

Dr Georges Brousse*, Mme Ingrid de Chazeron**

* Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier, Psychiatre addictologue, Service de psychiatrie et addictologie, CMPB, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, F-63003 Clermont-Ferrand. Courriel : gbrousse@chu-clermontferrand.fr

** Ingénieur de recherche, Service de psychiatrie et addictologie, CMPB, CHU de Clermont-Ferrand, France

Reçu décembre 2013, accepté avril 2014

Le *craving* : des clés pour comprendre

Résumé

La place du concept de *craving*, que l'on pourrait définir comme "l'urgence à consommer" a largement fluctué au cours du temps et apparaît aujourd'hui comme centrale dans la définition et la compréhension des addictions. Plusieurs définitions ont été proposées pour ce phénomène, tantôt centrées sur le manque physique, tantôt centrées sur le désir psychique. De nombreuses données, notamment basées sur la description typologique, semblent évoquer une complexité qui se reflète dans la coexistence de nombreux modèles : les modèles basés sur le conditionnement, cognitifs, de motivation et neurobiologiques. De façon singulière, en fonction des concepts, la notion de conscience du trouble varie et le *craving* nécessairement conscient est un point particulièrement sujet à débats. Par ailleurs, les cliniciens se heurtent à la difficulté de la mesure du phénomène et la question n'est pas encore tranchée sur une approche uni- ou multidimensionnelle, ou différenciée ou non, selon les produits. Enfin, le *craving* est devenu une cible thérapeutique importante dans la prise en charge des patients souffrant d'addictions. Diverses pistes thérapeutiques ont été proposées en lien avec les différentes approches explicatives à la fois psychothérapiques et pharmacothérapiques qui devront être utilisées de façon complémentaire.

Mots-clés

Craving – Définition – Mesure – Psychopathologie – Physiopathologie – Thérapeutique.

Summary

Craving: keys to understanding

Concept of craving, which could be defined as the urge to consume, has widely changed over time, and is emerging as an indispensable construct in the definition and understanding of addictions. Several definitions have been proposed for this phenomenon, sometimes focusing on the physical withdrawal, and sometimes focusing on the psychological desire. In the literature, especially based on typological description, craving triggers a very complex mechanism in which many models coexist: conditioning, cognitive, motivational and neurobiological theories. Singularly, according to concepts, consciousness disorder varies and craving construct that can operate independently from conscious awareness is still on debate. Furthermore clinicians have to face the difficulty of sizing up the phenomenon. The question is not yet settled as to a mono- or multidimensional assessment or a drug-specific assessment or not. Finally, the craving has become an important therapeutic target for addiction treatment programs. Various therapeutic approaches, psychotherapeutic or pharmaceutical orientations, have been proposed in relation to different explanatory theories and should be used in complementary ways.

Key words

Craving – Definition – Measure – Psychopathology – Physiopathology – Therapeutics.

Le concept de *craving* apparaît aujourd'hui central dans la définition et compréhension des addictions. Son introduction récente dans la définition des troubles liés à l'utilisation de substances rend compte de l'importance de cette dimension pour la communauté internationale des cliniciens et des scientifiques. Toutefois, ce concept

reste à ce jour peu documenté dans la littérature clinique et scientifique francophone. Le but de cet article est d'apporter des éclaircissements concernant les définitions, les approches conceptuelles, les outils de mesure, les connaissances physiopathologiques et des approches thérapeutiques du *craving*. Pour ce faire, nous avons réalisé une

revue de la littérature sur le moteur de recherche PubMed et sélectionné 360 articles correspondant aux mots-clés : *craving*, *definition*, *measure*, *physiopathology*, *psychopathology* et *therapeutics*. Plus de 90 articles ont été retenus, correspondant aux principaux travaux permettant une approche non exhaustive mais liminaire de ce concept.

Définition et concepts

Historique

La place de ce que l'on pourrait définir comme "l'urgence à consommer" a largement fluctué au cours du temps dans l'approche des addictions. Ainsi, dans l'Antiquité, on considère que le substrat-clé de ces maladies repose sur la force motrice qui pousse à l'utilisation continue d'une drogue en dépit des conséquences de plus en plus sévères (1). Au 18^{ème} siècle, Lettsom (2) dit des "ivrognes" que *"leur alcool est devenu aussi nécessaire que la nourriture... Ni les menaces, ni les convictions sont assez puissantes pour vaincre [le désir d'alcool], et la victime malheureuse privée de se procurer l'objet fatal est si entichée, comme en dépit d'autant de serrures et de clés, de soudoyer l'infirmière dont il dépend pour la réussite de son projet..."* En 1889, Kerr (3) fait référence au *craving* en décrivant une *"déprivation pathologique du centre de l'appétit"* et l'envie de boire de l'alcool comme *"la punition de Tantale dont la soif ne peut s'éteindre"*. Dix années plus tard, le Manuel Merck recommande l'utilisation de cocaïne pour supprimer ce *craving* à l'alcool (4).

Progressivement, ce terme fera référence à une envie massive d'opioïdes chez les patients dépendants aux opiacés lors d'un syndrome de sevrage et restera lié de façon variée au syndrome de sevrage des substances psychoactives (5, 6), jusqu'en 1955 où l'OMS propose une distinction entre un *craving* non-symbolique associé au sevrage physique et un *craving* symbolique associé à une perte de contrôle et à la rechute (7). Dans les années 1970, il est controversé par les comportementalistes. Ainsi, Mello en 1972 (8) doute de l'utilité de ce concept en évoquant qu'il s'agit d'une tautologie parce que le *craving* se définit le plus souvent par des habitudes de consommation antérieure : si une personne a bu, c'était parce qu'elle ressentait du *craving*. Quant à Marlatt en 1978 (9), il suggère que le *craving* est un épiphénomène, une rationalisation cognitive utilisée par les buveurs pour expliquer la rechute, bien qu'il ne soit ni nécessaire ni suffisant pour provoquer une rechute. C'est à partir des années 1990 que le *craving* a été caractérisé par une approche obsession/compulsion, l'usage de

la substance étant considéré comme un comportement compulsif chez certains patients atteints d'addiction sévère (10).

Ainsi, et à la faveur d'approches contradictoires, tantôt centrées sur le manque physique, tantôt centrées sur le désir psychique, l'absence de définition claire et précise du *craving* a longtemps prévalu. En 1991, un comité d'experts réuni par le US National Institute of Drug Abuse a tenté de clarifier cette définition sans toutefois obtenir un réel consensus (11). Le manque de connaissances concernant les déterminants, les liens avec la consommation et la mesure d'un phénomène (dimension) exprimant l'envie irrésistible du produit (ou de la réalisation du comportement) ont conduit à développer de nouvelles orientations de recherche. Parallèlement, la "renaissance" du concept a été portée dans les années 2000 par le développement de nouveaux médicaments, agissant en particulier sur la perte de contrôle, ainsi qu'au progrès de la neuro-imagerie permettant de mieux cerner les mécanismes physiopathologiques la sous-tendant, pour arriver aujourd'hui à en faire un concept pivot dans la description et le diagnostic des pathologies addictives (12).

Définitions et évolutions conceptuelles

Même si la plupart des chercheurs et des cliniciens utilisent le terme *craving* pour désigner différents types d'envie vis-à-vis du produit telles que vouloir, aimer, désirer, avoir besoin, avoir l'intention ou l'obligation d'utiliser (13, 14), on retrouve également dans la définition anglo-saxonne le concept "d'appétence", il est souvent abordé comme *"un désir puissant de consommer"* (15, 16).

On tend ainsi à le définir comme un symptôme de la dépendance qui pourrait être facilement observé et servir au moins pour partie lors de l'entretien diagnostique. Il a d'ailleurs été proposé comme critère de diagnostic des "Troubles liés à l'utilisation d'une substance/Troubles addictifs" ajoutés dans la dernière version du DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders* – 5) (17).

Malgré cette apparente simplicité de définition, de nombreuses données, notamment basées sur la description typologique (18, 19), semblent évoquer une complexité qui se reflète dans la coexistence de nombreux modèles. Pour l'expliquer, nous allons présenter les quatre modèles explicatifs qui contribuent à la compréhension de cette dimension-clé des pathologies addictives.

Un phénomène conscient ?

En fonction des concepts, la notion de conscience du trouble varie. Le *craving* nécessairement conscient est un point particulièrement sujet à débats. Ainsi, dans la diversité des théories sur le *craving*, des corrélats autonomes et comportementaux d'un *craving* subjectif sont parfois inclus dans sa définition. Dans les versions les plus récentes de la définition du *craving* et en se basant sur le modèle animal de motivation dans l'addiction (37), le système du "vouloir", qui est le substrat hypothétique du *craving*, opérerait principalement à des niveaux implicites, inconscients et basculerait seulement occasionnellement dans une phase de conscience. De même le système de "devoir" (*must do*) rendrait compte d'un impératif automatisé inconscient.

Les quatre grands modèles explicatifs

Les modèles basés sur le conditionnement

Dans les années 1950, apparaissent des modèles explicatifs du *craving* s'appuyant sur les théories du conditionnement et de la rechute avec Wikler en 1948 (5) et Isbell en 1955 (20).

Les stimuli contextuels, essentiellement environnementaux, sont associés par conditionnement à la consommation de la substance. Ainsi, des stimuli de l'environnement, neutres au départ et présents lors de prise répétitive de produit, peuvent permettre, par un processus d'apprentissage conditionné, d'obtenir des réponses conditionnées. Ils deviennent alors des stimuli conditionnels dont la seule présence (par exemple, la vue d'une aiguille et d'une seringue, la vue d'un verre ou d'une bouteille) serait alors capable de déclencher l'envie de consommation associée à une expérience positive (renforcement positif) ou bien évitant une situation négative comme les conséquences de l'absence de prise du produit (renforcement négatif). Si cette envie n'est pas satisfaite rapidement après la présence de ces repères conditionnés, la personne expérimente le *craving*. Ce modèle a été ensuite nuancé par Drummond (14) qui fait la distinction entre *craving* "de sevrage" et *craving* "conditionnel". Le premier est lié aux symptômes physiques de sevrage définissant la dépendance physique indépendante de la situation ou de la condition lors de l'arrêt de la consommation définissant la désintoxication alors que le second correspond aux réponses aux repères contextuels conditionnés, à distance de la désintoxica-

tion, et en période d'abstinence. Ce n'est plus l'absence du produit consommé qui produit le *craving* mais bien le stimulus lui-même. Drummond a proposé que, bien que ces deux formes de *craving* soient probablement corrélées et puissent parfois coexister, le *craving* conditionnel serait plus prédictif de rechute que le *craving* de sevrage. Pour Wikler et son équipe (21), le *craving* est considéré comme un état d'humeur négative et dysphorique en réponse au stimulus conditionné que le patient chercherait à apaiser par la consommation du produit et qui entraînerait le processus de rechute.

Plus récemment, un autre modèle de conditionnement similaire a été évoqué par Siegel (22) et décrit sous le nom de théorie des processus opposants. Au cours de l'histoire de la prise successive de produits, et en plus des stimuli conditionnels environnementaux, des processus compensatoires internes antagonistes (réponses homéostatiques) seraient mis en jeu. Ces derniers seraient responsables de la tolérance au produit via un état hédonique négatif qui compenserait l'état hédonique positif (plaisir) généré par la consommation de substance. Ils seraient également responsables de l'état de dysphorie ressenti par le patient souffrant d'addiction lorsque l'effet du produit consommé a disparu, car les réponses homéostatiques sont des processus plus lents à se mettre en place mais de durée plus longue que l'effet direct de la substance.

Stewart, de Wit et Eikelboom (23) décrivent un modèle de conditionnement alternatif aux précédents. Ils notent que, notamment pour les psychostimulants tels que les amphétamines, l'expérience du *craving* peut correspondre à une phase positive d'attente de plaisir plutôt qu'à une phase négative de mal-être consécutive au phénomène de manque. Ils ont proposé que les stimuli environnementaux conditionnés par les effets agréables de substances pourraient seuls mimer leurs effets. Le *craving* (positivement hédonique) inciterait alors l'individu à prendre plus de substances par le biais d'un processus de renforcement positif.

Quelques nuances sont cependant apportées à ces modèles. Glautier et Remington (24), ainsi que Tiffany (25) soulignent qu'on ne peut présumer qu'un *craving* conditionné par un état hédonique positif ou négatif conduirait nécessairement à la prise de drogues et donc à une rechute potentielle.

Enfin, la théorie de sensibilisation incitative telle que décrite à l'origine par Robinson et Berridge en 1993 (26) est plus un modèle de la dépendance que du *craving* en soi, même si elle sert souvent de modèle explicatif à ce dernier. Ce modèle s'appuie sur la mémoire de la récom-

pense pour expliquer l'installation de l'addiction et décrit le *craving* comme un épiphénomène de conscience du processus de la dépendance (supposé inconscient) et de la rechute. Toutefois, il convient de noter que la plupart des éléments de preuve pour ce modèle sont basés sur l'expérimentation animale utilisant des psychostimulants et que certaines limites, notamment dans la notion de conscience du phénomène de dépendance, peuvent être soulevées.

Ces modèles comportementaux ont permis le développement de prises en charge comportementales de l'addiction, comme par exemple l'extinction des réponses conditionnées à l'absence de substance (27). Cependant ces modèles démontrent leurs limites dans leur dimension explicative du *craving*, ayant conduit au développement d'autres théories cognitivistes.

Les modèles cognitifs

Le *craving* est ici représenté par un ensemble de croyances, d'anticipations, construites depuis l'enfance du patient et appartenant à sa personnalité mais cristallisées sur la substance depuis leur "rencontre".

Marlatt et Gordon en 1985 (28) ont développé une théorie cognitive de l'apprentissage social (SCTL) de rechute et de prévention de la rechute. Ainsi, ils décrivent un processus cognitif "d'attentes" dans le sens "anticipation" lors d'une situation à risque de consommation (par exemple lorsque le sujet alcoolique abstinent doit choisir entre boire ou pas), où la probabilité de rechute est liée à la confiance de l'individu en sa capacité à résister à la tentation. Ainsi, le patient mettrait en balance des facteurs positifs (mener au plaisir, soulager la douleur) et des facteurs négatifs (malaise physique, perte de travail, problèmes familiaux) qui en fonction de leur poids respectif conduiraient ou pas l'individu vers la prise de substance. Dans le cadre de cette théorie, le *craving* serait une réponse conditionnée, comme le désir pour le renforcement des effets de la substance résultant de stimuli associés à une gratification anticipée d'une expérience ultérieure.

Plusieurs chercheurs ont suggéré que le *craving* serait la représentation cognitive des processus physiologiques, tels que ceux découlant de l'arrêt de consommation d'une substance, ou les réponses conditionnées à des stimuli (13, 29-31). Ainsi, Wright et al. en 1993 (32) décrivent quatre types du *craving* :

1. le *craving* en réponse aux symptômes de sevrage – "besoin de se sentir bien à nouveau" ;

2. le *craving* en réponse à l'absence de plaisir – "tentatives d'améliorer l'humeur" ;

3. le *craving* en réponse conditionnée à des stimuli en relation avec la substance ;

4. le *craving* en réponse aux désirs hédonistes – "potentialisation de plaisir physique".

Ces auteurs s'intéressent aux fondements cognitifs du *craving*, en particulier dans les croyances dysfonctionnelles sur le besoin perçu avec une confusion entre "envie" et "besoin".

D'autres modèles voisins ont également été développés :

. Ainsi la théorie "d'étiquetage cognitif" de Schachter et Singer (33) suppose que l'expérience émotionnelle nécessite une interprétation consciente de l'excitation physique. Cet étiquetage cognitif d'un état physiologique serait soumis à des facteurs conjoncturels externes et à un contexte individuel (par exemple : un toxicomane peut interpréter les effets physiologiques internes de l'exposition à des stimuli associés dans le passé avec la consommation de drogues, comme un *craving* pour cette drogue).

. Dans la théorie du "double affect", Baker et collègues (34) s'intéressent aux systèmes de traitement affectifs complexes de la prise de substance. Le *craving* (positif ou négatif) peut être induit par des mouvements émotionnels positifs (réponse appétitive) ou négatifs (réponse d'évitement, d'apaisement d'un état de mal-être) qui interagissent.

. Dans la théorie de "régulation dynamique", Niaura et ses collaborateurs (35) associent la régulation affective du *craving* aux notions de croyances, notamment en ses propres capacités à faire face à la situation. Ici, la première utilisation de drogue renforcerait l'usage continu à travers les effets pharmacologiques sur l'affect, dans une boucle de rétroaction positive. Cependant, plus récemment, Niaura (36) a reformulé cette théorie en précisant que d'autres facteurs comme les stratégies d'adaptation pouvaient également moduler le risque de consommation continue.

. Dans la théorie du "traitement cognitif", Tiffany (32) suppose que l'abus de substance est régulé par un processus cognitif automatique, le *craving* représentant l'activation des processus cognitifs non automatiques nécessitant un effort mental et la capacité de le réaliser. Dans ce sens le *craving* serait donc un "ensemble de réponses verbales, somato-viscérales et comportementales médiées par des processus cognitifs non-automatiques".

Les modèles de motivation

Ils sont le reflet d'un autre niveau de description en relation avec les mécanismes neurobiologiques. La subs-

tance consommée a un rôle propre sur le système de récompense et conduit à des modifications durables des réseaux neuronaux de prise de décision. Dans ce modèle, la balance décisionnelle est modifiée du fait des dysfonctionnements des systèmes émotionnels (troubles de l'attribution de la saillance). Ils dérivent principalement du modèle animal de motivation dans l'addiction (37). Le *craving* y apparaît comme une composante d'un système de décision au sens large.

Selon Skinner et Aubin (38), aucun de ces modèles proposés jusqu'à présent ne rend compte du *craving* de façon exhaustive et une compréhension globale du phénomène nécessiterait une approche intégrative de ces différents modèles.

Les modèles neurobiologiques

Le système de récompense dopaminergique (mésocorticolimbique) semble jouer un rôle fondamental dans la physiopathologie des addictions. Une cascade d'interactions impliquant différents systèmes de neurotransmission (sérotonine, GABA, glutamate, opioïdes endogènes ...) a été modélisée pour expliquer les mécanismes sous-tendant le phénomène de récompense. La finalité de cette cascade serait la libération de dopamine au niveau du striatum ventral (noyau accumbens) avec pour conséquence la production d'un état de bien-être et de sensation de plaisir.

La libération de dopamine a pu être modélisée de la façon suivante : la perception du stimulus majeure la concentration dans l'hypothalamus de sérotonine qui active indirectement les récepteurs opioïdes. L'activation des récepteurs opioïdes déclenche à son tour la libération d'enképhalines dans l'aire tegmentale ventrale. Les enképhalines inhibent la production de GABA dans la substance noire, neurotransmetteur inhibiteur ubiquitaire qui freine habituellement la libération de dopamine. L'inhibition du GABA permet donc la levée du frein qu'il exerce sur la dopamine : cette dernière est donc libérée en plus grande quantité (39). D'une façon générale, les substances psychoactives et les comportements à l'origine de pathologies addictives activeraient ce système en agissant sur des cibles réceptorielles spécifiques ou non de la substance. L'installation de l'addiction ferait donc suite à une répétition des stimulations du système de récompense induisant un accroissement de l'activité neuronale dans le circuit dopaminergique mésocorticolimbique. Des phénomènes de neuroadaptation secondaire (exemple :

désensibilisation des récepteurs dopaminergiques D2 striaux) répondraient à cette stimulation chronique exigeant une augmentation (intensité, durée, fréquence) de la stimulation et conduisant in fine à une automatisation des processus addictifs médiée par une activation chronique du striatum ventral.

En rapport avec cette approche, plusieurs hypothèses neurobiologiques ont été formulées concernant le *craving*. Verheul et collaborateurs (40) ont proposé une approche différenciée de trois formes de *craving* tenant compte du type de neurotransmetteurs touchés lors de l'installation de l'addiction :

- . Le *craving* de récompense, qui indique des dysrégulations dopaminergiques et opioïdiques, surviendrait plutôt chez des patients présentant une histoire familiale de dépendance, des traits de personnalité "hédoniques" et une appétence marquée pour la consommation massive des produits (exemple *binge drinking* pour la consommation d'alcool).

- . Le *craving* de soulagement implique des dysrégulations de la balance GABA/glutamate (en particulier via les récepteurs N-méthyl-D-aspartate – NMDA) survenant plutôt chez des patients réactifs au stress, très sensibles aux effets sédatifs des produits et présentant précocement des manifestations de sevrage (41).

- . Le *craving* obsessionnel peut être défini par une perte douloureuse de contrôle (compulsion) sur des pensées intrusives à propos de la prise du produit. Il impliquerait une dysrégulation des systèmes sérotoninergiques (42).

Plus largement, les hypothèses neurobiologiques du *craving* reposent sur l'idée d'une automatisation progressive des phénomènes addictifs faisant passer l'individu d'une consommation (ou comportement) de plaisir (aimer : *liking*) à une consommation de nécessité (vouloir : *wanting*), impliquant un dysfonctionnement au niveau du striatum ventral, pour aboutir à un impératif incontrôlable (devoir : *must do*) impliquant le striatum dorsal. Le *craving* rendrait compte des deux dernières étapes du processus (43).

Mesure du phénomène

Ainsi que nous venons de le voir, beaucoup de concepts et de modèles ont été développés autour du *craving* et il persiste une difficulté à en obtenir une définition claire. Ce manque de clarté contribue à une difficulté majeure à laquelle se heurtent les cliniciens : la mesure du phénomène. La plupart des auteurs acceptent l'idée que la notion de *craving* suppose le dépassement d'un seuil d'urgence à

consommer qui renverrait à la notion d'impulsivité, mais estiment par ailleurs que ce phénomène potentiellement latent (obsessions) ne reste pas circonscrit au champ de l'urgence (38). Ceci aura pour conséquence directe d'évaluer le caractère aigu (phasique) et chronique (tonique) du trouble.

Intérêt du repérage dans la pratique clinique ?

L'intérêt du repérage du *craving* est triple :

1. un intérêt diagnostique, tout d'abord, d'autant plus pertinent aujourd'hui du fait de l'inclusion de ce critère dans le diagnostic des troubles liés à la consommation de substances dans la nouvelle version du DSM ;
2. un intérêt pronostique ensuite en supposant que l'on puisse corrélérer clairement ce critère à la gravité de l'évolution de la maladie ;
3. un intérêt thérapeutique enfin faisant du *craving* la cible pour une intervention dont il faudra mesurer l'efficacité.

Le désir compulsif (que l'on peut comprendre au sens de *craving*) est inclus dans le syndrome de dépendance dans la CIM-10 (Classification internationale des maladies – 10) et vient d'être intégré dans le DSM-5. Le *craving* est parfois vu comme un symptôme clinique courant qui peut être présent sur l'extrémité supérieure du spectre de gravité mais aussi comme un indicateur majeur du trouble addictif. Cependant, selon Tiffany et al. (44), l'ajout du *craving* comme critère diagnostique, s'il est vu comme un indicateur fort du construit de la dépendance sous-jacente, renforcera la cohérence des autres critères diagnostiques pris en compte mais n'améliorera pas le dépistage. Ainsi, des études ont montré que l'ajout d'un critère de *craving* dans les critères diagnostiques avait relativement peu d'impact sur les estimations de prévalence des troubles liés à l'alcool (45-47). Si le repérage de ce symptôme n'est que d'un apport relatif dans le diagnostic de la maladie, son évaluation présente intrinsèquement de nombreux intérêts.

Pour certains auteurs, le *craving* interviendrait dans les efforts cognitifs conscients pour maintenir l'abstinence, agissant comme un signal d'alarme pour le sujet (48, 49). Le repérer permettrait donc, dans ce sens, d'être vigilant sur ce signal. Pour d'autres, le *craving* est vu comme un phénomène-clé dans la survenue de rechutes chez les sujets addicts abstinentes (50). Il pourrait donc constituer un obstacle identifiable aux tentatives d'abstinence des sujets dépendants (51). En outre, dans la mesure où ce besoin est considéré comme aversif ou pénible, il pourrait être

une cible de traitement indépendamment de son impact final sur l'usage de drogues. Des approches pharmacologiques ou psychothérapeutiques (psychocomportementales) ciblées pourraient conduire à une diminution de ce *craving* et permettre d'éviter la rechute. Cependant, ce dernier point a été critiqué, car il fait de la rechute la cible centrale et exclusive du traitement (52). De plus, si le *craving* est souvent considéré comme la pierre angulaire de la rechute, les études sur ce sujet sont encore peu nombreuses et contrastées. Ainsi, chez l'homme, des résultats contradictoires ont été obtenus sur le lien *craving* et rechute : il n'y aurait pas de corrélation positive pour certains (48, 53-57) ce qui est contredit par d'autres (49, 58-61). On soulignera la difficulté à comparer ces études portant sur des substances différentes, avec des outils de mesure hétérogènes dans des contextes très variables (*craving* évalué "en aigu" ou sur une période plus longue, disponibilité des substances addictives pour le patient ou pas...). Une publication récente (62) a conclu que les héroïnomanes "rechuteurs" précoces ou tardifs n'ont pas déclaré plus de *craving* (en termes de fréquence) que le "non-rechuteurs". Les "rechuteurs" auraient néanmoins des intensités de *craving* bien plus importantes et des attitudes implicites plus positives envers la consommation de drogues que les "non-rechuteurs". De plus, dans toutes ces études c'est uniquement la partie "consciente" du *craving* qui est mesurée alors que l'on pourrait imaginer l'implication d'une partie automatique inconsciente.

Les contenus de la mesure

La plupart des questionnaires développés depuis vingt ans ont été construits à partir de modèles généraux des addictions (63). Puisque la définition standard du *craving* intègre la notion anglo-saxonne de desire (faisant référence à la fois au désir et à l'envie), les évaluations du *craving* utilisent des termes tels que désir, envie, vouloir, urgence et besoin, ou des synonymes étroitement liés. Certaines échelles évaluent la présence seule ou multiple de ces éléments (sur la base d'éléments descriptifs), d'autres évaluent plutôt des éléments quantitatifs de leur présence comme l'intensité, la durée, la fréquence du *craving* (exemple : questionnaire *Pennsylvania alcohol craving scale* – PACS (64)). D'autres questionnaires (exemple : questionnaire *Obsessive compulsive drinking scale* – OCDS (66)) évaluent le *craving* en utilisant les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) comme support. Ils proposent ainsi la mesure des pensées intrusives vis-à-vis de l'alcool qui rejoindraient la dimension obsessionnelle du TOC et la compulsion à consommer à celle de la dimension rituelle.

Le *craving* peut être également mesuré sous l'angle "approche/évitement", notamment en appréhendant l'interaction entre l'intention de consommer et les obstacles environnementaux ou les auto-restrictions de l'individu (exemple : questionnaires *Temptation and restraint inventory* – TRI (67) ; *Approach and avoidance of alcohol questionnaire* (AAAQ) (68)). Cette famille d'échelles s'est également développée sous un nouvel axe qui inclut dans l'évaluation les attentes de résultats positifs quant à la consommation et la perte de contrôle (exemple : questionnaires *Pre-occupation with alcohol scale* – PAS (69) ou *Alcohol craving questionnaire* – ACQ) (70)).

Distinctions selon les produits

Plus de 20 échelles ont été proposées dans la littérature pour évaluer le *craving*. Elles ont été recensées dans une revue sur le sujet (63). Elles concernent les addictions à l'alcool (exemple : OCDS (66)), l'héroïne (exemple : OCDUS (71)), la nicotine (exemple : TCQ (72)), la cocaïne (CCQ (73)) , le cannabis (exemple : MCQ (74)), les benzodiazépines (exemple : BCQ (75))... Les échelles visant à évaluer le *craving* sont spécifiques d'une substance (alcool, nicotine...) ou d'une famille de produits (benzodiazépines...). Ceci peut être en partie lié aux études de construction/validation qui sont en général réalisées par des équipes travaillant sur tel ou tel produit ou comportement. Cette appréhension du phénomène "par produit" pourrait être justifiée du fait des différences d'effet de ces produits au niveau du système nerveux central (psycho-stimulants vs dépressogènes). Par exemple, pour Badiani et al. (65), le *craving* pour la cocaïne pourrait reposer sur un dysfonctionnement de type approche/évitement impliquant une dysrégulation du cortex préfrontal dorso-médian tandis que le *craving* pour l'héroïne reposerait sur un dysfonctionnement de type habitude comportementale impliquant une dysrégulation du cortex préfrontal ventro-médian.

À notre connaissance, le seul questionnaire ayant été testé dans des populations de patients souffrant d'addictions différentes dérive de l'OCDS. Il s'agit d'une échelle validée en langue allemande par l'équipe de Mann (66). Cette échelle a pour objet de mesurer de façon quantitative et non qualitative le *craving* à différentes substances (alcool et substances illicites). Les auteurs rappellent toutefois les limites de cet instrument qui n'est que quantitatif et qui n'explore le *craving* que selon le concept obsession/compulsion (66).

Les modalités de la mesure

Afin de mesurer le *craving*, des échelles simples comme l'échelle visuelle analogique (EVA) ou verbales descriptives ont été utilisées. Cependant, d'autres outils de mesure moins subjective, composés de questionnaires auto-administrés, permettent d'évaluer notamment le comportement obsessionnel-compulsif à l'égard de la substance addictive consommée.

Unidimensionnelle (EVA)

L'EVA consiste à demander directement au patient au moment de l'entretien le niveau de son *craving*, qui se trouve représenté à l'aide d'une réglette (0-10). L'intérêt d'utiliser une telle échelle mono-item est sa facilité d'utilisation pour un symptôme que l'on peut vouloir mesurer fréquemment ou dont le changement est rapide (76, 77). Cependant, même si ce type d'échelle montre une bonne corrélation avec les scores globaux des questionnaires multi-items, elle appréhende l'intensité du phénomène mais ne permet pas de le caractériser dans ces aspects multidimensionnels.

Multidimensionnelle

Des instruments de mesure subjective à items multiples ont été développés. Cela permet, d'une part, de gagner en précision dans l'identification des différentes composantes du *craving* et, d'autre part, de contourner des problèmes d'interprétation des énoncés du fait de la répétition des questions sous formes diverses (78). Il existe une multitude d'instruments de mesure reflétant les différentes conceptualisations de ce trouble multidimensionnel (émotion, motivation...). Ces échelles refléteraient mieux l'hétérogénéité potentielle du phénomène qui pourrait varier entre plusieurs sous-types de patients (79).

La mesure objective du *craving* offre donc une perspective intéressante en termes 1) d'alerte potentielle dans le suivi des patients "en rémission", mais également 2) dans la notion de schéma thérapeutique personnalisé, adapté par exemple au décours horaire des fluctuations d'envie.

Approches thérapeutiques

Le *craving* est devenu une cible thérapeutique importante dans la prise en charge des patients souffrant d'addictions. Diverses pistes thérapeutiques ont été proposées en lien avec les différentes approches explicatives à la fois psycho-

thérapeutiques et pharmacothérapeutiques qui devront être utilisées de façon complémentaire.

Psychothérapies

Les “thérapies cognitivo-comportementales” dominent les approches psychothérapeutiques proposées vis-à-vis de l'intervention sur le *craving*. La gestion du *craving* s'inscrit dans des démarches globalisantes du traitement des addictions. Elles ont généralement pour principe d'aider les patients à acquérir de nouvelles façons d'agir et de penser en réponse aux sollicitations de l'environnement avec, par exemple, l'évitement de situations de stress et l'apprentissage du refus d'utiliser leur comportement addictif pour résoudre les conflits (80, 81). Ainsi, les techniques de prévention de la rechute développées par Monti (49) et Marlatt et leurs équipes (9, 28), qui visent à appréhender de façon exhaustive les facteurs de rechute et à les contrôler, permettent d'aider les patients à une meilleure gestion du *craving*. De même, les psychothérapies de pleine conscience (*Mindfulness*) offrent des perspectives intéressantes dans le champ des addictions et en particulier le traitement du *craving*, en accompagnant les patients à l'acceptation du symptôme. Ce type d'approche semble pouvoir donner de bons résultats dans la gestion du *craving* (82).

Pharmacothérapies

Parmi les pistes thérapeutiques, les molécules intervenant sur le système de récompense ont été privilégiées dans le traitement du *craving*. Par ailleurs, l'efficacité de certains traitements sur cette dimension symptomatique a permis d'affiner la compréhension des phénomènes neurobiologiques sous-jacents via l'identification de leurs mécanismes d'action. Si nous centrons ici notre propos, à titre d'exemple, sur l'addiction à l'alcool, il est important de noter que la littérature (83) révèle également des molécules prometteuses dans le traitement anti-*craving* pour la nicotine, l'héroïne ou la cocaïne.

Ainsi, parmi les molécules ayant une efficacité sur le *craving*, on peut citer :

- . Les molécules agissant sur le système opioïdérique tels que les antagonistes opioïdes qui diminueraient les effets de récompense lors de la consommation d'alcool (par réduction de la libération dopaminergique induite par l'alcool (84)). On peut citer la naltrexone dont les effets sur le *craving* ont été démontrés dans la prévention de la rechute (85) et le nalméfène dont l'utilisation chaque jour

où le patient perçoit le risque de boire de l'alcool pourrait être une bonne réponse pour la variation journalière et discontinue du *craving* (86).

- . Les molécules agissant sur le système sérotoninergique, comme certains antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃, qui réduiraient les effets induits par l'alcool en agissant sur la libération de dopamine au niveau mésocorticolimbique (87).

- . Les molécules présentant une action sur le système gabaergique GABA-B qui serait susceptible d'atténuer le *craving* via une diminution de la sécrétion de dopamine au niveau striatal ainsi qu'un effet anxiolytique direct :

- l'acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) (88). Il s'agit d'un métabolite du GABA qui agit sur les récepteurs GABA-B. Il présente une efficacité dans la prévention de la rechute notamment par diminution du *craving* (89) ;

- le baclofène également agoniste des récepteurs GABA-B qui soulagerait le *craving* et procurerait pour certains patients une “indifférence” à l'alcool (90).

- . Les molécules agissant sur les récepteurs NMDA (impliqués dans le soulagement des émotions négatives comme le stress) comme l'acamprosate (91, 92).

- . Diverses molécules agissant à la fois sur le système gabaergique et glutamatergique comme le topiramate. Il augmente la libération de GABA par blocage de l'anhydrase carbonique et il est également antagoniste des récepteurs glutamatergiques AMPA. Ces effets réduiraient les effets récompensant à l'alcool (87).

Si l'on se réfère au modèle neurobiologique du *craving* proposé par Verheul, la naltrexone pourrait être “plus indiquée” dans le “*craving* de récompense”, l'acamprosate, le GHB et le baclofène pour le “*craving* de soulagement” et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le baclofène, le topiramate et l'ondansétron pour le “*craving* obsessionnel” mais aucune étude n'a pu mettre en évidence une telle sélectivité d'effets (39).

De façon évidente, et en regard des disparités cliniques, les approches ne sont pas aussi segmentées car il a, par exemple, été également démontré que la naltrexone permettait une réduction significative de la composante compulsive du *craving* selon l'OCDS (92), et la combinaison des molécules est souvent nécessaire pour un traitement global qui lui-même doit être étayé par une démarche psychosociale.

Enfin si les traitements de la dépendance à l'alcool semblent fournir de très bons modèles concernant les approches thérapeutiques du *craving* d'une façon générale (83), il est important de rappeler que le principe

des traitements de substitution (nicotiniques ou opiacés) repose sur un contrôle du *craving* par un apport stable (pharmacocinétique et pharmacodynamique) de la substance addictive (93).

Conclusion

De par la complexité des phénomènes étudiés et du fait d'un manque de synthèse claire du concept, il apparaît que le *craving* dans les addictions reste largement à étudier. L'extension des connaissances, dans le champ des neurosciences et de la neuro-imagerie en particulier, permet d'appréhender de mieux en mieux ce phénomène clinique multidimensionnel qui a regagné une place centrale dans l'approche moderne des addictions. Il constitue un symptôme trans-addictions, renforçant une approche conceptuelle indépendante des produits ou des comportements. Le développement de techniques psychothérapeutiques ciblées ainsi que l'apport de nouveaux traitements pharmacologiques spécifiques offrent des perspectives majeures dans le traitement et la compréhension des addictions. ■

Contribution des auteurs. – Chacun des auteurs a contribué à la rédaction et à la révision du manuscrit

Conflits d'intérêt. – Les auteurs déclarent effectuer des expertises ponctuelles pour les laboratoires Astra Zeneca, BMS, Euthérapie, Lundbeck, Merck Serono.

Références bibliographiques

- 1 - Aristote. Histoire des animaux. Livre VII.
- 2 - Lettsom JC. Memoires of the Medical Society of London. London : Medical Society ; 1787. p. 157.
- 3 - Kerr N. Inebriety: its etiology, pathology, treatment and jurisprudence. London : HK Lewis ; 1889.
- 4 - Merck. Merck's manual of the Materia Medica. New York : Merck and Company ; 1899.
- 5 - Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry*. 1948 ; 105 (5) : 329-38.
- 6 - Jellinek EM. Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J*. 1960 ; 24 (83) : 1341-5.
- 7 - Collectif. The craving for alcohol; a symposium by members of the WHO expert committee on mental health and on alcohol. *Q J Stud Alcohol*. 1955 ; 16 (1) : 34-66.
- 8 - Mello NK. Behavioural studies of alcoholism. in : Kissen B, Begleiter H, Eds. Physiology and behaviour. New York : Plenum ; 1972. p. 219-91.
- 9 - Marlatt GA. Craving for alcohol, loss of control and relapse: a cognitive-behavioural analysis. in : Nathan, PE, Marlatt, GA, Loberg T, Eds. Alcoholism: new directions in behavioral research and treatment. New York : Plenum ; 1978. p. 271-314.
- 10 - Modell JG, Glaser FB, Cyr L, Mountz JM. Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992 ; 16 (2) : 272-4.
- 11 - Pickens RW, Johanson CE. Craving: consensus of status and agenda for future research. *Drug Alcohol Depend*. 1992 ; 30 (2) : 127-31.
- 12 - Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health*. 1999 ; 23 (3) : 165-73. Review.
- 13 - Kozlowski LT, Wilkinson DA. Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. *Br J Addict*. 1987 ; 82 (1) : 31-45.
- 14 - Drummond DC, Litten RZ, Lowman C, Hunt WA. Craving research: future directions. *Addiction*. 2000 ; 95 (Suppl. 2) : S247-55.
- 15 - Drummond DC. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*. 2001 ; 96 (1) : 33-46.
- 16 - Tiffany ST, Warthen MW, Goedeker KC. The functional significance of craving in nicotine dependence. In : evins R, Caggiula A, Eds. Nebraska symposium on motivation: The motivational impact of nicotine and its role in tobacco use. Lincoln : The University of Nebraska Press. Lincoln ; 2008. p. 171-97.
- 17 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5TM). Washington : APA ; 2013.
- 18 - Hertling I, Ramskogler K, Riegler A, Walter H, Mader R, Lesch OM. Craving for alcohol and prevention of relapse. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 ; 113 (19) : 717-26.
- 19 - Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol*. 1996 ; 1 (Suppl) : 63-7.
- 20 - Isbell H. Craving for alcohol. *Q J Stud Alcohol*. 1955 ; 16 (1) : 38-42.
- 21 - Ludwig AM, Wikler A, Stark LH. The first drink: psychobiological aspects of craving. *Arch Gen Psychiatry*. 1974 ; 30 (4) : 539-47.
- 22 - Siegel S. Pharmacological conditioning and drug effects. In : Goudie AJ, Emmett-Oglesby MW, Eds. Psychoactive drugs: tolerance and sensitization. Clifton : Humana Press ; 1989 p.115-80.
- 23 - 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.
- 24 - Glautier SP, Remington B. The form of response to drug cues, in : Drummond DC, Tiffany ST, Glautier SP, Remington B, Eds. Addictive behaviour: cue exposure theory and practice. Chichester : John Wiley ; 1995. p. 21-46.
- 25 - Tiffany S. The role of cognitive factors in reactivity to drug cues. in : Drummond DC, Tiffany ST, Glautier SP, Remington B, Eds.

- Addictive behaviour: cue exposure theory and practice. Chichester : John Wiley ; 1995. p. 137-65.
- 26 - Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 ; 18 (3) : 247-91.
- 27 - Kiefer F, Dinter C. New approaches to addiction treatment based on learning and memory. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013 ; 13 : 671-84.
- 28 - Marlatt GA, Gordon JR. Relapse prevention: maintenance strategies for addictive behaviors. New York : Guilford ; 1985.
- 29 - Cooney NL, Baker LH, Pomerleau OF, 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.
- 30 - Drummond DC, Cooper T, Glautier SP. Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *Br J Addict*. 1990 ; 85 (6) : 725-43. Review.
- 31 - Tiffany ST. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev*. 1990 ; 97 (2) : 147-68.
- 32 - Wright FD, Beck AT, Newman CF, Liese BS. Cognitive therapy of substance abuse: theoretical rationale. *NIDA Res Monogr*. 1993 ; 137 : 123-46.
- 33 - Schachter S, Singer JE. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev*. 1962 ; 69 : 379-99.
- 34 - Baker TB, Morse E, Sherman JE. The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. in : Rivers PC, Ed. The Nebraska symposium on motivation: alcohol use and abuse. Lincoln : The University of Nebraska Press ; 1987. p. 257-323.
- 35 - Niaura RS, Rohsenow DJ, Binkoff JA, Monti PM, Pedraza M, Abrams DB. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol*. 1988 ; 97 (2) : 133-52.
- 36 - Niaura R. Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. *Addiction*. 2000 ; 95 (Suppl. 2) : S155-63.
- 37 - Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2003 ; 54 : 25-53.
- 38 - Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 ; 34 (4) : 606-23.
- 39 - Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gasbarrini G, Alcoholism Treatment Study Group. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav*. 2005 ; 30 (6) : 1209-24.
- 40 - Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1999 ; 34 (2) : 197-222.
- 41 - Anton RF. Pharmacologic approaches to the management of alcoholism. *J Clin Psychiatry*. 2001 ; 62 (Suppl. 20) : 11-7.
- 42 - Ciccocioppo R. The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. *Alcohol Alcohol*. 1999 ; 34 (2) : 244-53.
- 43 - Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*. 2009 ; 14 (1) : 108-18.
- 44 - Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 ; 1248 : 1-17.
- 45 - Keyes KM, Krueger RF, Grant BF, Hasin DS. Alcohol craving and the dimensionality of alcohol disorders. *Psychol Med*. 2011 ; 41 (3) : 629-40.
- 46 - Cherpitel CJ, Borges G, Ye Y, Bond J, Cremonte M, Moskalewicz J, Swiatkiewicz G. Performance of a craving criterion in DSM alcohol use disorders. *J Stud Alcohol Drugs*. 2010 ; 71 (5) : 674-84.
- 47 - Agrawal A, Heath AC, Lynskey MT. DSM-IV to DSM-5: the impact of proposed revisions on diagnosis of alcohol use disorders. *Addiction*. 2011 ; 106 (11) : 1935-43.
- 48 - Drummond DC, Glautier S. A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol*. 1994 ; 62 (4) : 809-17.
- 49 - Monti PM, Abrams DB, Binkoff JA, Zwick WR, Liepmann MR, Nirenberg TD, Rohsenow DJ. Communication skills training, communication skills training with family and cognitive behavioral mood management training for alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1990 ; 51 (3) : 263-70.
- 50 - Everitt B. Craving cocaine cues: cognitive neuroscience meets drug addiction research. *Trends Cogn Sci*. 1997 ; 1 (1) : 1-2.

- 51 - May J, Andrade J, Panabokke N, Kavanagh D. Images of desire: cognitive models of craving. *Memory*. 2004 ; 12 (4) : 447-61.
- 52 - Gastfriend DR, Garbutt JC, Pettinati HM, Forman RF. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2007 ; 33 (1) : 71-80.
- 53 - Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 ; 175 (3) : 296-302.
- 54 - Junghanns K, Tietz U, Dibbelt L, Kuether M, Jurth R, Ehrenthal D, Blank S, Backhaus J. Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol Alcohol*. 2005 ; 40 : 80-5.
- 55 - Litt MD, Cooney NL, Morse P. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction*. 2000 ; 95 (6) : 889-900.
- 56 - Rohsenow DJ, Monti PM, Rubonis AV, Sirota AD, Niaura RS, Colby SM, Wunschel SM, Abrams DB. Cue reactivity as a predictor of drinking among male alcoholics. *J Consult Clin Psychol*. 1994 ; 62 (3) : 620-6.
- 57 - Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, Otte C, Jahn H, Wiedemann K. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res*. 2005 ; 11 (2) : 83-91.
- 58 - Bottlender M, Soyka M. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. *Alcohol Alcohol*. 2004 ; 39 (4) : 357-61.
- 59 - Cooney NL, Litt MD, Morse PA, Bauer LO, Gaupp L. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol*. 1997 ; 106 (2) : 243-50.
- 60 - Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*. 2005 ; 8 (1) : 20-1.
- 61 - Ludwig AM, Wikler A. Craving and relapse to drink. *Q J Stud Alcohol*. 1974 ; 35 (1) : 108-30.
- 62 - Marhe R, Waters AJ, van de Wetering BJ, Franken IH. Implicit and explicit drug-related cognitions during detoxification treatment are associated with drug relapse: an ecological momentary assessment study. *J Consult Clin Psychol*. 2013 ; 81 (1) : 1-12.
- 63 - Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev*. 2009 ; 29 (6) : 519-34.
- 64 - Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 (8) : 1289-95.
- 65 - Badiani A, Belin D, Epstein D, Calu D, Shaham Y. Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci*. 2011 ; 12 (11) : 685-700.
- 66 - Nakovics H, Diehl A, Geiselhart 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.
- 67 - Collins, RL, Lapp WM. The Temptation and Restraint Inventory for measuring drinking restraint. *British Journal of Addiction*. 1992 ; 87 (4) : 625-33.
- 68 - McEvoy PM, Stritzke WG, French DJ, Lang AR, Ketterman R. Comparison of three models of alcohol craving in young adults: a cross-validation. *Addiction*. 2004 ; 99 (4) : 482-97.
- 69 - Leonard KE, Harwood MK, Blane HT. The Preoccupation with Alcohol Scale: development and validation. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 ; 12 (3) : 394-99.
- 70 - Singleton EG, Tiffany ST, Henningfield JE. Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-NOW): background, scoring, and administration (Manual). Baltimore : Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse ; 2000.
- 71 - Franken IH, Hendriks VM, Van Den Brink W. Initial validation of two opiate craving questionnaires the obsessive compulsive drug use scale and the desires for drug questionnaire. *Addict Behav*. 2002 ; 27 (5) : 675-85.
- 72 - Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: reliability and validity of a new multifactorial instrument. *Nicotine Tob Res*. 2003 ; 5 (5) : 645-54.
- 73 - Tiffany ST, Singleton E, Haertzen CA, Henningfield JE. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 1993 ; 34 (1) : 19-28.
- 74 - Singleton EG, Trotman AJ, Zahir M, Taylor RC, Heishman SJ. Determination of the reliability and validity of the Marijuana Craving Questionnaire using imagery scripts. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002 ; 10 (1) : 47-53.
- 75 - Mol AJ, Voshaar RC, Gorgels WJ, Breteler MH, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, van der Ven AH, Zitman FG. Development and psychometric evaluation of the Benzodiazepine Craving Questionnaire. *Addiction*. 2003 ; 98 (8) : 1143-52.
- 76 - McCormick D. Small enterprise in Nairobi: golden opportunity or dead end? Unpublished doctoral dissertation. Baltimore : The Johns Hopkins University ; 1998.
- 77 - McKay JR, Franklin TR, Patapis N, Lynch KG. Conceptual, methodological, and analytical issues in the study of relapse. *Clin Psychol Rev*. 2006 ; 26 (2) : 109-127.
- 78 - Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 (8) : 1289-95.
- 79 - Potgieter AS, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 1999 ; 34 (2) : 254-60.
- 80 - Pollack MH, Penava SA, Bolton E, Worthington JJ 3rd, Allen GL, Farach FJ Jr, Otto MW. A novel cognitive-behavioral approach for treatment-resistant drug dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2002 ; 23 (4) : 335-42.
- 81 - Witkiewitz K, Lustyk MK, Bowen S. Retraining the addicted brain: a review of hypothesized neurobiological mechanisms of mindfulness-based relapse prevention. *Psychol Addict Behav*. 2013 ; 27 (2) : 351-65.
- 82 - Witkiewitz K, Bowen S, Douglas H, Hsu SH. Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. *Addict Behav*. 2013 ; 38 (2) : 1563-71.
- 83 - O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*. 2005 ; 162 (8) : 1423-31.
- 84 - Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 ; (2) : CD001867.
- 85 - Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC, John Rush A. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 ; 33 (11) : 1863-9.
- 86 - Swift RM. Opioid antagonists and alcoholism treatment. *CNS Spectr*. 2000 ; 5 (2) : 49-57.
- 87 - Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. *Yonsei Med J*. 2006 ; 47 (2) : 167-78.
- 88 - Gessa GL, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Colombo G. Mechanism of the antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*. 2000 ; 20 (3) : 271-6.
- 89 - Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; 2 : CD006266.
- 90 - Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 (10) : 1517-23.
- 91 - Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, Potgieter A, Walter H, Fleischacker WW. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*. 1996 ; 347 (9013) : 1438-42.
- 92 - Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology*. 2005 ; 51 (2) : 59-66.
- 93 - Auriacombe M, Fatseas M, Franques-Rénérac P, Daulouède JP, Tignol J. Substitution therapy in drug addictions. *Rev Prat*. 2003 ; 53 (12) : 1327-34.