NAC – temps (p<0.029).  Effet qui ne perdure pas à l'arrêt du traitement.
Newton et al, 2005	Etats-Unis	10/10	Intervention : <b>Bupropion</b> 150mg/j suivi d'une exposition à des <i>cues</i> avec prise de METH IV 0-15-30mg. Suivi : 6 jours Population : TU METH non en demande de soins Environnement : expérimental Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA, GCS	Réduction du <i>craving</i> de récompense lors de la prise de METH (p<0.05) et réduction du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> (p<0.002) dans le groupe traité avec une interaction temps x traitement.

Tableau n°9 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du craving dans le cadre du TU des amphétamines. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*CAS : Craving for Amphétamine Scale \*CCQ : Cocaine Craving Questionnaire \*GCS : Général Craving Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Ray et al, 2015	Etats-Unis	32	Intervention : <b>Naltrexone</b> 50mg pendant 4 jours suivi d'une exposition à des <i>cues</i> et de la prise IV de METH 30mg. Suivi : 10 jours Population : TU METH non en demande de soins Environnement : expérimental Type d'étude : crossover double aveugle Mesure du craving : critère primaire, MAUQ	Atténuation de la réactivité aux <i>cues</i> et réduction du <i>craving</i> de récompense lors de la prise de METH (p<0.05)
Rezaei et al, 2015	Iran	28/28	Intervention : substitution par <b>Methylphénidate</b> 54 mg/j Suivi : 10 semaines Population : TU METH fumée en demande de soins Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesures du craving : critère secondaire, EVA	Réduction des niveaux de <i>craving</i> (p=0.03) dans le traité
Salehi et al, 2015	Iran,	20/ 20 hommes	Intervention : <b>Buprénorphine sublinguale 6mg/j</b> associée au traitement <b>psychothérapeutique</b> standard (TCC et conseils) Suivi : Traitement pendant 16 semaines et suivi sur 28 semaines. Population : TU METH en soins sans co-addiction. Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, CCQ-Brief modifiée	Réduction significative du <i>craving</i> à partir de la 3 <sup>e</sup> semaine et ce même après l'arrêt du traitement (p<0.05).

Tableau n°9 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du craving dans le cadre du TU des amphétamines. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*MAUQ : MethAmphétamine Urge Questionnaire \* CCQ-Brief : Cocaine Craving Questionnaire - Bref

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Su et al, 2016	Chine	15/15 hommes	Intervention : <b>rTMS 10Hz - 80% rMT</b> ciblant le <b>CPFDL gauche</b> suivi d'une exposition à des <i>cues</i> . Une session quotidienne. Suivi : 5 jours Population : TU METH en soins Type d'étude : double aveugle Environnement : expérimental Mesure du craving : critère primaire, EVA	Diminution du <i>craving</i> induit par les <i>cues</i> à la 5 <sup>e</sup> séance (p=0.008).
Urschel et al, 2009	Etats-Unis	68/67	Intervention : <b>Flumazenil IV 2mg/j</b> et <b>gabapentine PO 1200mg/j</b> associé une prise en charge psychothérapeutique (TCC, conseils) Suivi : 30jours Population : TU METH en demande de sevrage Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction significative du <i>craving</i> (p<0.01)
Wang et al, 2016	Chine	92	Intervention : <b>Exercice physique</b> léger, <b>modéré ou intense durant 30mn</b> . Le groupe contrôle était assigné à un groupe de lecture. Suivi : 50mn Population : TU, casier judiciaire Environnement : expérimental Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> supérieure dans groupe d'exercice modéré – intense immédiatement après l'activité et diminution qui se poursuit durant 50mn (p<0.01)

Tableau n°9 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du TU des amphétamines. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo.

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Beswick et al, 2003	Angleterre	45/44	<p><u>Intervention</u> : Association <b>Lofexidine 1.8mg/j -Naloxone 0.8mg IV/j</b> du 3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du sevrage. Le groupe contrôle a reçu l'association lofexidine – placebo.</p> <p><u>Suivi</u> : 8 jours</p> <p><u>Population</u> : TU admis pour sevrage, <b>méthadone</b> +/- diazepam (maximum 20mg/j) introduit pour gérer les signes de sevrage en opiacés.</p> <p><u>Environnement</u> : hospitalisation</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, HWC</p>	Moins de <i>craving</i> dans le groupe sous Naloxone à partir du 2 <sup>e</sup> jour de traitement (p<0.05), ce qui s'est renforcé avec le temps (J5 p<0.01)
Gerber et al, 2011	Suisse	28	<p><u>Intervention</u> : <b>Diacetylmorphine (DAM) IV</b></p> <p><u>Suivi</u> : 2.5h</p> <p><u>Population</u> : TU en soins, substitués par DAM.</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : crossover</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, HCQ</p>	Diminution du <i>craving</i> par l'injection de DAM (p<0.0001).
Kowalczyk et al, 2015	Etats-Unis	61/57	<p><u>Intervention</u> : <b>Clonidine 0.3mg/j</b></p> <p><u>Suivi</u> : 14 semaines</p> <p><u>Population</u> : TU maintenus abstinents sous buprénorphine depuis 5-6 semaines</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EMA</p>	Réduction de la fréquence de <i>cravings</i> (p<0.001), du <i>craving</i> associé au stress dans le groupe sous clonidine (p<0.001)
Krupitsky et al, 2011	Russie	126/124	<p><u>Intervention</u> : <b>Naltrexone injection mensuelle 380mg/j</b> associée à des conseils individuels pour l'abstinence.</p> <p><u>Suivi</u> : 24 semaines</p> <p><u>Population</u> : TU abstinent depuis 7 jours après hospitalisation</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA</p>	Réduction du <i>craving</i> à partir de la 8 <sup>e</sup> semaine jusqu'à la fin de l'étude (p<0.0048)

Tableau n°10 : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du craving dans le cadre du TU des opiacés. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*EMA : Ecological Momentary Assessment \*DAM : DiAcetylMorphine \*HCQ : Héroïne Craving Questionnaire \*HWC : Héroïne Withdrawal Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Krupitsky et al, 2013	Russie	75 76 75 75	Intervention 1: <b>Naltrexone 50mg/j + guanfacine 1mg/j</b> Intervention 2 : Naltrexone 50mg/j + placebo Intervention 3 : Placebo + guanfacine 1mg/j Intervention 4 : Placebo – placebo Suivi : 6mois Population : TU abstinent depuis minimum 1 semaine Environnement : écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> à partir de la 18 <sup>e</sup> semaine dans les groupes guanfacine(p<0.05).
Ling et al, 2010	Etats-Unis	108/55	Intervention : <b>Implant buprénorphine 80mg x 4 / 6 mois</b> Suivi : 6 mois Population : TU Environnement : écologique Type d'étude : multicentrique, double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> (p<0.001) dans le groupe ayant un implant de buprénorphine.
Mannelli et al, 2009	Etats-Unis	59-58/57	Intervention : <b>Naltrexone micro-dosé</b> 0.25mg ou 0.125mg/j Suivi : 6 jours Population : TU sous méthadone Environnement : hospitalisation Type d'étude : multicentrique, double aveugle Mesure du craving : critère secondaire, SOWS (1 item sur <i>craving</i> )	Réduction du <i>craving</i> (p=0.03) Pas de différence entre les 2 dosages Effet temps x traitement à partir du 4 <sup>e</sup> jour (p=0.001)
Metz et al, 2017	Etats-Unis	14/14	Intervention : <b>lbudilast 50mg/j</b> et administration d'oxycodone (0-15-30mg) Suivi : 6semaines Population : TU non en demande de soins. Sevrés préalablement avec morphine LP pendant 5-6 jours. Environnement : hospitalisation Type d'étude : crossover Mesure du craving : critère primaire, EVA	Diminution <i>craving</i> à l'héroïne dans les 3 expositions (0mg et15mg, p<0.001, 30mg, p=0.016)  Diminution du <i>craving</i> pour la cocaïne et le tabac lors de l'administration de 15mg d'oxycodone (p=0.002)

Tableau n°10 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du TU des opiacés. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*SOWS : Subjective Opiate Withdrawal Scale \*LP : Libération Prolongée

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Moeini et al, 2019	Iran	29/29 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Oxytocine intranasale</b> 40UI puis expositions à des <i>cues</i> <u>Suivi</u> : 60mn après intervention <u>Population</u> : TU <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA, DDQ	Réduction du <i>craving</i> (p=0.005)
Morabbi et al, 2018	Iran	26/25 hommes	<u>Intervention</u> : <b>Pexacerfont</b> 300mg la première semaine, puis réduction de 100mg/semaine. <u>Suivi</u> : 3 semaines <u>Population</u> : TU opiacés seul ou associé à la METH, période de sevrage <u>Environnement</u> : hospitalisation <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Différence des scores de <i>craving</i> significative (p<0.001), dans son intensité et sa fréquence, avec un effet temps-traitement.  Pas de distinction entre <i>craving</i> pour les opiacés ou pour la METH.
Rosenthal et al, 2013	Etats-Unis	114 – 119/54	<u>Intervention</u> : <b>implant de buprénorphine 80mg x 4/ 6 mois</b> ou buprénorphine – naloxone 12-16mg/j en sublingual. Le groupe contrôle a reçu 4 implants placebo. <u>Suivi</u> : 24 semaines <u>Population</u> : TU en soins <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> pour les opiacés comparé au placebo (p<0.0001)  Absence de différence significative entre le <i>craving</i> selon la forme de buprénorphine.
Shen et al, 2016	Chine	10/10 hommes	<u>Intervention</u> : <b>rTMS</b> 10Hz CPFDL gauche puis exposition à des <i>cues</i> vidéos. <u>Suivi</u> : 5 jours <u>Population</u> : TU chronique <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Niveau de <i>craving</i> inférieurs dans le groupe rTMS (p=0.05) à J1, et diminution progressive du niveau de <i>craving</i> au fil du temps (p=0.01 à j5).

Tableau n°10 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du TU des opiacés. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*METH : Méthamphétamines \*DDQ : Desire for Drug Questionnaire



Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Shi et al, 2008	Chine	20-20/20	<u>Intervention</u> : <b>Rapamycine</b> 2.5 ou 5mg suivi d'une exposition à des <i>cues</i> <u>Suivi</u> : aucun <u>Population</u> : TU abstinent hospitalisés <u>Environnement</u> ; expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Efficacité dose dépendance sur le <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> (p=0.004)
Shi et al, 2009	Chine	15-15/15	<u>Intervention</u> : <b>Tetrodotoxine</b> IM 5 ou 10µg puis exposition à des <i>cues</i> . <u>Suivi</u> : Aucun <u>Population</u> : TU abstinent hospitalisés <u>Environnement</u> : expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : Critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> (p=0.0001) par le traitement (p=0.01). Effet dose dépendant.
Sinha et al, 2007	Etats-Unis	8/10	<u>Intervention</u> : <b>Lofexidine 1.2mgx2/j</b> associé à la naltrexone 50mg/j. Session d'exposition à des <i>cues</i> entre la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> semaine. <u>Suivi</u> : 4semaines <u>Population</u> : TU stabilisé avec la bithérapie active pendant 4 semaines. <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> et le stress (p<0.05)
Walter et al, 2015	Suisse	29	<u>Intervention</u> : <b>Cortisol</b> 20mg 105mn avant la prise de TSO et exposition à des <i>cues</i> <u>Suivi</u> : 135mn, <i>washout</i> de 7 – 21 jours <u>Population</u> : TU sous DAM abstinent <u>Environnement</u> ; expérimental <u>Type d'étude</u> : crossover double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA, HCQ	Réduction du <i>craving</i> par le cortisol dans le groupe recevant des doses faibles de TSO <305mg/j (p=0.0074)

Tableau n°10 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du craving dans le cadre du TU des opiacés. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés \*HCQ : Héroïne Craving Questionnaire \*DAM : DiAcétylMorphine

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Wang et al, 2019	Chine	130/130	Intervention : <b>Buprénorphine/naloxone sublinguale</b> Suivi : 14 semaines Population : TU en soins, après période de stabilisation de 21 jours. Environnement ; écologique Type d'étude : multicentrique, double aveugle, phase 3 Mesure du craving : critère secondaire, EVA	Réduction du <i>craving</i> dans le groupe traité (p<0.001)
Wang et al, 2016	Chine	20 hommes	Intervention : <b>tDCS</b> cathodale 105 mA durant 20mn bilatéralement sur les aires fronto-pariéto-temporales puis exposition à des <i>cues</i> Suivi : aucun Population : TU chronique en soins Environnement ; expérimental Type d'étude : aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Diminution du <i>craving</i> dans le groupe traité (p=0.003).
Yang et al, 2008	Chine	59/61	Intervention : <b>Levotetrahydropalmatine</b> 30mg/j pendant 1 mois. Suivi : 5 mois Population : TU abstinent depuis 7jours minimum Environnement : hospitalisation puis écologique Type d'étude : double aveugle Mesure du craving : critère primaire, HWC	Réduction du <i>craving</i> après une semaine de traitement (p=0.0001), et qui perdure à 1 mois de l'arrêt du traitement (p<0.01).
Zhong et al, 2006	Chine	35/35	Intervention : <b>TENS</b> 2Hz 30mn puis exposition à des <i>cues</i> -vidéo. Suivi : 150mn Population : TU abstinent depuis 1 mois Environnement : hospitalisation Type d'étude : aveugle Mesure du craving : critère primaire, EVA	Réduction immédiate du <i>craving</i> induit par des <i>cues</i> dès la fin de la session de TENS 2Hz (p<0.01). Persistance d'une différence significative tout au long des 150mn de suivi post-intervention (p<0.001).

Tableau n°10 (suite) : Synthèse des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cadre du TU des opiacés. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*HWC : Heroine Withdrawal Scale

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Lonergan et al, 2015	Canada	9/8	<p><u>Intervention</u> : <b>Propranolol</b> 1mg/kg 1h avant une session d'exposition à des <i>cues</i> personnels (2 sessions hebdomadaires).</p> <p><u>Suivi</u> : 3 semaines</p> <p><u>Population</u> : TU cocaïne, héroïne, cannabis et alcool en soins ambulatoire</p> <p><u>Environnement</u> : expérimental</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, CCQ, HCQ, MCQ, ACQ</p>	Réduction significative du <i>craving</i> tonique dans le groupe propranolol ( $p < 0.05$ ) à partir de la 6 <sup>e</sup> séance mais pas dans le groupe placebo. Effet temps x intervention ( $p = 0.032$ ) Pas de distinction entre les différents cravings.
Cabrita de Brito, 2016	Brésil	15/15	<p><u>Intervention</u> : <b>Topiramate</b> associé à 1 séance mensuelle de TCC axées sur la restructuration cognitive.</p> <p><u>Suivi</u> : Hebdomadaire sur 12 semaines.</p> <p><u>Population</u> : <b>Joueurs d'argent pathologiques</b> n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge spécialisée dans les 3 mois précédents l'inclusion.</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : double aveugle, multicentrique</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, G-SAS</p>	Réduction du <i>craving</i> , de l'argent et du temps dépensés dans les jeux dans les deux groupes, avec une efficacité supérieure de l'association topiramate-TCC comparé au groupe placebo-TCC ( $p$ respectivement 0.017, 0.007, 0.047)
Li et al, 2018	Etats-Unis	15/15	<p><u>Intervention</u> : <b>Thérapie de pleine conscience</b> en groupe hebdomadaire. Le groupe contrôle a bénéficié de thérapie de soutien en groupe basée sur l'écoute et l'échange empathique.</p> <p><u>Suivi</u> : 3 mois. L'intervention s'étendant sur 8 semaines.</p> <p><u>Population</u> : TU jeux vidéo, usagers d'une université</p> <p><u>Environnement</u> : écologique</p> <p><u>Type d'étude</u> : ouverte</p> <p><u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA</p>	Diminution du <i>craving</i> dans le groupe traité comparative au groupe contrôle ( $p = 0.42$ ).

Tableau n°11: Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans l'addiction au jeu pathologique, à l'addiction aux jeux vidéo et dans un contexte de polytoxicomanie. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*G-SAS : Gambling Symptom Assessment Scale \*CCQ : Cocaïne Craving Questionnaire \* HCQ : Héroïne Craving Questionnaire \* MCQ : Marijuana Craving Questionnaire \* ACQ : Alcool Craving Questionnaire

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Kekic et al, 2017	Angleterre	39	<u>Intervention</u> : 3 sessions de <b>tDCS</b> ciblées sur les CPFDL bilatéraux (AD/CG ou AG/CD) encadrées d'une épreuve d'exposition à des <i>cues</i> alimentaires. <u>Suivi</u> : 24h. <u>Population</u> : BN ayant un poids normal. <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle et crossover. <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA*	Dans les deux conditions actives, le <i>craving</i> alimentaire induit par les <i>cues</i> était significativement réduit après la session de tDCS (p<0.05)
Kekic et al, 2014	Angleterre	17 femmes	<u>Intervention</u> : une session de <b>tDCS</b> AD/CG sur les CPFDL bilatéraux <u>Suivi</u> : 48h <u>Population</u> : BN, <i>binge-eating disorder</i> , obésité secondaire à une alimentation compulsive. <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle et crossover. <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, FCQ-S*, FCT*	Diminution des <i>cravings</i> pour les <b>aliments sucrés</b> uniquement (p<0.05).
Ling Leong et al, 2018	Nouvelle-Zélande	12/12 femmes	<u>Intervention</u> : 6 sessions de <b>Neurofeedback infra-rouge</b> ciblant le cortex cingulaire postérieur. <u>Suivi</u> : 4 semaines <u>Population</u> : obèse <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, FCQ-S*	Réduction du <i>craving</i> dans les sous catégories : envie immédiate de manger (p=0.0004) et anticipation des bénéfices de la consommation alimentaires sur des états thymiques négatifs (p=0.0002).

**Tableau n°12:** Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cas des TCA. Les études sélectionnées sont des essais randomisés contrôlés contre placebo. \*BN : Bulimia Nervosa \* FCQ-S : Food Craving Questionnaire State \* FCT : Food Challenge Task \* FCI-II : Food Craving Inventory – II \*A : Anode \* C : Cathode \*D : Droite \*G : Gauche.

Etude (premier auteur et année)	Pays	N/ placebo	Intervention	Principaux résultats
Uher et al, 2005	Angleterre	13/15 femmes	<u>Intervention</u> : une session de <b>rTMS</b> sur le CPFDL gauche suivie d'une exposition à des <i>cues</i> alimentaires. <u>Suivi</u> : Aucun <u>Population</u> : <i>cravings</i> alimentaires sévère, absence de TCA, en phase folliculaire du cycle. <u>Environnement</u> : Expérimental <u>Type d'étude</u> : double aveugle <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Pas d'augmentation du niveau de craving lors de l'exposition aux <i>cues</i> dans le groupe expérimental ( $p < 0.05$ ).
Van den Eynde et al, 2010	Angleterre	17/20	<u>Intervention</u> : une session de <b>rTMS</b> sur CPFDL gauche suivie exposition à des <i>cues</i> alimentaires. <u>Suivi</u> : 24h. <u>Population</u> : Trouble boulimique, droitier. <u>Environnement</u> : Ecologique. <u>Type d'étude</u> : double aveugle. <u>Mesure du craving</u> : critère primaire, EVA	Réduction significative du craving ( $p = 0.028$ ) alimentaire induit par des <i>cues</i> dans le groupe rTMS.
Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992	Etats-Unis et Canada	129/ 129/ 129 femmes	<u>Intervention</u> : <b>Fluoxetine</b> 20 et 60mg/j. <u>Population</u> : BN <u>Suivi</u> : 8 semaines. L'étude a débuté par 1 semaine de placebo, et les patientes répondant au placebo ont été exclues. <u>Environnement</u> : écologique <u>Type d'étude</u> : aveugle, multicentrique <u>Mesure du craving</u> : critère secondaire, <i>craving</i> pour les aliments sucrés, EVA	La fluoxétine à 20 mg et 60mg/ jour a permis une diminution du <i>craving</i> alimentaire comparé au placebo ( $p = 0.015$ et $p < 0.001$ ). Effet dose-dépendant.

Tableau n°12 (suite) : Présentation synthétique des articles traitant de la prise en charge du *craving* dans le cas de TCA. Il s'agit d'essais randomisés contrôlés contre placebo. \*BN : Bulimia Nervosa \* FCQ-S : Food Craving Questionnaire State \* FCT : Food Challenge Task \* FCI-II : Food Craving Inventory – II \*A : Anode \* C : Cathode \*D : Droite \*G : Gauche.



**AUTEUR : Nom : RICOUX**

**Prénom : Océane**

**Date de soutenance : 25/06/2020**

**Titre de la thèse : Stratégies thérapeutiques efficaces dans la gestion du *craving* : une revue systématique de la littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Addictologie, Psychiatrie**

**DES + spécialité : Psychiatrie**

**Mots-clés : Revue systématique de la littérature, *craving*, addictions, traitement**

**Résumé :**

**Introduction :** L'usage pathologique d'une substance ou d'un comportement est fréquemment précédé d'une sensation désagréable dénommée « *craving* ». Il est révélateur de la perte de contrôle qui caractérise le trouble addictif. Ce lien temporel fait du *craving*, une cible thérapeutique de choix. L'objectif de cette étude est de faire une synthèse des données de la littérature sur les stratégies thérapeutiques efficaces de prise en charge du *craving*.

**Méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la base de données PubMed selon les critères de recommandation PRISMA utilisant l'algorithme de mots clés suivants : (Craving OR Urge) AND (Addict\* OR Substance use disorder OR Dependence OR Gamb\* OR « Compulsive Buying » OR Anorexia OR Bulim\*). La période d'investigation courait jusqu'au 13 mars 2020. Seuls les essais contrôlés randomisés contre placebo, ayant des résultats significatifs et, écrits en anglais ou en français, ont été inclus.

**Résultats :** 195 articles correspondant à nos critères d'inclusion ont été inclus dans notre revue. Pour le tabac et l'alcool des stratégies thérapeutiques s'imposent. Certaines tendances et pistes se dégagent pour le cannabis, les amphétamines, les opiacés et les troubles des conduites alimentaires. Nous ne pouvons conclure pour les autres troubles de l'usage.

**Conclusion :** Le *craving* est une entité imminemment complexe, dont la gestion n'apparaît pas systématiquement corrélée à une modification de l'usage. Les stratégies thérapeutiques actuelles semblent cibler principalement les systèmes de neurotransmissions et les processus cognitifs impliqués dans le processus addictif. Le stress avec son lien aux processus mnésiques et la stimulation cérébrale non invasive constituent des pistes explorées par la recherche clinique.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Renaud JARDRI, Monsieur le Docteur Ali AMAD, Monsieur le Docteur Hugo SAUDI.**

**Directeurs de thèse : Monsieur de Docteur Hugo SAUDI**