

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n°3251

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par **RENAUD Fabien**

Né le 2 Juin 1992 à NICE

Le 3 Décembre 2020

**L'impact du Trouble de stress post-traumatique sur le
craving en addictologie**

Sous la direction de : Pr Méлина FATSEAS

Membres du jury :

Monsieur le Professeur AURIACOMBE Marc	Président
Madame le Docteur JAKUBIEC Louise-Adélaïde	Rapporteur
Madame le Professeur TOURNIER Marie	Examineur
Monsieur le Professeur GALERA Cédric	Examineur
Madame le Professeur FATSEAS Méлина	Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Mélina Fatseas

Directrice de thèse
Professeur des universités
Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. C'est à la suite de mon passage dans votre service en première année d'internat que j'ai souhaité m'orienter vers l'addictologie. Votre intérêt pour mon travail, vos conseils avisés et le partage de vos connaissances m'ont donné la confiance nécessaire pour mener ce travail jusqu'au bout. Je vous remercie de votre soutien ces deux dernières années, de votre patience et de votre disponibilité. Ce fut un véritable plaisir d'échanger régulièrement nos points de vue et j'espère pouvoir continuer dans le futur.

Vous trouverez dans ce travail de thèse le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Marc Auriacombe

Président du jury
Professeur des universités
Praticien hospitalier

C'est un honneur que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre aide et votre soutien pour mon inscription à la FST d'addictologie. Je vous remercie de partager vos connaissances expertes, que ce soit à travers les cours universitaire de DES et de FST, ou lors des réunions cliniques mensuelles entre services d'addictologie. J'espère continuer à profiter de votre savoir et de vos conseils en effectuant mon stage dans votre service à Charles Perrens.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus grand respect et de toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Louise-Adélaïde Jakubiec

Rapporteur de thèse
Chef de clinique à l'Université et assistant à l'hôpital Charles Perrens

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être mon rapporteur de thèse. Vos cours dans le cadre de la FST d'addictologie, et vos interventions toujours pertinentes lors des réunions cliniques mensuelles entre services d'addictologie m'ont permis de m'améliorer dans ma pratique quotidienne. Je vous remercie également votre efficacité, votre professionnalisme et de la qualité de votre rapport de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Professeur Marie Tournier

Membre du jury
Professeur des universités
Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je n'ai pas eu la chance de passer en stage dans votre service. Toutefois, vos cours théoriques dans le cadre du DES de psychiatrie mais aussi du DU trouble bipolaire et schizophrénie, m'ont permis de progresser dans ma pratique de la psychiatrie.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Cédric Galéra

Membre du jury
Professeur des universités
Praticien hospitalier

Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de juger cette thèse. J'ai fortement apprécié nos échanges cliniques lors de mon passage en stage de pédopsychiatrie. Je vous remercie de m'avoir fait partager vos connaissances à travers votre enseignement de grande qualité dans le cadre du DES de psychiatrie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Je dédie ce travail ...

A ma mère, je te remercie d'avoir toujours cru en moi, cela m'a énormément aidé, notamment lorsque je doutais de mes capacités. Cela me semblait normal quand j'étais petit, mais je réalise aujourd'hui tous les sacrifices que tu as fait pour pouvoir améliorer ma vie, et me permettre de vivre mes rêves (tous ces voyages pour les matchs, ces fois où tu es venu me chercher en voiture peu importe l'heure...). Je t'aimerai toujours et j'espère continuer à te rendre fière.

A mon frère Nicolas, depuis tout petit, tu as toujours vu ce qu'il y a de meilleur en moi. J'ai toujours été impressionné par ta gentillesse, ton intelligence, ton imagination sans limite (toutes tes folles constructions d'enfance) et ton talent de caméléon (agent secret, joueur de foot, pirate, chasseur, rockstar ... quel métier n'as-tu pas fait ?). Que de fous rires nous avons partagé. Tu m'es toujours d'une grande aide, grâce aux sages conseils que tu me prodigues lorsque j'en ai besoin. Je t'aime Joe Cool et je serai toujours là pour toi.

A mon père, Je te remercie d'avoir partagé tes passions avec moi depuis mon plus jeune âge. Je te dois mon amour pour la musique, le sport et le cinéma, et je prends toujours énormément de plaisir à débattre de ces sujets avec toi. Tu m'as toujours encouragé et poussé à donner le meilleur de moi-même dans tout ce que j'entreprends. Tu m'as également donné le goût pour la psychiatrie, et j'espère que tu es fier que je m'engage dans la même voie. Je t'aime.

A Céline, merci de m'avoir soutenu tout au long de ce travail. Tu as su m'encourager dans les moments de doutes, me supporter lorsque je m'agaçais, m'apporter de précieux conseils. Tu es une personne magnifique, et chaque jour je réalise ma chance de t'avoir à mes côtés. Je t'aime ma choupinette d'amour.

Au groupe des niçois (Max, Manu, Alexia). Nous avons quitté Nice avec l'intention de réussir à Bordeaux. Nous avons su afficher nos intentions dès ce fameux weekend d'intégration vêtus de t-shirt jaunes et de perruques blondes. Et je pense que nous avons réussi dans notre entreprise. Je suis fier de vous avoir comme compagnons de route. Nos réunions culinaires resteront des moments forts de mon internat.

A Kellen, si j'ai choisi la ville de Bordeaux c'est aussi parce que tu me l'as bien vendu, je te remercie pour tous ces délires que nous avons partagés, et surtout pour ton soutien inconditionnel à mes projets de vie pour le moins farfelus (crèche géante, canard mandarin...).

A Andrea et Claire, les meilleures des co internes. Merci pour ces semestres totalement fous passés avec vous. Je n'oublierai jamais les récits passionnés sur les pays Basques pour l'une, les fous rires en pleine réunion clinique pour l'autre et vos incroyable sens de la fête.

A tous les Palois pour ces superbes semestres passés à la villa !

A mes amis de promo, je suis heureux d'avoir effectué mon internat entouré de si belles personnes. J'espère continuer à vous voir encore longtemps.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mes stages (co internes, médecins, équipe soignante...), merci pour votre pédagogie, votre gentillesse, qui m'ont permis d'apprendre dans les meilleures conditions possibles.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui m'ont aidé, inspiré au cours de ma vie.

TABLE DES MATIERES

RECAPITULATIF DES FIGURES	8
RECAPITULATIF DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
<i>Introduction : Historique et définition</i>	11
1. Trouble de stress post-traumatique	12
1.1. Historique	12
1.2. Aspect clinique (selon les critères du DSM-5)	13
2. Trouble de l'usage	14
2.1. Historique	14
2.2. Aspect clinique (selon les critères du DSM-5)	15
2.3. Le craving	15
1^{ère} PARTIE : Épidémiologie de la comorbidité entre Trouble de stress post-traumatique et trouble de l'usage de substance	18
1. Comorbidité TSPT et TUS	19
1.1. En population générale	19
1.2. En population clinique	19
2. Comorbidité TSPT et TU alcool	19
2.1. En population générale	20
2.2. En population clinique	20
3. Comorbidité TSPT et TU tabac	20
3.1. En population générale	20
3.2. En population clinique	21
4. Comorbidité TSPT et TU cannabis	21
4.1. En population générale	21
4.2. En population clinique	22
5. Comorbidité TSPT et TU cocaïne	22
5.1. En population générale	22
5.2. En population clinique	23
6. Comorbidité TSPT et TU opiacés	23
6.1. En population générale	23
6.2. En population clinique	23

2^{ème} PARTIE : Modèles explicatifs de la comorbidité entre Trouble de stress post-traumatique et Trouble de l'usage de substance	25
1. L'automédication	26
2. La théorie du « high-risk »	27
3. Le concept de pathologie duelle	29
3.1. Facteurs génétiques communs	29
3.2. Facteurs cliniques communs	30
3.3. Facteurs neurobiologiques communs	32
3^{ème} PARTIE : Article : Quel est l'impact du Trouble de stress post-traumatique sur le craving en addictologie ? Une revue systématique de la littérature	34
1. Introduction	35
2. Méthodologie	36
2.1. Sélection des études	36
2.1.1. Type d'études	36
2.1.2. Population.....	36
2.2. Méthodes de recherche et sélection des études	37
2.2.1. Identification.....	37
2.2.2. Méthode de sélection	37
2.3. Analyse critique des études (Tableau 1)	38
3. Résultats	39
3.1. Résultats de la recherche (Figure 1)	39
3.2. Résultats des études	39
3.2.1. Caractéristiques des études.....	39
3.2.2. Caractéristiques des sujets	40
3.2.3. Critères étudiés et outils d'évaluation.....	40
▪ <i>Évaluation des consommations et du trouble de l'usage de substances</i>	40
▪ <i>Evaluation du craving</i>	41
▪ <i>Evaluation du TSPT</i>	42
3.3. Résultat des études (Tableau 2)	42
3.3.1. Alcool	42
3.3.2. Tabac.....	44
3.3.3. Cannabis.....	46
3.3.4. Plusieurs types de substances	47
4. Discussion	56
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	63
SERMENT D'HIPPOCRATE	74

RECAPITULATIF DES FIGURES

[Figure 1] – Modulation du craving par des stimuli à l’origine des rechutes (21).....	16
[Figure 2] – Courbe d’évolution des symptômes de TSPT chez des vétérans de la guerre du Vietnam d’après Bremner et al. (49)	26
[Figure 3] – Courbe comparative des consommations de substances chez des vétérans de la guerre du Vietnam d’après Bremner et al. (49).....	26
[Figure 4] – Modèle de Cholesky évaluant la contribution génétique et environnementale au TSPT et TU tabac, alcool et EDC : Scherrer et al. (58)	30
[Figure 5] – Étapes de sélection des articles	39

RECAPITULATIF DES TABLEAUX

[Tableau 1] – Grille de lecture des articles	38
[Tableau 2] – Résultats des études sélectionnées concernant l’impact de la comorbidité TSPT/addiction sur le craving	49

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACTH	Adrénocorticotrophine
ADS	Alcohol Dependence Scale
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
BAM	Brief Addiction Monitor
BQSU	Brief Questionnaire of Smoking Urges
CAPS	Clinician Administered PTSD Scale
C-DIS	Computerized Diagnostic Interview Schedule
CPT	Cold Pressor Task
CPT_h	Cognitive Processing Therapy
CQSFR	Craving Questionnaire – Short Form Revised
CRF	Corticotropin-Releasing Factor
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DSM-III	3 ^o version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DSM-III-R	3 ^o version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux révisée
DSM-IV	4 ^o version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DSM-5	5 ^o version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DTS	Davidson Trauma Scale
EDC	Episode Dépressif Caractérisé
EVA	Echelle Visuelle Analogique
IES-R	Impact of Event Scale-Revised
IVR	Interactive Voice Response
LEC	Life Events Checklist
MCQ	Marijuana Craving Questionnaire
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMM	Marijuana Motives Measure
MPS	Marijuana Problems Scale
MWC	Marijuana Withdrawal Checklist
NCS	National Comorbidity Survey

NESARC	National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
NWS	National Women's Study
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OHS	Ontario Health Survey
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PACS	Penn Alcohol Craving Scale
PANAS	Positive and Negative Affect Scale
PCL	PTSD Check List
PTCI	Post-Traumatic Cognitions Inventory
QSU	Questionnaire of Smoking Urges
SDS	Severity of Dependence Scale
SNC	Système Nerveux Central
SUDS	Subjective Units of Distress Scale
THC	$\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol
TLFB	Timeline Follow-Back
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique
TU	Trouble de l'Usage
TUS	Trouble de l'Usage de Substance
vmPFC	Cortex Préfrontal ventromédian

Introduction : Historique et définition

1. Trouble de stress post-traumatique

1.1. Historique

Depuis l'antiquité, les symptômes traumatiques sont décrits dans la littérature. C'est le cas dans « L'épopée de Gilgamesh », relatant l'histoire du roi Gilgamesh, régnant sur la ville d'Uruk en Mésopotamie vers 2600 avant JC qui, après la mort violente de son compagnon Enkidu, tué au cours d'une bataille, souffre de souvenirs intrusifs récurrents (1). Homère, au VIII^e siècle avant JC, dans son livre « L'odyssée » rapporte la souffrance d'Ulysse revoyant de manière récurrente des scènes de champs de bataille, accompagné d'un sentiment de culpabilité d'avoir survécu à la guerre de Troie (2). Les descriptions littéraires se poursuivent au cours des siècles, en 1598, Shakespeare dans sa pièce « Henry IV » évoque le personnage de Hotspur ayant des souvenirs intrusifs du champ de bataille de jour comme de nuit et souffrant d'une perte d'intérêt pour la vie (1).

D'un point de vue scientifique, Hermann Oppenheim, un neurologue allemand, est le premier à utiliser le terme de « névrose traumatique » en 1889, pour décrire les symptômes présentés par des ouvriers, ayant subi un accident lors de la construction de chemins de fer (3) : souvenirs obsédants de l'accident, cauchemars, peur des chemins de fer et labilité émotionnelle. Au cours du XX^e siècle, avec les deux guerres mondiales, de nombreuses descriptions cliniques seront réalisées sur les soldats, et plusieurs noms seront donnés au trouble présenté par les soldats : « shell shock » (choc des tranchées) ou « névrose de guerre » (4).

En 1980, à la suite de la guerre du Vietnam, de nombreux soldats américains souffrent de symptômes traumatiques rassemblés sous le nom de « post Vietnam syndromes » (4). L'American Psychiatric Association, sous l'impulsion des vétérans du Vietnam, souhaitant que leur souffrance soit reconnue et qu'un système de prise en charge psychologique pour les vétérans soit mis en place, introduit le diagnostic d'état de stress post-traumatique dans la 3^e version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III) (5). Initialement classé dans les troubles anxieux, le diagnostic d'état de stress post-traumatique verra ses critères diagnostiques évoluer. En 2013, le DSM-5 (6) individualise les troubles liés au traumatisme et au stress, regroupant plusieurs diagnostics : le trouble réactionnel de l'attachement, le trouble d'engagement social désinhibé, le trouble stress post-traumatique, trouble stress aigu et le trouble de l'adaptation.

1.2. Aspect clinique (selon les critères du DSM-5)

L'élément déclencheur du trouble de stress post-traumatique (TSPT) est l'exposition à un événement traumatique (Critère A), correspondant à la mort ou à des menaces de mort, à des blessures graves ou à des violences sexuelles. Le sujet peut être directement exposé et/ou être témoin direct et/ou apprendre de manière indirecte que l'événement traumatique a été vécu par un proche. Enfin, le sujet peut également être exposé de manière répétée ou extrême à l'événement traumatique dans le cadre de l'exercice de ses fonctions (exemple : les premiers intervenants lors d'une catastrophe).

A la suite de cet événement, le sujet va développer au moins un symptôme intrusif en lien avec le traumatisme (critère B). Le sujet peut présenter des souvenirs du traumatisme récurrents, involontaires et envahissants, des cauchemars répétitifs, des réactions dissociatives où l'individu revit le traumatisme comme s'il se reproduisait (flashbacks). Des indices pouvant faire rappeler le traumatisme entraîneront une détresse émotionnelle intense et une réactivité physiologique marquée.

Le sujet évitera tout stimulus associé à l'événement traumatique (critère C), tels que des pensées, des souvenirs, des personnes, des lieux, des activités ou des situations particulières.

Le traumatisme entraînera ou aggravera une altération de la cognition ou de l'humeur chez le sujet (critère D), avec au moins deux manifestations parmi les suivantes : une incapacité à se souvenir d'un aspect important de l'événement (amnésie dissociative), des croyances négatives persistantes à propos de soi, des autres, du monde (« je suis mauvais », « le monde est dangereux »), des cognitions déformées concernant la cause ou les conséquences de l'événement avec une tendance à culpabiliser soi-même ou les autres, des émotions négatives persistantes (peur, honte, colère...), une perte d'intérêt pour des activités importantes, un sentiment de détachement d'autrui et un émoussement affectif.

Le sujet présente également une altération marquée de l'éveil et de la réactivité (critère E), avec la présence d'au moins deux critères parmi les suivants : un comportement irritable avec agressivité verbale et/ou physique, un comportement imprudent et autodestructeur, une hypervigilance, des sursauts exagérés, des difficultés de concentration et des troubles du sommeil.

Ces symptômes doivent durer au moins un mois (critère F) et entraîner une détresse ou une altération du fonctionnement social, professionnel (critère G). Les symptômes ne doivent pas être induits par la prise de substance ou une affection organique (critère H). Le sujet peut également présenter des symptômes dissociatifs tels que la dépersonnalisation (impression d'être dans un rêve ;

d'irréalité de soi ou de son corps ou que le temps se déroule lentement) ou la déréalisation (l'environnement immédiat paraît irréel). L'expression de ces symptômes peut suivre directement l'évènement traumatique ou être retardée (6 mois après l'évènement).

2. Trouble de l'usage

2.1. Historique

Le terme « addiction » vient de « ad-dicere » en latin signifiant « dire à ». Dans la civilisation romaine, ce terme renvoie à l'esclavage des sujets qui étaient « dit à » leur maître (7). Dans le droit romain et au moyen âge, le terme « addicté » correspond à l'ordonnance d'un juge donnant le droit au plaignant de disposer à son profit, d'un débiteur qui ne pouvait régler sa dette (8). En Angleterre au XIV^e siècle, l'addiction désigne le rapport de soumission d'un apprenti envers son maître (7).

En 1784, Benjamin Rush, un médecin considéré comme un des pères fondateurs des Etats Unis d'Amérique décrit « l'ivrognerie », correspondant à une consommation dommageable d'alcool dont il décrit les symptômes physiques aigus et à long terme (9). Il préconise une prise en charge basée sur la substitution par d'autres boissons non alcoolisées. La notion de « toxicomanie » se développe vers 1880, et correspond à une conduite de dépendance vis-à-vis de tout type de substance (10). En 1897, Sigmund Freud emploie le terme « Sucht » qui sera traduit en anglais et en français par « addiction » pour définir des conduites compulsives concernant certaines substances ou pratiques sexuelles (11). Pour Freud, ces comportements dériveraient d'une quête frustrée de soutien parental pendant l'enfance. En 1932, Edward Glover est le premier à utiliser le terme « addiction » pour désigner le phénomène d'accoutumance à certains médicaments psychotropes (12). Otto Fénichel, en 1945, fera la distinction entre toxicomanie avec et sans drogue (13).

En 1964, l'organisation mondiale de la santé (OMS) préconise l'utilisation du terme de « dépendance » à la place de « toxicomanie » (10). Une distinction est faite entre dépendance physique (correspondant aux phénomènes de tolérance et de sevrage) et dépendance psychique (désir de consommer se manifestant par des symptômes psychosomatiques). En 1980, le DSM-III (5) s'inspire du modèle biopsychosocial pour introduire les diagnostics d'alcoolodépendance et d'héroïnodépendance. Le DSM-IV (14) séparera les diagnostics d'abus et de dépendance. Les années 2000 marqueront un tournant important dans le domaine de l'addictologie, avec une approche centrée sur les comportements et les individus et non plus sur les substances. En 2013, le DSM-5 (6) supprime les diagnostics d'abus et de dépendance pour laisser place au « trouble de l'usage ». Il

introduit également la notion centrale de « craving », et instaure une gradation de la sévérité du trouble (léger, modéré, sévère).

2.2. Aspect clinique (selon les critères du DSM-5)

L'addiction peut être considérée comme la perte de contrôle de l'usage d'un objet de gratification. Les critères diagnostics du trouble de l'usage peuvent être divisés en 3 groupes. Des critères centraux soulignant la perte de contrôle du sujet : 1) consommer de manière plus importante ou plus fréquente qu'initialement prévu, 2) essais infructueux d'arrêt ou de diminution de sa consommation de manière durable, 3) passer beaucoup de temps à se procurer, consommer ou se remettre des effets de la substance et 4) ressentir du craving, c'est-à-dire une envie irrésistible de consommer.

D'autres critères s'intéressent aux conséquences de ces consommations. Les consommations répétées vont progressivement : 5) empêcher le sujet d'assumer ses obligations et 7) le contraindre d'arrêter des activités importantes. Le sujet continue de consommer malgré 6) les conséquences sociales, 8) dans des situations de mise en danger (exemple : alcool au volant) et malgré 9) les conséquences médicales.

Les deux derniers critères pharmacologiques sont moins spécifiques du trouble de l'usage. Ils correspondent : 10) aux phénomènes de tolérance (nécessité d'augmenter les quantités de consommation de la substance pour pouvoir ressentir les mêmes effets) 11) et de sevrage (ensemble de symptômes psychiatriques et physiques liés à l'arrêt ou la diminution brutale de la consommation d'une substance psychoactive).

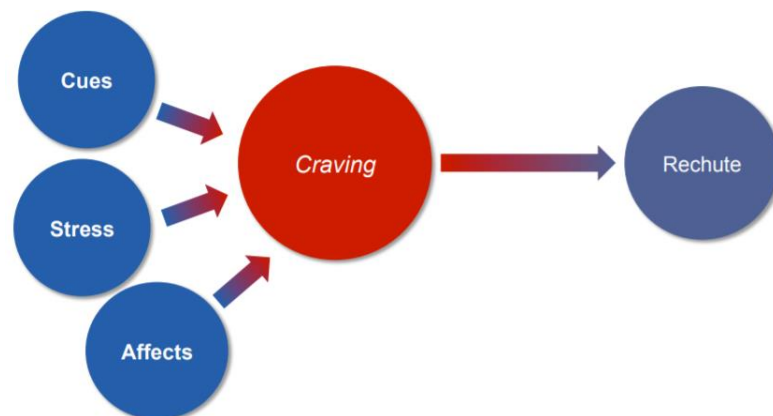
Le sujet doit présenter au moins 2 critères pendant une période d'au moins 12 mois. La sévérité du trouble de l'usage dépend du nombre de critères (trouble léger : présence de 2 ou 3 symptômes, trouble moyen : présence de 4 ou 5 symptômes, trouble sévère : présence de 6 symptômes ou plus).

2.3. Le craving

Dans la 2^e version du traité d'addictologie (15), le craving est décrit comme « une envie irrésistible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là ». Le craving est une expérience subjective, egodystonique entraînant une détresse significative chez le sujet qui le ressent. Le craving est un concept multidimensionnel, avec une dimension émotionnelle (anxiété, excitation, irritabilité, envie), cognitive (attente, pensées

intrusives, rêves), comportementale (recherche de la substance) et physiologique (transpiration, salivation, pression artérielle). En pratique clinique, le craving présente un triple intérêt (16) : diagnostique (il est un critère diagnostique du trouble de l'usage dans le DSM-5), pronostique (il est bon indicateur du risque de rechute chez les sujets ayant un trouble de l'usage) et thérapeutique (il est la cible principale des traitements et permet d'évaluer l'impact de la prise en charge).

Certains facteurs ont été décrits comme pouvant induire le craving, et donc comme potentiellement impliqués dans les phénomènes de rechute. Des études ont mis en évidence de façon expérimentale la capacité de certains stimuli associés précédemment à l'utilisation de substance (tels que des seringues, du matériels d'injection, un verre...), à provoquer, indépendamment de la présence de la substance, des réponses physiologiques et une augmentation du craving (17,18), ainsi qu'une stimulation des systèmes de récompense cérébraux (19). Ces réponses pourraient être une spécificité du sujet ayant une addiction. Les différents modèles de l'addiction suggèrent également que des états de stress ponctuels ainsi que des états émotionnels négatifs puissent jouer un rôle important dans la rechute. Ainsi, des études réalisées chez l'homme en condition de laboratoire, ont montré que l'exposition à des affects négatifs ou à des évènements stressants était associée à une augmentation du craving, et était prédictive de rechute à la substance de dépendance (20). D'autres études ont enfin montré que l'usage quotidien de substances était fortement prédit par certains états émotionnels négatifs, comme une humeur anxieuse ou dépressive (15).



[Figure 1] – Modulation du craving par des stimuli à l'origine des rechutes (21)

L'objectif de notre travail de thèse est d'étudier les liens existants entre le trouble de l'usage de substance (TUS) et le trouble de stress post-traumatique (TSPT) sur le plan épidémiologique et clinique. Dans une 1ère partie, nous nous intéresserons à la prévalence de cette comorbidité, puis nous évoquerons ensuite les différents modèles pouvant expliquer cette association. Dans une 3ème partie, nous étudierons plus particulièrement le lien entre TSPT et craving dans le TUS à travers une revue systématique de la littérature.

1^{ère} PARTIE : Épidémiologie de la
comorbidité entre Trouble de stress post-
traumatique et trouble de l'usage de
substance

1. Comorbidité TSPT et TUS

1.1. En population générale

Plusieurs études épidémiologiques menées aux Etats-Unis, évaluaient la prévalence des troubles psychiatriques et leur association en population générale. En 1982, la St. Louis Epidemiologic Catchment Area Study (22) (n = 2663) montrait que la prévalence du TSPT selon les critères du DSM-III, était 2.63 fois plus importante chez les sujets ayant un TUS par rapport aux sujets sans addiction. Entre 1990 et 1992, le National Comorbidity Survey (23), en utilisant les critères du manuel diagnostique et statistique 3^e édition révisée (DSM-III-R), retrouvait une prévalence sur vie entière de 7,8% pour le TSPT, et de 26,6% pour le TUS chez 5977 participants âgés de 15 à 64ans. Les sujets ayant un TSPT avaient selon le sexe 2 à 4 fois plus de risque d'avoir un TUS associé. Entre 2004 et 2005, la 2^e vague de la National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC 2, n= 34 653) (24) évaluait la comorbidité entre TSPT et TUS selon les critères du DSM-IV. Parmi les sujets ayant un TSPT, 46,4% avaient un TUS associé.

1.2. En population clinique

Une étude anglaise publiée en 2005 par Reynolds *et al.* (25) retrouvait une prévalence du TSPT selon les critères DSM-IV de 38,5% sur les 12 derniers mois et de 51,9% sur vie entière, chez 52 patients hospitalisés pour un TUS dans un service d'addictologie. Une étude hollandaise réalisée par Gielen *et al.* (26) en 2012 comparait la prévalence du TSPT selon les critères du DSM-IV, chez 423 patients ayant un TUS suivis dans des centres de prise en charge d'addictologie, et 206 sujets contrôles n'ayant pas d'addiction. Une différence significative était mise en évidence, 36,6% des sujets ayant un TUS présentaient les critères pour un TSPT, contre 10,2% pour les sujets du groupe contrôle.

2. Comorbidité TSPT et TU alcool

En France d'après le Baromètre de Santé publique 2017 (27), 86,5% des participants (n = 25 319) âgés de 18 à 75ans déclaraient avoir consommé de l'alcool sur les 12 derniers, et 20,7% avoir eu au moins une ivresse pendant cette période. La consommation d'alcool était plus importante chez les hommes, 15,2% consommaient quotidiennement contre 5,1% pour les femmes. En Europe, selon les études épidémiologiques (28,29), la prévalence du TU alcool sur les 12 derniers mois varierait entre 5,2-6,1% chez les hommes et 1,1-1,7% chez les femmes, tandis qu'aux États-Unis, la prévalence du TU alcool serait de 4,4 à 8,5% (30–32).

2.1. En population générale

Aux Etats-Unis l'étude NESARC 2 (24) retrouvait une prévalence du TU alcool sur vie entière de 41,8% parmi les sujets présentant un TSPT (Odd ratio : 1,7), tandis que les sujets ayant un TU alcool avait 1,8 fois plus de risque d'avoir un TSPT sur la dernière année (33). La 3^e vague de la National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC-III) réalisée entre 2012 et 2013, utilisant les critères DSM-5 (34), mettait en évidence une corrélation positive entre TU alcool et TSPT (Odd Ratio : 1,3). En Australie (35), la prévalence du TU alcool sur les 12 derniers mois chez des sujets ayant un TSPT était de 37,6% pour les hommes (Odd Ratio : 6,5%) et de 12,4% pour les femmes (Odd Ratio : 4,5). Une étude Coréenne (36) menée sur 6258 sujets adultes en 2001, retrouvait une prévalence du TU alcool sur les 12 derniers mois de 11,2% chez les sujets ayant un TSPT (Odd Ratio : 1,2).

2.2. En population clinique

Dans une étude d'Evren *et al.* (37) datant de 2011, la prévalence du TSPT était de 32,1% sur vie entière et de 10,9% sur les 12 derniers mois, chez 156 patients d'un hôpital psychiatrique à Istanbul ayant un TU alcool. Sells *et al.* (38) comparaient les caractéristiques des patients ayant un TU alcool avec et sans TSPT associé, hospitalisés dans une clinique spécialisée en addictologie entre 2005 et 2009. Sur les 411 patients inclus, 79 (19,2%) présentaient les critères DSM-IV d'un TSPT sur les 12 derniers mois.

3. Comorbidité TSPT et TU tabac

Selon le Baromètre Santé France 2017 (39), 31,9% des sujets âgés de 18 à 75ans déclaraient fumer du tabac, dont 26,9% quotidiennement, avec une prédominance masculine (29,8% contre 24,2% pour les femmes). Parmi les jeunes de 17ans, 55,6% rapportaient avoir déjà expérimenté le tabac et 23,4% en consommaient quotidiennement (40). Au niveau international, selon une revue de la littérature réalisée en 2006 (41), la prévalence du TU tabac sur vie entière était de 21% en Allemagne, variait de 24 à 37% aux États-Unis et de 12 à 20% en Asie. La prévalence du TU tabac sur les 12 derniers mois était de 13% aux États-Unis et allait de 9 à 14% en Allemagne.

3.1. En population générale

Le risque d'avoir un TU tabac était 2,51 plus important chez des sujets ayant un TSPT par rapport à des sujets sains, selon une étude de Cougle *et al.* (42) s'appuyant sur les résultats du National

Comorbidity Survey-Replication aux Etats-Unis. Une autre étude parue en 2011 (24) étudiait la prévalence des comorbidités psychiatriques chez des sujets ayant un TSPT à l'aide des données recueillies par l'étude NESARC 2. Le risque de TU tabac était augmenté par 2,1 chez les sujets ayant un TSPT, avec une prévalence sur vie entière de 37,9%.

3.2. En population clinique

Une étude de Beckham *et al.* (43) comparait les caractéristiques de tabagisme chez 445 vétérans de la guerre du Vietnam avec et sans TSPT, pris en charge dans un hôpital pour vétérans entre 1992 et 1996. Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets concernant la proportion de fumeurs. En revanche les sujets ayant un TSPT étaient plus fréquemment répertoriés comme « gros fumeurs », c'est-à-dire au moins 25 cigarettes par jour.

4. Comorbidité TSPT et TU cannabis

En France selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) (25), 42% des adultes âgés de 18 à 64ans rapportaient avoir déjà consommé du cannabis dans leur vie, dont 11% sur l'année 2016. On notait une nette prédominance masculine des consommations (15% contre 7% chez les femmes). Au niveau européen, parmi les 15-34ans, 20 millions avaient consommé du cannabis sur l'année 2017, la France faisant partie des 4 pays ayant la plus grande prévalence d'usagers avec l'Italie, l'Espagne et la République Tchèque (44). Aux Etats-Unis la prévalence du TU cannabis a augmenté de 1,5% en 2001-2002 à 2,9% en 2012-2013 (45).

4.1. En population générale

Selon le National Comorbidity Survey (46) réalisé aux Etats-Unis entre 2001 et 2003 (n = 5772), 65,1% des sujets ayant un TSPT avaient déjà consommé du cannabis dans leur vie, et 3,1% en consommaient quotidiennement sur l'année écoulée (contre 40,8% et 1,5% pour les sujets sans TSPT). D'après l'étude NESARC 2 (47), la prévalence du TU cannabis sur vie entière était de 11,1%, parmi des sujets ayant subi un traumatisme sévère. Le TU cannabis était positivement corrélée à la présence d'un TSPT (Odd ratio : 1,217). Selon les données recueillies par NESARC-III (48), les sujets ayant un TSPT étaient plus à risque d'avoir consommé du cannabis dans leur vie (52% contre 31,2% pour les sujets sans TSPT). La prévalence du TU cannabis était également plus élevée chez les sujets ayant un TSPT (9,4% contre 2,2%).

4.2. En population clinique

Gentes *et al.* (49) mettaient en évidence une corrélation entre la sévérité du TSPT et la consommation de cannabis chez 719 vétérans américains suivis entre 1998 et 2008 dans un centre pour vétéran. En France, deux études (50,51) (n=90, 2004-2006 et n=207, 2004-2009), évaluaient la présence de comorbidités psychiatriques chez des sujets ayant un TU cannabis suivis en consultation addictologique dans un hôpital parisien. La prévalence du TSPT parmi ces patients était respectivement de 5% et 6,5% selon l'étude.

5. Comorbidité TSPT et TU cocaïne

En 2017, 5,6% des français de 18 à 64 ans rapportaient avoir consommé de la cocaïne dans leur vie, dont 1,6% sur la dernière année (52). La consommation était plus importante chez les hommes (2,3% contre 0,9% chez les femmes) et dans la tranche d'âge des 26-34ans. Un rapport européen datant de 2019 (44) estimé que parmi les sujets de 15-64ans vivant en Europe, 5,4% avaient déjà consommé de la cocaïne dans leur vie, tandis que 2,1% des sujets de 15 à 34ans avaient consommé sur la dernière année. Aux Etats-Unis (53), la prévalence de l'usage de cocaïne sur les 12 derniers mois parmi des sujets de plus de 12 ans a augmenté entre 2011 (1,48%) et 2015 (1,81%). Cette augmentation concernait surtout le sexe féminin, les sujets âgés de 18 à 34ans ou de plus de 50ans. En revanche la prévalence du TU cocaïne est resté stable entre 2011 et 2015 (0,32%).

5.1. En population générale

En 2006, Sareen *et al.* (54) utilisaient les données du National Comorbidity Survey (NCS) aux Etats Unis (n = 5877) et l'Ontario Health Survey-Mental Health Supplement (OHS) au Canada (n = 8116) pour évaluer les interactions entre troubles anxieux et consommation de substances illicites en population générale. Les sujets ayant un TSPT avait 2 fois plus de risque d'avoir consommé de la cocaïne ou d'autres psychostimulants dans leur vie par rapport aux sujets sans TSPT (Odd ratio : 2,12 et 2,22). Narvaez *et al.* (55) étudiaient en 2014 la relation entre trouble psychiatriques et consommations de substance chez des jeunes adultes de 18 à 24ans (n = 1560) recrutés en population générale au Brésil. Le risque d'avoir consommé de la cocaïne dans sa vie était multiplié par 9 chez les jeunes ayant un TSPT associé.

5.2. En population clinique

Dans une étude de Najavits *et al.* (56) effectuée sur 558 patients suivis en ambulatoire pour un TU cocaïne, 10,9% présentaient également un TSPT sur les 12 derniers mois. Une étude de Back *et al.* (57) menée sur des sujets ayant un TU cocaïne suivis en ambulatoire, retrouvée une prévalence du TSPT de 42,9% sur vie entière et de 22% sur les 12 derniers mois selon le DSM-III-R. D'après Saunders *et al.* (58), parmi 573 patients suivis en ambulatoire dans le Vermont pour un TUS, la prévalence du TSPT était plus élevée chez des sujets ayant un TU cocaïne (57,2% contre 36,7% pour les autres patients).

6. Comorbidité TSPT et TU opiacés

En 2014, une enquête épidémiologique (59) estimait la prévalence de l'expérimentation d'héroïne sur vie entière parmi les français de 18 à 64 ans à 1,5%. Parmi les participants, 0,2% rapportaient avoir consommé de l'héroïne sur la dernière année. En France 150 000 à 200 000 personnes souffriraient d'un TU héroïne (60). Aux Etats-Unis, le nombre de décès par overdose a nettement augmenté sur les 20 dernières années. Parmi les 70 237 décès par overdose pendant l'année 2017, 67,8% concernait des opiacés (61). L'analyse plus spécifique de ces cas montrait que depuis 2015, le nombre de décès par overdose lié aux opiacés de synthèse autre que la Méthadone (ex : fentanyl) avait dépassé celui de l'héroïne (62). Enfin une revue de la littérature estimait que 8 à 12% des sujets traités par opiacés pour une douleur chronique développeraient un TU opiacés (63).

6.1. En population générale

Deux études épidémiologiques réalisées aux Etats unis (NCS, n= 5877) et en Ontario (OHS, n = 8116) évaluaient la prévalence de la comorbidité entre TSPT et TU d'opiacés en population générale, en utilisant les critères du DSM-III-R (54). Une corrélation était mise en évidence entre l'usage d'héroïne et le TSPT sur vie entière (Odd ratio : 3,18).

6.2. En population clinique

Deux études effectuées en 2006 (n = 173, (64)) et 2011 (n = 376, (65)) sur des patients d'un hôpital public à Atlanta montraient que les patients souffrant d'un TSPT utilisaient significativement plus de traitement antalgique opiacés que les sujets sans TSPT (59% contre 42%). Selon une étude menée par Mills *et al.* (66), la prévalence du TSPT chez 617 patients pris en charge entre 2001 et 2002

en Australie pour un TU héroïne était de 41% selon les critères du DSM-IV. Enfin, une étude de Shiner et al. (67) effectuée sur des vétérans américains (n = 731 520) pris en charge dans des centres spécialisés du TSPT entre 2004 et 2013, montrait une augmentation de 36,8% de l'incidence annuelle du TU opiacés comorbides entre 2003 (2,7%) et 2013 (3,4%), associée à une augmentation de la prescription de traitements addictolytiques sur la même période (passage de 22,6% à 35,1%).

Ainsi, nous observons une variabilité des données épidémiologiques selon le pays, le type de substance et la population étudiée (générale ou clinique). Toutefois, ces études mettent en évidence la présence d'une association significative entre le TSPT et le trouble de l'usage d'une substance, et souligne la nécessité d'explorer les mécanismes à l'origine de cette comorbidité.

2^{ème} PARTIE : Modèles explicatifs de la
comorbidité entre Trouble de stress post-
traumatique et Trouble de l'usage de
substance

1. L'automédication

Dès le XIX^e siècle, l'idée que la consommation de substances psychoactives puisse diminuer la symptomatologie psychiatrique apparaît. Ainsi le *Dr Moreau De Tours*, psychiatre français, préconise en 1845 dans son livre « *Du hashish et de l'aliénation mentale : étude psychologique* » la consommation de cannabis pour lutter contre les troubles mentaux. Plus tard en 1956, *JJ Conger* (68) propose l'hypothèse de la « réduction de tension » dans laquelle il suppose que l'alcool permet de réduire l'anxiété par son effet dépresseur du système nerveux central. C'est en 1985 qu'apparaît la théorie de l'automédication avec *EJ Khantzian* (69). Dans cette théorie, le trouble psychiatrique est primaire et le sujet consomme des substances psychoactives pour diminuer la symptomatologie psychiatrique jusqu'à engendrer l'apparition d'un véritable trouble de l'usage.

Plusieurs études validèrent par la suite l'hypothèse de l'automédication. En 1996 une étude rétrospective de *Bremner et al.* (70) comparait l'apparition et l'évolution des symptômes traumatiques et des consommations de substances psychoactives avant, pendant et après la guerre du Vietnam, chez 61 vétérans ayant un TSPT. Les auteurs notaient que la courbe des consommations de substances suivait une trajectoire parallèle à celle des symptômes traumatiques, à la fois pendant et juste après la guerre. Les sujets rapportaient un apaisement des symptômes d'hypervigilance par l'alcool, l'héroïne, les benzodiazépines et le cannabis, et des reviviscences par l'alcool et l'héroïne. Cependant la consommation de cocaïne semblait aggraver les symptômes d'hypervigilance.

FIGURE 1. Severity of PTSD Symptoms, Grouped by Individual Symptom Clusters, Over Time for 61 Vietnam Veterans With Combat-Related PTSD

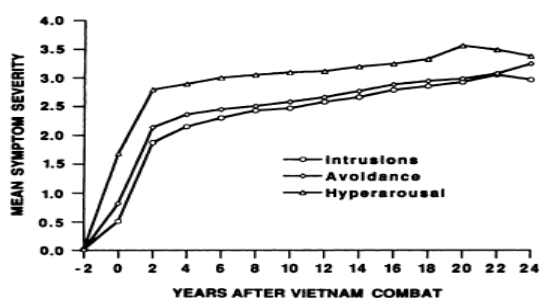
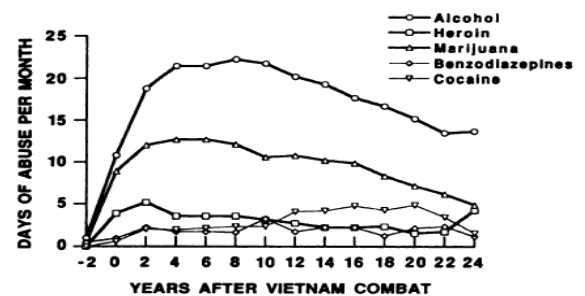


FIGURE 2. Longitudinal Course of Alcohol and Substance Abuse for 61 Vietnam Veterans With Combat-Related PTSD



[Figure 2] – Courbe d'évolution des symptômes de TSPT chez des vétérans de la guerre du Vietnam d'après Bremner et al. (49)

[Figure 3] – Courbe comparative des consommations de substances chez des vétérans de la guerre du Vietnam d'après Bremner et al. (49)

Une autre étude publiée en 2006 par Back *et al.* (71) s'intéressait à l'évolution des symptômes de TSPT et de TU alcool, pendant la prise en charge concomitante des 2 troubles, chez 76 sujets ayant la comorbidité. Chaque sujet recevait un programme de thérapie cognitivo-comportementale hebdomadaire dirigé contre le TU alcool. Parallèlement les patients recevaient de manière aléatoire un traitement contre le TSPT par Sertraline, ou un placebo. Les patients répondeurs au traitement du TSPT présentaient une amélioration significative de la consommation d'alcool par rapport aux patients non répondeurs. En revanche, une bonne réponse au traitement du TU alcool ne présageait pas d'une amélioration des symptômes du TSPT.

En 2007 Ouimette *et al.* (72) publiaient une étude comparant les facteurs à l'origine de la rechute chez 65 sujets ayant un TUS avec ou sans TSPT, à l'aide du Relapse Interview. Les sujets ne présentant pas de TSPT étaient plus susceptibles de reconsommer en réponse à un stimulus lié aux substances (exemple : passer devant un bar), tandis que ceux ayant un TSPT utilisaient la consommation de substances psychoactives comme stratégie de coping pour faire face à des émotions négatives.

Enfin, une étude de Simpson *et al.* (73) parue en 2014 évaluait les relations entre symptômes traumatiques et consommation d'alcool, par un système de monitoring quotidien chez 86 participants recrutés en population générale ayant la comorbidité TSPT et TU alcool. La sévérité des symptômes du TSPT était positivement corrélée à la consommation d'alcool le jour même et le lendemain. A l'inverse, la consommation d'alcool ne prédisait pas la sévérité des symptômes traumatiques le jour suivant.

Ainsi, à travers ces différentes études, la théorie de l'automédication paraît être un modèle explicatif plausible des interactions entre TSPT et trouble de l'usage.

2. La théorie du « high-risk »

Un second modèle propose que le trouble de l'usage précède le TSPT dans l'histoire du patient. Le TUS serait associé à des conduites à risque, augmentant la probabilité d'être confronté à un événement traumatique, et favoriserait également le développement d'un TSPT à la suite de l'événement traumatique.

En 1997, une étude de Kilpatrick *et al.* (74) évaluait la relation entre la consommation de substances psychoactives et le risque d'agression (physique ou sexuelle) dans une cohorte de 3006 femmes adultes (National Women's Study). Chaque année pendant 2 ans, ces femmes devaient répondre à un questionnaire téléphonique concernant leur consommation d'alcool (présence d'abus

ou non selon le DSM-IV), de substances psychoactives autres et la présence d'un antécédent d'agression. Les résultats montraient que la consommation de substances psychoactives seule ou associée au diagnostic d'abus d'alcool augmentait significativement le risque d'une agression ultérieure. Réciproquement la présence d'une agression lors des deux années de suivi augmentait le risque de consommation de substance psychoactive ou d'abus d'alcool par la suite.

Acierno *et al.* (75) reprenaient en 1999 les données de la cohorte de Kilpatrick *et al.* (74). L'étude s'attardait cette fois sur les facteurs de risque de développer un TSPT (évalué selon les critères du DSM-III-R) après un événement traumatique (agression physique, viol). Ainsi le diagnostic d'abus d'alcool (selon les critères DSM-IV), au même titre qu'un antécédent d'épisode dépressif caractérisé augmentait significativement le risque d'apparition d'un TSPT à la suite d'un viol, mais pas d'une agression physique.

En 1998, Chilcoat et Breslau (76) analysaient les relations entre le TUS et le TSPT avec une étude prospective menée sur 1200 participants, âgés de 21 à 30ans faisant parti des membres d'une assurance médicale. Ces sujets étaient suivis pendant 5ans, et devaient passer trois entretiens (en début d'étude puis à 3 ans et à 5 ans) recherchant une exposition à un facteur traumatique, un TSPT et un TUS. Les sujets atteints initialement d'un TSPT avait significativement plus de risque de développer un TUS au cours des 5 années de suivi. En revanche, la présence d'un TUS initial n'augmentait pas le risque d'exposition à un événement traumatique. Parmi les sujets ayant été exposés à un événement traumatique (n=237), ceux ayant un TUS n'avaient pas plus de risque de développer un TSPT.

Un article publié en 2009 par McFarlane *et al.* (77) étudiait le lien entre la consommation d'alcool et le risque de développer un TSPT à la suite d'un événement traumatique. Les participants comprenaient 1045 patients hospitalisés au moins 24h à la suite d'un traumatisme sévère (accident de voiture, accident de travail...) n'ayant pas causé de lésion au niveau cérébral. Les sujets étaient suivis pendant trois mois, avec une évaluation régulière des symptômes anxiodépressifs (Hospital Anxiety And Depression Scale) et des symptômes du TSPT (Clinician Administreated PTSD Scale). A l'issue des trois mois, il s'est avéré que les patients présentant un TUS avaient des symptômes anxiodépressifs et des symptômes traumatiques plus sévères. En revanche la consommation d'alcool et la présence d'un TUS n'étaient pas corrélées au risque de développer un TSPT pendant le suivi.

Ainsi, les résultats des différentes études concernant la théorie du « high risk » étaient divergents. Par ailleurs, certaines études concernaient des sujets ayant un diagnostic d'abus et non de TUS (Kilpatrick *et al.*, Acierno *et al.* (74,75)). D'autres études semblent nécessaires afin de juger de la pertinence de cette hypothèse.

3. Le concept de pathologie duelle

Le concept de pathologie duelle peut être défini comme la présence comorbide chez un même sujet, d'une ou plusieurs addictions et d'un ou plusieurs troubles psychiatriques. Cette théorie a été proposée par Miguel Casas en 1986, elle suppose l'existence d'un ou plusieurs facteurs psychobiologiques de vulnérabilité communs aux deux troubles. Selon Miguel Casas dans le livre « Comorbidités et addictions » parue en 2014 (78), les deux troubles interagiraient de manière synergique, entraînant une modification de la symptomatologie, un moins bon pronostic avec une tendance à la chronicisation et une efficacité moindre des traitements. De plus le risque de rechute serait plus élevé, étant donné que la rechute d'une pathologie favoriserait celle de l'autre.

3.1. Facteurs génétiques communs

En 2008, Scherrer *et al.* (79) se sont intéressés aux facteurs génétiques communs pouvant expliquer la comorbidité entre le TSPT et d'autres pathologies psychiatriques (TU alcool et tabac, épisode dépressif caractérisé). Les participants étaient au nombre de 5312 et provenaient d'une cohorte constituée de paires de jumeaux hommes monozygotes et dizygotes, ayant participé à la guerre du Vietnam (VET Registry). Parmi l'ensemble des participants, 5.6% présentaient un TSPT, 44.7% un TU tabac, 32.6% un TU alcool, 8% un épisode dépressif caractérisé (EDC). Les diagnostics étaient établis à partir des critères du DSM-III-R. Le diagnostic de TSPT (et non la simple exposition à un traumatisme) était significativement associé aux diagnostics de TU alcool, nicotine et EDC. Les auteurs essayaient ensuite d'identifier un chevauchement entre les gènes identifiés comme à risque pour le développement de ces différentes pathologies, en utilisant le modèle de Cholesky. Parmi les gènes à risques, 30% étaient communs aux TU tabac et TSPT, 20% aux TU alcool et TSPT et 21% aux EDC et TSPT.

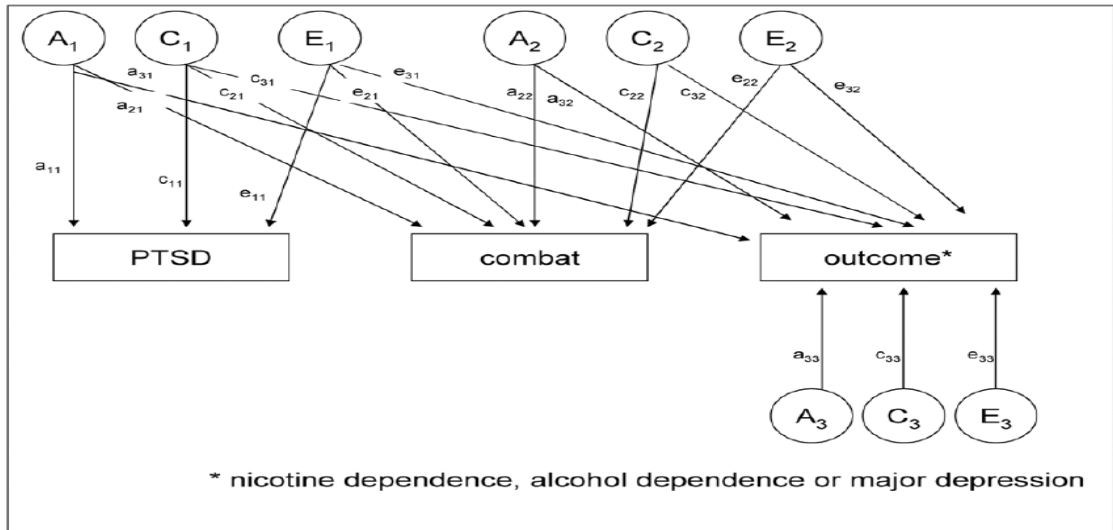


Figure 1.
Full Cholesky model of additive genetic (A), family environmental (C) and unique environmental (E) contributions to posttraumatic stress disorder (PTSD), combat exposure and outcome phenotypes: nicotine dependence, alcohol dependence and major depression.

[Figure 4] – Modèle de Cholesky évaluant la contribution génétique et environnementale au TSPT et TU tabac, alcool et EDC : Scherrer et al. (58)

En 2011 Sartor *et al.* (80) utilisaient la même méthodologie pour évaluer la part génétique commune entre TSPT et TU alcool dans une population de 3768 jumelles mono et dizygotes ayant entre 18 et 29ans, provenant d’une cohorte américaine (the Missouri Adolescent Female Twin Study). Les résultats montraient une corrélation de 28% entre les gènes à risque pour le TU alcool et le TSPT.

Selon une revue de la littérature de María-Ríos et Morrow (81) plusieurs variants génétiques communs seraient retrouvées dans le TSPT et le TUS. C’est le cas de l’allèle *TaqI* A1 d’un gène codant pour les récepteurs dopaminergiques D2, qui serait lié à une densité moindre des récepteurs D2 dans le striatum. Il en résulterait un déficit dopaminergique entraînant un moindre fonctionnement du système de récompense, caractéristique partagée par les sujets présentant un TUS et un TSPT. Un autre variant concernerait le polymorphisme 5-HTTLPR, identifié dans une région d’un gène codant pour un transporteur de la sérotonine. Des études ont montré que l’altération de l’expression de ce transporteur favoriserait la sensibilité au stress et perturberait le système de récompense.

3.2. Facteurs cliniques communs

Au-delà de l’aspect génétique, certains facteurs cliniques de vulnérabilités communs peuvent être retrouvés dans le TSPT et le TUS. C’est notamment le cas de l’impulsivité, qui est un concept multidimensionnel ayant connu de nombreuses définitions au cours des dernières décennies.

Whiteside et Lynam (82), en s'appuyant sur leurs observations cliniques, définissaient l'impulsivité selon 4 dimensions à travers l'échelle UPPS : 1) l'urgence (tendance à agir de manière irréfléchie en réaction à certaines émotions fortes positives ou négatives), 2) le manque de préméditation (tendance à ne pas réfléchir aux conséquences avant d'agir), 3) le manque de persévérance (incapacité à rester concentré sur une tâche ennuyeuse et/ou difficile), 4) la recherche de sensation (engagement dans des activités excitantes et de nouvelles expériences). Une étude brésilienne (83) effectuée sur des étudiants montrait qu'un niveau élevé d'impulsivité était associé à un plus grand risque d'être exposé à un événement traumatique, et de développer un TSPT à la suite d'un traumatisme (12,4% contre 2,3% pour des sujets à faible niveau d'impulsivité). Dans une revue de la littérature, Kozak *et al.* (84) exposaient l'hypothèse selon laquelle le niveau d'impulsivité serait un facteur prédictif de la consommation de substances psychoactives et du développement d'un TUS. Ainsi, pour les auteurs l'adolescence serait un âge charnière dans le développement du TUS du fait d'une impulsivité plus importante liée à l'immaturité du cortex préfrontal responsable du contrôle inhibiteur.

Un second facteur de vulnérabilité commun est la difficulté de gestion des émotions. Une étude prospective de Bardeen *et al.* (85) étudiait la relation temporelle entre dysrégulation émotionnelle et symptomatologie traumatique chez 691 étudiantes d'une université d'Illinois, exposées à une fusillade en 2008. Le niveau de difficulté de gestion émotionnelle à T1 (avant la fusillade) était prédictif de la sévérité des symptômes traumatiques à T2 (juste après la fusillade) et à T3 (8 mois après la fusillade). Les auteurs supposaient qu'une moins bonne régulation des émotions conduirait à une plus grande difficulté à mettre en place des stratégies de coping à la suite d'un traumatisme, et favoriserait l'apparition d'un TSPT. Une étude prospective de Clark *et al.* (86) s'intéressait aux facteurs de risque associés à la consommation de substance psychoactives chez 560 enfants suivis entre l'âge de 11 et 19ans. La dysrégulation émotionnelle était un facteur prédictif de la consommation quotidienne de tabac, de l'âge de la première consommation ainsi que du trouble de l'usage de cannabis et de cocaïne.

Une étude de Weiss *et al.* (87) parue en 2013 comparait le niveau de dysrégulation émotionnelle et d'impulsivité chez 205 sujets pris en charge pour un TUS, en fonction de la présence ou non d'un TSPT associé. Les sujets ayant un TSPT rapportaient un niveau d'urgence négative (impossibilité d'inhiber une action en réponse à une émotion négative) significativement supérieur selon l'échelle UPPS. Hormis le manque de conscience de ses émotions, tous les domaines en lien avec la dysrégulation des émotions étaient plus élevés chez les patients présentant un TSPT.

3.3. Facteurs neurobiologiques communs

Les nombreuses anomalies neurobiologiques communes aux TSPT et au TUS sont bien documentés dans la littérature (88,89). En revanche, il est difficile de déterminer si ces anomalies précèdent l'apparition des troubles, ou si elles en sont la conséquence. Une revue de la littérature (81) évaluait l'impact de l'exposition à un facteur de stress précoce dans l'enfance (maltraitance, négligence, abus sexuel ...) et des altérations neurobiologiques qui en découlent sur le développement ultérieur du TSPT et du TUS.

À la suite d'un stress précoce, une dysrégulation de l'axe corticotrope était retrouvée avec notamment des niveaux de corticotropin-releasing hormone (CRH), d'adrénocorticotrophine (ACTH) et de cortisol sériques altérés à l'état basal comme en période de stress. Ces anomalies seraient associées à une plus grande sensibilité au stress, à une plus grande difficulté à adopter des stratégies de coping opérante face à un facteur de stress, et favoriseraient l'apparition d'un TSPT à la suite d'un événement traumatique. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette altération du circuit du stress jouerait également un rôle dans le développement du TUS. En effet, des études (90) ont montré qu'une augmentation aiguë de glucocorticoïde favoriserait la libération de dopamine dans le noyau accumbens, stimulant le circuit de la récompense, tandis qu'une exposition chronique à un haut niveau de glucocorticoïde inhiberait la synthèse et le renouvellement de dopamine dans le noyau accumbens.

L'exposition précoce à un facteur de stress serait également responsable d'une altération de l'hippocampe se manifestant par une diminution de sa taille et de son activité. L'hippocampe est une structure cérébrale faisant parti du système limbique. Il joue un rôle important dans les pathologies anxieuses, en participant notamment au rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope. En effet, les glucocorticoïdes se fixent sur des récepteurs au niveau de l'hippocampe, celui-ci envoie alors un message inhibiteur à l'hypothalamus empêchant la sécrétion de CRH. Par ailleurs, l'hippocampe joue également un rôle dans le conditionnement et l'extinction des signaux de peur (91). Une atteinte de l'hippocampe diminuerait la capacité d'extinction de la peur liée à un événement traumatique et favoriserait l'apparition d'un TSPT. Les auteurs (81) rapportent également qu'une hypoactivité de l'hippocampe était retrouvée chez des sujets ayant un TU alcool, cannabis ou méthamphétamine.

Enfin, un stress précoce pourrait être à l'origine d'une réduction du volume et de l'activité du cortex préfrontal. Le cortex joue également un rôle dans le circuit d'extinction de la peur (92), ainsi, de la même manière que pour l'hippocampe, une hypoactivité du cortex préfrontal pourrait favoriser le développement d'un TSPT à la suite d'un événement traumatique. Le cortex préfrontal a également un rôle inhibiteur permettant de réguler l'usage d'objets de gratification (93). La baisse de son activité

entraînerait une perte d'inhibition favorisant la répétition de comportements gratifiant de manière compulsive sans tenir compte des conséquences, et donc un risque accru de développer un TUS.

Ainsi, le concept de pathologie duelle semble bien étayé par les recherches récentes. Il montre l'intrication à différents niveaux de ces deux troubles, et souligne la nécessité de leur prise en charge concomitante chez les patients présentant la comorbidité.

En résumé, les interactions entre le TSPT et le trouble de l'usage sont complexes. Plusieurs théories permettent de mieux cerner les mécanismes sous-jacents. L'hypothèse de l'automédication semble être la mieux étayée par les études, toutefois la théorie des pathologies duelles, plus récente, est en plein essor. En revanche, les résultats concernant l'hypothèse du « high risk » semblent plus divergents. A l'heure actuelle, aucune théorie n'explique totalement cette association. D'autres études sont nécessaires afin d'améliorer notre compréhension et notre prise en charge des patients ayant la comorbidité.

3^{ème} PARTIE : Article : Quel est l'impact du Trouble de stress post-traumatique sur le craving en addictologie ? Une revue systématique de la littérature (en attente de publication)

1. Introduction

Le diagnostic d'état de stress post-traumatique est apparu en 1980 dans la 3^e édition du Manuel Diagnostique et Statistique de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM III (5)), à la suite des descriptions cliniques de soldats américains revenant de la guerre du Vietnam. Survenant à la suite d'un évènement traumatique, ce trouble se caractérise par des symptômes envahissants (flashback, cauchemars), un évitement des stimuli associés à l'évènement, une altération négative des cognitions et de l'humeur et un état d'hypervigilance durant plus d'un mois. Antérieurement rattaché aux troubles anxieux, il constitue depuis 2013 une catégorie distincte dans le DSM-5 (6). Parmi les comorbidités psychiatriques fréquemment associées au TSPT (31,94), le trouble de l'usage de substances (TUS) apparaît très fortement prévalent. En effet, d'après les données de l'étude NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) auprès d'un échantillon de 34 653 personnes, 46.4% des sujets répondant aux critères de TSPT avaient un TUS comorbide (24). De même, dans une enquête nationale Australienne portant sur 10 641 sujets, 34.4% des participants ayant un TSPT avaient également un TUS. Par ailleurs, l'association d'un TSPT à un TUS serait associée à un plus mauvais pronostic, avec notamment une augmentation du risque de pathologie somatique chronique associée, du risque de tentative de suicide, un plus mauvais fonctionnement social, une moins bonne adhésion à la prise en charge ainsi qu'une efficacité moindre des traitements (57,95–97).

Dans le champ de l'addictologie, la notion de craving, bien que connue depuis de nombreuses années (98), a connu un regain d'intérêt majeur à partir des années 2000 avec la reconnaissance de son rôle central dans la pathologie addictive (99). La 2^e version du traité d'addictologie (15) définissait le craving comme « une envie irrésistible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là », et insistait sur son aspect multidimensionnel avec des composantes cognitives, affectives, motivationnelles ou physiologiques. Cette définition souligne la nature égodystonique du craving qui entraîne une détresse importante chez le sujet qui l'expérimente. Le craving est désormais considéré comme un élément central de l'addiction par son intérêt diagnostique (depuis son intégration dans les critères DSM-5 du TUS), mais également thérapeutique (il est la cible principale des traitements addictolytiques (100)) et pronostique (la mesure répétée à des intervalles courts du craving est un bon prédicteur du risque de rechute) (101).

Parmi les facteurs déclencheurs du craving, de nombreuses études (102,103) ont montré le rôle majeur joué par le stress dans la rechute chez les sujets présentant un TUS. Des études expérimentales ont ainsi montré qu'au même titre que l'exposition à des stimuli liés aux substances, l'exposition à des facteurs de stress augmentait significativement le craving chez les sujets avec TUS

(104–106). Cependant, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à l'implication du TSPT dans le déclenchement du craving malgré la fréquence de son association avec le TUS. En effet, les reviviscences et flashbacks auxquels les sujets souffrant de TSPT sont confrontés, constituent une exposition à des souvenirs traumatiques et pourraient ainsi constituer des déclencheurs majeurs du craving impliqués dans la rechute et une moins bonne réponse aux traitements. Mieux connaître les relations entre ces deux troubles permettrait de mieux comprendre le mécanisme de rechute afin d'améliorer les prises en charge des sujets souffrant de ces pathologies duelles.

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer l'impact du TSPT sur le craving chez les sujets souffrant d'un TUS comorbide.

2. Méthodologie

Une revue de la littérature systématique a été réalisée. Pour se faire, nous avons suivi des critères de recherche nécessaires à la validité et la fiabilité de cette revue.

2.1. Sélection des études

2.1.1. Type d'études

Nous avons considéré toutes les études s'intéressant au lien entre le TSPT et le craving, chez des sujets présentant la comorbidité TSPT et trouble de l'usage de substances. Les revues de la littérature et les méta-analyses étaient exclues.

2.1.2. Population

Les études concernaient uniquement l'Homme, sans critères restrictifs en ce qui concerne l'âge, le sexe, les origines ethniques, le lieu de vie. Pour être incluses dans cette revue, les études devaient porter sur des échantillons de sujets présentant une comorbidité TPST/TUS, définie ou explorée selon des critères standardisés.

2.2. Méthodes de recherche et sélection des études

2.2.1. Identification

Cette revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données bibliographiques PUBMED/MEDLINE. Les mots clés utilisés étaient : « Post Traumatic Stress Disorder », « Addiction », « Substance Use Disorder », « Substance-Related Disorder », « Urge », « Craving ». La recherche des études s'étendait jusqu'en Janvier 2020.

2.2.2. Méthode de sélection

Les articles étaient sélectionnés selon les critères d'inclusion à partir de la lecture du titre puis des résumés ou de l'article intégral si le titre ou le résumé faisaient défaut. Les études ne répondant pas aux critères d'inclusion étaient exclues.

Toutes les études sélectionnées ont été lues dans leur intégralité afin de confirmer les critères d'inclusion, le type d'étude et la population étudiée. Il n'était pas nécessaire que l'exploration du craving soit le critère principal des études, cette variable devait toutefois être évaluée dans l'étude.

2.3. Analyse critique des études (Tableau 1)

Le tableau 1 présente la liste des critères d'analyse utilisés pour extraire les données des articles :

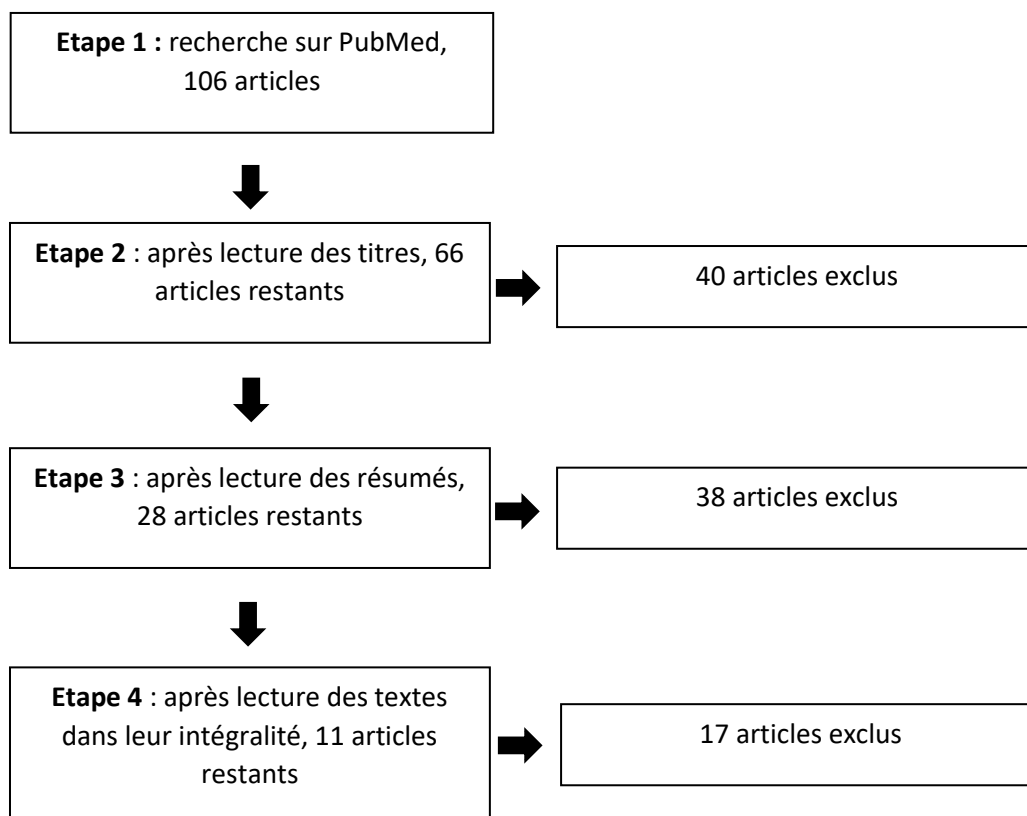
[Tableau 1] – Grille de lecture des articles

Critères d'évaluation	Variables recueillies
Caractéristiques de l'étude	Études observationnelles rétrospectives ou prospectives ou transversales. Ou études expérimentales : comparatives ou non, exposition à des stimuli (liés à la substance, stress)
Caractéristiques de l'échantillon	Sujets présentant la comorbidité TSPT et trouble de l'usage
Méthodes d'évaluation	Critères diagnostiques DSM et/ou échelles d'évaluation pour les différentes variables d'intérêt : diagnostic et niveau de sévérité du TSPT et trouble de l'usage, craving (fréquence, intensité)
Résultats	En fonction du type de substance

3. Résultats

3.1. Résultats de la recherche (Figure 1)

A l'issue de la recherche sur la base de données PubMed, 106 articles étaient référencés. Après la lecture des titres et des résumés des articles, 28 articles étaient encore éligibles. Après lecture du texte intégrale, 11 répondaient aux critères d'inclusion de notre revue. Les articles sélectionnés avaient été publiés entre 2003 et 2019.



[Figure 5] – Étapes de sélection des articles

3.2. Résultats des études

3.2.1. Caractéristiques des études

Les études sélectionnées comprenaient 2 études observationnelles transversales, 2 études observationnelles en vie quotidienne et 7 études expérimentales. La taille de l'échantillon s'étendait de 29 à 257 sujets. Les études expérimentales consistaient à exposer les sujets à différentes conditions (abstinence, substance, stimuli en lien avec un traumatisme ou un événement stressant non traumatique) et se déroulaient en laboratoire (n=6) ou en vie réelle (n=1).

3.2.2. Caractéristiques des sujets

Les participants étaient recrutés en population générale (n=3) et/ou dans des centres de soins (n=9). Toutes les études concernaient des adultes (âge ≥ 18ans), majoritairement des hommes dans 9 études ; 2 études concernaient un échantillon composé majoritairement de femmes.

3.2.3. Critères étudiés et outils d'évaluation

▪ *Évaluation des consommations et du trouble de l'usage de substances*

Les études portaient sur des échantillons de sujets avec un TU d'alcool (n=4), de tabac (n=3) et de cannabis (n=1). Certaines études concernaient différents types de TUS (n=3). Toutes les études évaluaient l'usage actuel et une étude évaluait également l'usage passé.

La consommation de substance était évaluée à l'aide d'auto-questionnaires dans 3 études. Le Brief Addiction Monitor (BAM) (n=1) évaluait en 17 questions la fréquence des consommations sur le dernier mois. La Timeline Follow-back (TLFB) évaluait la fréquence et la quantité des consommations d'alcool (n=2), de cannabis (n=1) et de tabac (n=1) sur les 90 derniers jours (n=1), ou sur les 30 jours précédant et suivant un test (n=1). Certaines études (n=6) utilisaient des mesures objectives de consommations comme les dosages urinaires, (n=4), les tests respiratoires pour l'alcool, le CO expiré (n=4) et la cotinine salivaire (n=1).

Le diagnostic de trouble de l'usage (TU) s'appuyait sur différents questionnaires selon les critères du DSM IV (n=4) ou DSM IV-TR (n=2). L'Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) comprenant 10 questions, était utilisé pour le screening du TU alcool (n=2) ou pour en évaluer la sévérité (n=1). La sévérité du TUS était évaluée par le Fagerström Test of Nicotine Dependence (n=3) pour le tabac, l'Alcohol Dependence Scale : ADS (n=2) pour l'alcool. Une étude s'appuyait sur la Severity of Dependence Scale (SDS) pour évaluer la sévérité de la dépendance pour plusieurs types de substances (107). La Marijuana Problems Scale (MPS) était utilisée dans une étude pour évaluer les problèmes liés à la consommation de cannabis sur les 90 derniers jours (108). La MPS est constituée de 19 items évaluant les conséquences négatives sociales, professionnelles, physiques et personnelles associées à la consommation de cannabis.

Les symptômes de sevrage du cannabis étaient recherchés dans une étude avec la Marijuana Withdrawal Checklist (MWC) (108). Celle-ci comprend 31 items mesurant la gravité des différents symptômes ressentis lors de la dernière tentative de sevrage sur une échelle allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes très graves). La Shiffman/Jarvik Withdrawal Scale (n=1) évaluait en 32

items six symptômes fréquemment retrouvés dans le sevrage de la nicotine (le craving, les affects négatifs, l'état d'éveil, les symptômes somatiques, l'appétit et le besoin d'effectuer le geste de fumer).

Une étude (108) s'intéressait aux motivations poussant à la consommation de cannabis en utilisant la Marijuana Motives Measure (MMM). Les motifs de consommation étaient regroupés en 5 groupes : stratégie de coping, accroître son niveau de conscience, faire comme ses amis, s'amuser, mieux profiter de la fête. Les sujets indiquaient la fréquence avec laquelle ils avaient fumé pour chaque motif sur une échelle allant de 1 (presque jamais / jamais) à 5 (presque toujours / toujours).

▪ *Evaluation du craving*

Différentes échelles d'auto-évaluation permettaient aux participants de rapporter leur niveau de craving. Une étude utilisait le Craving Questionnaire – Short Form Revised (CQSFR) pour évaluer le niveau de craving à plusieurs types de substances (109). Les sujets indiquaient dans quelle mesure ils étaient d'accord avec chacun des 12 items, selon une échelle en 7 points allant de « fortement en désaccord » à « fortement d'accord ». Plusieurs études (n=5) se servaient d'une échelle visuelle analogique (EVA) pour recueillir le craving des participants.

Le craving pour le cannabis était rapporté à l'aide du Marijuana Craving Questionnaire (MCQ) dans une étude (108). Le MCQ comprend 17 items divisés en 4 grandes catégories : consommation de manière compulsive, anticipation du soulagement d'une détresse émotionnelle, anticipation de l'effet hédonique de la consommation, l'intention et la planification de la consommation.

Une étude utilisait la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) pour évaluer le craving en alcool de ses participants (110). La PACS évalue en 5 questions l'intensité, la durée et la fréquence du craving sur la semaine écoulée. Cette même échelle était adaptée dans une autre étude afin d'évaluer le craving pour plusieurs substances (107).

L'évaluation du craving pour le tabac se faisait par le Questionnaire of Smoking Urges (QSU : n=1) ou le Brief Questionnaire of Smoking Urges : BQSU (n=1). Le BQSU est composé de 10 questions formant 2 sous-échelles, une concernant l'anticipation du plaisir lié à la consommation de tabac, l'autre s'intéressant à l'anticipation du soulagement des symptômes de sevrage ou des affects négatifs. Dans une autre étude le craving était évalué avec les symptômes de sevrage par la Shiffman/Jarvik Withdrawal Scale (111).

▪ *Evaluation du TSPT*

Dans une étude, les investigateurs portaient le diagnostic de TSPT selon le DSM-IV-TR, en utilisant le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (109). D'autres études utilisaient des outils évaluant plus spécifiquement le TSPT. Ainsi la Clinician Administered PTSD scale (CAPS) version DSM-IV permettait de poser le diagnostic de TSPT (n=7) ou d'en évaluer la sévérité (n=1). La CAPS est un hétéro-questionnaire considéré comme le gold standard pour l'évaluation du TSPT. Elle évalue en 30 questions (ou 17 pour la version courte) la fréquence d'apparition et l'intensité de chaque symptôme du TSPT.

La PTSD Check List (PCL) version DSM-IV ou DSM-IV-TR, était utilisée pour le screening (n=2), le diagnostic (n=2), ou pour évaluer la sévérité des symptômes du TSPT (n=3). La PCL est un auto-questionnaire évaluant l'intensité de chaque symptôme du TSPT en 17 items gradués de 1 à 5.

De même l'Impact of Event Scale-Revised (IES-R) mesurait la sévérité du TSPT (n=3) selon les critères du DSM-IV. Il s'agit d'un auto-questionnaire de 22 items évaluant la fréquence et l'intensité des symptômes traumatiques regroupés selon 3 clusters (symptômes intrusifs, symptômes d'évitement et symptômes d'hypervigilance).

Trois études mesuraient l'intensité des symptômes traumatiques avec la Davidson Trauma Scale (DTS), auto-questionnaire comprenant 17 items.

Certaines études (n=3) utilisaient le module TSPT de la National Women's Study (NWS) pour rechercher le critère A du TSPT selon le DSM-IV, concernant l'exposition à un traumatisme. Enfin, une étude évaluait les événements traumatiques auxquels avaient été exposés les participants avec la Life Events Checklist (LEC) (110).

3.3. Résultat des études (Tableau 2)

3.3.1. Alcool

En 2006, Brady *et al.* (112) analysaient, après exposition au stress, la relation entre les réponses biologiques (axe corticotrope) et subjectives (niveaux de stress et de craving rapportés) au stress, et la consommation ultérieure d'alcool chez des sujets présentant un TU alcool avec et sans TSPT. Les participants étaient exposés en condition de laboratoire au cold pressor task (CPT), test consistant à placer une main dans de l'eau froide (4°C) pendant un temps maximum d'une minute. Des mesures subjectives (craving et niveau de stress) recueillies par une EVA et des prélèvements sanguins (cortisol et ACTH sériques) étaient réalisés avant le test et répétés plusieurs fois pendant les 120min suivant le test. Les participants étaient ensuite revus à 1 semaine et à 1 mois pour évaluer leur consommation d'alcool à l'aide de la Timeline Follow-back (TLFB). Les résultats comparaient les sujets selon le

diagnostic de TSPT associé. Aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes concernant l'intensité du craving et du stress avant et après exposition. Chez les sujets sans comorbidité, une forte augmentation du craving et du niveau de stress après le test, associée à une faible augmentation de l'ACTH étaient corrélées à une consommation d'alcool plus fréquentes et plus intense sur les 30 jours suivants. En revanche, chez les sujets ayant un TSPT, seul le niveau de consommation d'alcool antérieur prédisait la consommation après l'exposition.

Une autre étude expérimentale publiée en 2010 par Coffey *et al.* (113) s'intéressait aux réactions subjective (craving) et physiologique (salivation) de sujets ayant la comorbidité TU alcool (diagnostiquée par l'échelle Computerized Diagnostic Interview Schedule : C-DIS IV) et TSPT lors de l'exposition à des indices liés à des évènements traumatiques et/ou à l'alcool. Une première session permettait d'établir un script traumatique d'une minute en demandant aux participants de décrire l'évènement traumatique le plus marquant. Au cours de la deuxième session, les sujets étaient confrontés à quatre combinaisons d'expositions successives. Deux combinaisons consistaient en l'écoute de la description narrative du traumatisme suivie de la présentation de leur boisson alcoolisée préférée (Trauma + Alcool : TA) ou d'une bouteille d'eau (Trauma + Neutre : TN). Les deux autres combinaisons consistaient en l'écoute d'un récit neutre (changer une ampoule) suivie de la présentation d'une bouteille d'alcool (Neutre + Alcool : NA) ou d'une bouteille d'eau (Neutre + Neutre : NN). Le flux salivaire était mesuré en pesant des rouleaux de coton introduits dans la bouche des participants avant les expositions. De plus, après chaque exposition, les sujets devaient renseigner leurs niveaux de craving et de vigilance sur une EVA, et de détresse émotionnelle via la Subjective Units of Distress Scale (SUDS). Les participants montraient une réactivité à la fois aux indices traumatiques (combinaison TN) et à ceux liés à l'alcool (combinaison NA), s'exprimant par une augmentation du craving, du niveau de détresse émotionnelle et du flux salivaire significativement supérieure aux expositions neutres (combinaison NN). L'exposition à la combinaison TA entraînait une réactivité significativement supérieure aux autres combinaisons. Les variations de flux salivaires chez les sujets étaient superposables à celles du craving.

En 2012, Nosen *et al.* (114) examinaient les réponses affectives lors de l'exposition à des indices traumatiques et liés à l'alcool, et leur relation avec le craving chez des sujets ayant la comorbidité TSPT et TU alcool. La méthodologie de cette étude était comparable à celle utilisée pour l'étude de Coffey *et al.*. Après une première session d'évaluation, les participants étaient exposés à des combinaisons d'indices neutres, traumatiques et liés à l'alcool. Après chaque exposition, les sujets devaient évaluer leur craving sur une EVA et remplir la Positive and Negative Affect Scale (PANAS), échelle d'auto-évaluation des affects positifs (10 items) et négatifs (10 items). Les auteurs séparaient ensuite les sujets en 4 groupes en fonction de leurs réponses affectives aux indices liés à l'alcool. Les

répondeurs « positifs » (forte augmentation des affects positifs, pas d'augmentation des affects négatifs), les répondeurs « négatifs » (forte augmentation des affects négatifs, pas d'augmentation des affects positifs), les répondeurs « ambivalents » (forte augmentation des affects positifs et négatifs) et les répondeurs « indifférents » (pas d'augmentation des affects positifs ou négatifs). La combinaison du script traumatique suivi par la présentation d'une bouteille d'alcool entraînait les niveaux de craving et d'affects négatifs les plus importants. Dans un contexte non traumatique (script neutre), l'augmentation du craving après l'exposition à une bouteille d'alcool était positivement corrélée aux affects positifs et négatifs. En revanche dans des conditions traumatiques (script traumatique), seuls les affects négatifs prédisaient l'augmentation du craving à la suite de l'exposition à une bouteille d'alcool. Enfin, dans des conditions non traumatiques seulement, le craving provoqué par l'exposition à l'alcool était plus élevé chez les répondeurs de types « ambivalents ».

Une étude observationnelle menée par Simpson *et al.* (110) en 2012 examinait la relation entre les symptômes du TSPT et le craving chez des sujets ayant un TU alcool, grâce à un monitoring quotidien. Des données relatives à la sévérité des symptômes traumatiques (échelle PCL-C), aux consommations d'alcool sur la dernière année (questionnaire AUDIT) et au craving (Penn Alcohol Craving Scale : PACS) étaient initialement recueillies. Les participants étaient ensuite quotidiennement en contact avec un système d'Interactive Voice Response (IVR) afin de répondre à des questionnaires concernant leur consommation d'alcool, leur craving (1 item de l'échelle PACS), et l'intensité des symptômes du TSPT (7 items de l'échelle PCL-C) sur une période de 28 jours. Sur les 29 participants à l'étude, 89.7% avaient un TSPT associé au TU alcool. Les auteurs analysaient les corrélations entre les mesures recueillies avant le début du monitoring puis pendant le monitoring. La sévérité des symptômes du TSPT le mois précédant l'étude était corrélée aux niveaux de craving et de consommation d'alcool avant le monitoring. La sévérité globale du TSPT était positivement corrélée au niveau de craving le jour même mais pas le lendemain. De manière plus spécifique, certains symptômes traumatiques (réactions de sursaut, irritabilité) était positivement corrélée au niveau de craving le jour même, alors que d'autres symptômes (cauchemars, émoussement affectif, hypervigilance) prédisaient l'augmentation du craving le lendemain. En revanche, l'intensité du craving un jour donné n'était pas corrélée à la sévérité des symptômes traumatiques le lendemain.

3.3.2. Tabac

Une étude de Beckham *et al.* (115) parue en 2007 comparait l'impact de la consommation de cigarettes avec ou sans nicotine sur les affects négatifs, les symptômes traumatiques et le craving, après l'exposition à des scripts neutres, liés à un stress ou traumatiques chez des sujets fumeurs avec et sans TSPT. Un premier entretien permettait d'établir 3 types de scripts relatant des évènements

personnels des participants. Deux scripts concernaient des souvenirs neutres, deux autres des évènements de vie stressants mais non traumatiques et deux des évènements traumatiques. Les sujets étaient ensuite exposés à ces différents scripts durant une session expérimentale. Les sujets rapportaient leur niveau d'anxiété (échelle PANAS), de craving (QSU) et la sévérité des symptômes du TSPT (Davidson Trauma Scale : DTS) après : 1) une consommation de cigarette, puis exposition à un des 3 scripts au hasard, 2) une consommation de cigarette avec ou sans nicotine selon une répartition aléatoire, puis exposition au même script que précédemment. Les résultats étaient comparés entre le groupe de sujets ayant un TSPT (n=82) et le groupe sans TSPT (n=47). L'augmentation du craving, des affects négatifs et des symptômes traumatiques étaient plus importante après l'exposition aux scripts traumatiques, puis aux scripts stressants et enfin aux scripts neutres. Les sujets avec un TSPT présentaient une augmentation du craving et des affects négatifs significativement supérieure au groupe sans TSPT, après l'exposition aux scripts traumatiques et stressants. Les cigarettes avec nicotine permettaient de diminuer le craving de manière plus importante que les cigarettes sans nicotine, sans différence entre les deux groupes. Cette réduction de craving était plus importante après un script traumatique qu'après les autres types de script. La consommation des cigarettes avec et sans nicotine s'associait à une réduction des affects négatifs et des symptômes traumatiques après les scripts traumatiques et stressant, indépendamment du groupe.

Une étude de Dedert et al. (111) publiée en 2012 comparait les symptômes de sevrage, le craving et l'effet du tabac chez des fumeurs avec (n= 17) et sans (n=30) TSPT en période de sevrage aigu. Les participants répondaient après sevrage à des autoévaluations concernant les symptômes de sevrage (Shiffman/Jarvik Withdrawal Scale), du TSPT (Davidson Trauma Scale) et le craving (Brief Questionnaire of Smoking Urges). Ils étaient ensuite affectés de manière aléatoire à un type de condition sur trois (fumer des cigarettes avec un taux normal de nicotine, avec un faible taux de nicotine, ou ne pas fumer) puis, après exposition à un script neutre, répondaient à nouveau aux auto-questionnaires. Avant l'exposition, les sujets ayant un TSPT présentaient des symptômes de sevrage plus sévères et un niveau de craving plus élevé pour deux dimensions (anticipation de l'effet renforçant positif, anticipation du soulagement des symptômes de sevrage et affects négatifs). Les sujets ayant fumé des cigarettes normales avaient une réduction du craving supérieure à ceux ayant fumé des cigarettes à faible taux de nicotine ou ceux n'ayant pas fumé. Fumer permettait de diminuer les symptômes d'hypervigilance. Les participants ayant un TSPT rapportaient un moindre soulagement du craving après la consommation. Parmi les sujets n'ayant pas fumé, ceux qui avaient un TSPT présentaient une aggravation des affects négatifs entre les deux mesures contrairement aux sujets sans TSPT.

Dedert *et al.*, dans une étude en 2014 (116), utilisaient la méthode EMA pour étudier en vie quotidienne l'évolution des symptômes du TSPT, des affects négatifs et du craving, lors d'un sevrage

tabagique chez des fumeurs ayant un TSPT. Les sujets répondaient plusieurs fois par jour à des entretiens électroniques pendant 14 jours consécutifs, explorant la sévérité de leurs symptômes traumatiques (échelle DTS), les consommations, le niveau de craving à l'aide d'une EVA et les affects négatifs (échelle PANAS). Les participants étaient autorisés à fumer librement la première semaine, puis devaient débiter un sevrage sans substituts ni traitement pharmacologique à partir de la deuxième semaine. Après l'arrêt du tabac, des mesures objectives des consommations étaient réalisées quotidiennement avec la mesure du CO dans l'air expiré et de la cotinine salivaire. Par rapport à la phase de pré-sevrage, la phase d'abstinence était marquée par la diminution des symptômes du TSPT (ré-expérience, évitement, émoussement affectif) et du craving, mais pas des affects négatifs. La période de sevrage montrait aussi une moins grande variabilité des symptômes traumatiques et des affects négatifs d'une mesure à l'autre. Enfin l'augmentation de l'intensité des symptômes traumatiques et des affects négatifs prédisait l'augmentation du craving lors de l'évaluation EMA suivante, mais pas l'inverse.

3.3.3. Cannabis

L'étude de Boden et al. (108) publiée en 2013 avait pour objectif d'explorer les liens entre le TSPT et différentes caractéristiques liées à la consommation de cannabis (motifs, problèmes associés, symptômes de sevrage, craving) en comparant des vétérans ayant un TU cannabis avec et sans TSPT associé. Les sujets devaient remplir une série d'auto-questionnaires concernant les consommations de cannabis, de tabac et d'alcool sur les 90 derniers jours (TLFB), les motifs de consommation de cannabis (questionnaire MMM), les symptômes de sevrage lors de leur dernière tentative d'arrêt du cannabis (MWC), le craving (MCQ) et les symptômes de TSPT (échelle PCL-M). Les résultats étaient analysés comparativement entre un groupe de 37 sujets remplissant totalement ou partiellement les critères diagnostics du TSPT (groupe C-PTSD) et un second groupe constitué de 57 sujets ne remplissant pas de critères pour le TSPT (groupe C). Comparativement au groupe C, les participants du groupe C-PTSD utilisaient plus le cannabis comme stratégie de coping et rapportaient un niveau significativement supérieur de craving dans plusieurs de ses composantes (compulsion, anticipation du soulagement d'une détresse émotionnelle et planification de la consommation). La sévérité des symptômes traumatiques était positivement corrélée à l'intensité des symptômes de sevrage lors de la dernière tentative d'arrêt du cannabis, et à la composante émotionnelle du craving (soulagement d'une détresse).

3.3.4. Plusieurs types de substances

En 2003, Saladin *et al.* (117) examinaient la corrélation entre la sévérité des symptômes du TSPT et le craving lors de l'exposition à des indices liés à des substances (alcool, crack) ou à des événements traumatiques chez des sujets avec un TU alcool ou un TU crack ayant subi au moins une agression (physique, sexuelle) correspondant au critère A du TSPT dans le DSM-IV. Dans une première session, l'évènement traumatique le plus important était enregistré sur une durée de 50 secondes, puis les symptômes traumatiques étaient évalués par l'échelles IES-R. Les sujets devaient être abstinents à l'alcool et aux autres substances psychoactives au moins 4 jours avant la deuxième session. Lors de la seconde session, des combinaisons d'expositions étaient présentées aux participants. Une première combinaison (TD) comprenait le récit d'un script traumatique suivi par l'exposition à une substance selon le trouble de l'usage (bouteille d'alcool ou sachet contenant de la poudre blanche accompagnée d'une pipe à crack et d'un briquet). Une autre combinaison comprenait un récit neutre suivi de l'exposition à la substance (ND). La troisième combinaison comprenait l'écoute d'un récit traumatique suivie de la présentation d'un paquet de chips (TN), et la dernière combinaison consistait en l'écoute du script neutre suivi d'un paquet de chips (NN). Après chaque combinaison, les participants devaient rapporter leur niveau de craving sur une EVA. Parmi les participants, 66% des sujets du groupe TU alcool et 56% de ceux du groupe TU crack présentaient un diagnostic de TSPT, soit 61% de l'échantillon global. L'exposition au script traumatique ou à un indice lié à une substance entraînait un craving significativement supérieur à celui provoqué par l'exposition aux scripts et indices neutres. La combinaison TD était celle qui provoquait le craving le plus important parmi les participants. Les sujets ayant un TU alcool expérimentaient un craving plus important que ceux avec un TU cocaïne. Le craving provoqué par l'exposition au script traumatique, était corrélé positivement à l'intensité des symptômes traumatiques, indépendamment de l'exposition à une substance. En revanche, le craving faisant suite à l'exposition à un indice de substance, n'était corrélé aux symptômes traumatiques que si les sujets avaient été exposés au script traumatique auparavant.

L'étude de Peck *et al.* (109) publiée en 2018, évaluait l'intérêt de la prise en charge des cognitions dysfonctionnelles liées à un traumatisme, sur l'évolution des symptômes traumatiques, dépressifs et du craving chez 72 vétérans américains ayant la comorbidité TSPT et TUS, quelle que soit la substance. Les participants bénéficiaient d'un programme thérapeutique de 6 semaines associant une psychothérapie basée sur la restructuration cognitive (cognitive processing therapy : CPT), des réunions aux alcooliques anonymes, des groupes de discussion. Avant et après le programme, ils répondaient à un entretien évaluant la sévérité des symptômes du TSPT (échelle PCL-S) et des symptômes dépressifs (Beck Depressive Inventory-II), et devaient également rapporter leur niveau de craving, après avoir raconté leur pire évènement traumatique (Craving Questionnaire – Short Form

Revised : CQSFR). Les cognitions associées au traumatisme étaient évaluées par le Post-Traumatic Cognitions Inventory (PTCI). L'intensité des cognitions dysfonctionnelles liées au traumatisme était corrélée positivement à la sévérité globale du TSPT, à certains des symptômes traumatiques (hypervigilance, reviviscences, émoussement affectif), ainsi qu'à la sévérité du craving. En revanche, la sévérité globale du TSPT (ou de ses différents symptômes) n'était pas corrélée au niveau de craving des sujets. La CPTH s'accompagnait d'une amélioration significative des cognitions erronées, du craving, des symptômes traumatiques et dépressifs. La diminution des symptômes traumatiques et dépressifs s'expliquait en partie par l'action de la CPTH sur les cognitions erronées, contrairement au craving.

En 2019, Somohano et al. (107) évaluaient la corrélation, chez des sujets ayant un TUS, entre la sévérité des différents symptômes du TSPT et le craving en fonction de la substance de l'addiction parmi quatre classes : alcool, psychostimulants (cocaïne, amphétamines), opiacés et marijuana. Les données utilisées pour cette étude provenaient d'un essai contrôlé randomisé de 2014 comparant la pratique de mindfulness à des soins standard de prévention de rechute, lors d'une postcure chez des sujets abstinents ayant un TUS. Les sujets répondaient à des auto-questionnaires évaluant la sévérité des symptômes du TSPT (échelle PCL-C), la sévérité du trouble de l'usage (Severity of Dependence Scale : SDS) et leur niveau de craving (échelle PACS adaptée pour toute les substances). Les auteurs analysaient alors les corrélations entre ces différentes variables selon le type de substance. Pour les sujets ayant un TU alcool (n = 131), la sévérité globale du TSPT ainsi que le niveau d'hypervigilance étaient corrélés à l'intensité du craving. Pour les participants ayant un TU psychostimulants (n = 66), le niveau de craving était corrélé à la sévérité globale du TSPT et plus précisément à l'intensité du syndrome d'évitement. Parmi les sujets ayant un TU opiacés (n = 36), la sévérité globale du TSPT était corrélée au niveau de craving, mais aucun symptôme ne l'était spécifiquement. Enfin, pour ceux ayant un TU cannabis (n = 24), aucune variable n'était corrélée avec le craving.

[Tableau 2] – Résultats des études sélectionnées concernant l'impact de la comorbidité TSPT/addiction sur le craving

Étude	Échantillon	Méthode	Évaluation du TSPT	Évaluation du craving	Résultats
<p>Brady et al. 2006 (Alcoholism : Clinical And Experimental Research)</p>	<p>63 sujets adultes (35 hommes, 28 femmes), avec un TU alcool seul (n=35) ou associé à un TSPT (n=28) selon le DSM-IV, recrutés par annonces sur une période de 36 mois.</p> <p>Critères de non-inclusion : épisode dépressif caractérisé actuel, pathologie somatique majeure, trouble psychotique, trouble du comportement alimentaire, trouble bipolaire, prise de corticoïdes, antidépresseurs, anxiolytiques, thymorégulateurs, bêta bloquant sur le dernier mois, prise d'agonistes ou d'antagonistes opiacés dans les 2 dernières semaines, grossesse, allaitement ou moyen de contraception inefficace, TUS autre (sauf caféine, nicotine) selon la SCID-IV.</p> <p>Mesure des consommations d'alcool sur les 30 jours précédant et suivant le test : TLFB, tests urinaires et respiratoires.</p>	<p>Etude expérimentale comparative. Exposition à un facteur de stress (CPT) avec recueil du craving, du niveau de stress, de la réponse biologique au stress (ACTH et cortisol) immédiatement avant et après le test puis à 5, 30, 60 et 120min.</p> <p>Evaluation de la consommation d'alcool 1 semaine et 1 mois après la session expérimentale.</p>	<p>TSPT actuel évalué par la CAPS selon le DSM-IV.</p>	<p>Auto-évaluation : WSRS (EVA du craving).</p>	<p>Pas de différence significative entre les sujets TU alcool avec et sans TSPT concernant les niveaux de craving et de stress avant et après l'exposition</p> <p>Chez les sujets TU alcool seul, les niveaux de craving et de stress post-test sont prédictifs de la consommation d'alcool à 1 semaine et à 1 mois</p> <p>Chez les sujets TU alcool + TSPT seule la consommation d'alcool précédant le test est prédictive de la consommation post-test</p> <p>Chez les sujets avec un TSPT : aucune corrélation entre la réponse de l'axe corticotrope au stress et la consommation d'alcool.</p>
<p>Coffey et al. 2010 (Experimental And Clinical Psychopharmacology)</p>	<p>40 sujets adultes (dont 63% de femmes) ayant la comorbidité TU alcool et TSPT selon le DSM-IV, ayant consommé de l'alcool dans les 60 derniers jours. Les participants étaient recrutés dans un centre de soins résidentiel addictologique.</p>	<p>Étude expérimentale non contrôlée, non randomisée. Les sujets sont exposés à 4 combinaisons d'expositions (script traumatique, indices liés à l'alcool, indices neutres).</p>	<p>Diagnostic du TSPT avec la CAPS selon le DSM-IV.</p> <p>Recherche du critère A du TSPT</p>	<p>Auto-évaluation par EVA (0 à 10)</p>	<p>Les expositions au script traumatique et à l'indice lié à l'alcool entraînaient des réponses (augmentation du craving, détresse émotionnelle, salivation, niveau de vigilance) significativement supérieures aux expositions neutres.</p>

	<p>Critères de non-inclusion : trouble psychotique, épisode maniaque actuel, prise de benzodiazépines. La présence d'un autre TUS n'était pas un critère de non-inclusion).</p> <p>Screening TU alcool avec l'AUDIT, puis diagnostic avec la CDIS-IV. Symptômes et conséquences des consommations évaluées avec l'ADS. Évaluation objective des consommations par tests urinaires et respiratoires.</p>	<p>Mesure après chaque combinaison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - flux salivaire - craving - détresse émotionnelle - état de vigilance 	<p>selon le DSM-IV avec la NWS PTSD module. Évaluation de la sévérité des symptômes du TSPT avec la IES-R.</p>	<p>L'association de l'exposition à un script neutre suivi de l'indice lié à l'alcool était la combinaison entraînant le craving le plus intense.</p>
<p>Nosen et al. 2012 (Behavior Modification)</p>	<p>108 sujets adultes (58 hommes et 50 femmes) répondant aux critères du DSM-IV pour le TU alcool et le TSPT ayant eu au moins une journée de forte consommation sur les 60 derniers jours. Les sujets étaient recrutés dans un établissement de soins communautaire pour les addictions.</p> <p>Critères de non-inclusion : trouble psychotique, épisode maniaque actuel, prise de benzodiazépines ou tout autre traitement pouvant affecter le craving ou la salivation. La présence d'un autre TUS que l'alcool n'était pas un critère de non-inclusion.</p> <p>Mesures des consommations identiques à l'étude de Coffey et al.</p>	<p>Méthode similaire à l'étude de Coffey et al. avec des combinaisons d'expositions, et des mesures après chaque combinaison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - flux salivaire - craving - affects positifs et négatifs 	<p>Même mesures que l'étude de Coffey et al.</p> <p>Auto-évaluation par EVA sur 3 items (0 à 10)</p>	<p>La combinaison script traumatique suivi de l'exposition à un indice lié à l'alcool était celle qui entraînait le craving le plus intense.</p> <p>L'ajout d'un indice lié à l'alcool à un script neutre ou trauma augmentait significativement les affects positifs et négatifs.</p> <p>Dans des conditions non traumatiques (script neutre), le niveau de craving était corrélé à l'intensité des affects négatifs et positifs suscités par l'indice lié à l'alcool.</p> <p>Dans des conditions traumatiques (script traumatique), seule l'intensité des affects négatifs provoqués par l'indice lié à l'alcool était corrélée au niveau de craving.</p> <p>Les participants classés comme répondeurs « ambivalents » avaient le craving le plus intense.</p>

<p>Simpson et al. 2012 (Psychology Of Addictive Behaviors)</p>	<p>29 sujets (93% d'hommes) ayant un TU alcool, selon le DSM-IV ayant consommé de l'alcool sur le dernier mois. 89,7% des participants avaient un TSPT. Les sujets étaient recrutés dans un centre médical pour vétérans (n=24) ou dans un centre de soins des addictions en milieu urbain à Seattle (n = 5).</p> <p>La présence d'un TUS autre que l'alcool n'était pas un critère de non-inclusion.</p> <p>Sévérité des consommations évaluée avec l'AUDIT.</p>	<p>Evaluation des interactions entre les symptômes traumatiques et le craving.</p> <p>Etude observationnelle en vie quotidienne pendant 28 jours. Les sujets rapportaient quotidiennement la sévérité des symptômes de TSPT et leur niveau de craving en utilisant le système Interactive Voice Response (IVR).</p>	<p>Diagnostic de TSPT posé avec la PCL-C selon le DSM-IV</p>	<p>Auto-évaluation par la PACS.</p>	<p>La sévérité initiale du TSPT était corrélée au craving et à la consommation d'alcool rapportée initialement.</p> <p>La sévérité des symptômes traumatiques (particulièrement l'irritabilité et les réactions de sursauts) était corrélée au niveau de craving le jour même. Les cauchemars traumatiques, l'émoussement affectif et les symptômes d'hypervigilance étaient corrélés au niveau de craving le lendemain.</p> <p>En revanche, il n'y avait pas de corrélation entre le niveau de craving et la sévérité des symptômes traumatiques le lendemain.</p>
<p>Beckham et al. 2007 (Addictive Behaviors)</p>	<p>129 fumeurs adultes avec (n=82) et sans (n=47) TSPT fumant au moins 10 cigarettes par jour, recrutés par des annonces.</p> <p>Critères de non-inclusion : TUS autre que le tabac, trouble psychotique, trouble bipolaire.</p> <p>Évaluation de la sévérité de l'addiction par le Fagerstrom.</p>	<p>Étude expérimentale contrôlée randomisée. Les participants étaient exposés aléatoirement à 1 types de scripts personnalisés sur 3 (lié à un traumatisme, à un stress, neutre), puis recevaient aléatoirement 2 types de cigarettes (avec ou sans nicotine).</p> <p>Plusieurs évaluations étaient répétées à 0, 20, 35 et 50minutes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes de TSPT - affects négatifs - craving 	<p>Diagnostic de TSPT posé par la CAPS selon le DSM-IV</p>	<p>Auto-évaluation par le QSU</p>	<p>Les expositions aux scripts traumatiques et dans une moindre mesure liée à un stress entraînaient une augmentation significative du craving, des affects négatifs et de la sévérité des symptômes traumatiques. Ces réponses étaient plus importantes chez les fumeurs avec un TSPT.</p> <p>Le tabagisme, quel que soit le type de cigarette, entraînait une diminution du craving (significativement plus pour les cigarettes avec nicotine), des affects négatifs et des symptômes traumatiques, après les scripts traumatiques et stressants, dans les groupes avec et sans TSPT.</p>

<p>Dedert et al. 2012 (Nicotine & Tobacco Research)</p>	<p>47 fumeurs (68% d'hommes) fumant au moins 15 cigarettes par jour avec un CO expiré \geq 15 ppm, avec (n=17) ou sans (n=30) TSPT associé, n'étant pas en demande de prise en charge. Les sujets avaient été recrutés via des flyers dans une clinique de soins addictologique en ambulatoire pour une étude antérieure.</p> <p>Critères de non-inclusion : pathologie somatique instable, déficit auditif, consommer du tabac sous une autre forme que la cigarette, prise de benzodiazépines, trouble psychotique, épisode maniaque ou dépressif actuel, TSPT non actuel, TUS d'une autre substance que le tabac.</p>	<p>Étude expérimentale : les participants étaient affectés aléatoirement dans un des 3 groupes suivant (groupe cigarette normale, groupe cigarette faible en nicotine, groupe sans cigarette), puis ils étaient exposés à un script neutre.</p> <p>Les sujets remplissaient plusieurs évaluations avant et après les expositions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes de sevrage - niveau de craving - symptômes traumatiques 	<p>Diagnostic du TSPT posé avec la CAPS selon le DSM-IV.</p> <p>Sévérité des symptômes du TSPT évaluée avec la DTS.</p>	<p>Auto-évaluation du craving avec le QSU-Brief.</p> <p>Craving également évalué avec les symptômes de sevrage par la Shiffman/Jarvik Withdrawal Scale.</p>	<p>Le diagnostic de TSPT ou la sévérité des symptômes traumatiques n'influençaient pas le niveau initial de tabagisme.</p> <p>Les sujets avec un TSPT, après une abstinence d'une nuit, avaient plus de craving, de symptômes de sevrage comportemental. Ils fumaient plus par anticipation de la sensation de plaisir et de la réduction des affects négatifs.</p> <p>Après avoir fumé, les sujets avec un TSPT avait moins de soulagement du craving. Parmi les sujets dans le groupe sans tabac, ceux avec un TSPT voyaient leurs affects négatifs s'accroître entre les 2 mesures contrairement aux sujets sans TSPT.</p>
<p>Dedert et al. 2014 (Nicotine & Tobacco Research)</p>	<p>52 fumeurs adultes avec un TSPT fumant au moins 10 cigarettes par jour. Recrutement en population générale ou dans un centre médical pour vétérans par des flyers, ou des brochures pour une étude antérieure.</p> <p>Critères de non-inclusion : consommation de nicotine sous une autre forme que la cigarette, problème somatique instable, prise de bupropion ou benzodiazépine. La présence d'autre TUS n'était pas un critère de non-inclusion</p> <p>Sévérité de la dépendance évaluée avec le Fagerstrom.</p>	<p>Étude observationnelle en vie quotidienne par la méthode EMA. Sujets suivis pendant 2 semaines (1 semaine à fumer librement puis 1 après arrêt du tabac).</p> <p>Les participants devaient remplir des évaluations déclenchées aléatoirement dans la journée (toutes les 2-3h la 1^o semaine, toutes les 1-2h la 2^o semaine). Ces évaluations concernaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes du TSPT - affects négatifs - craving 	<p>Diagnostic du TSPT posé avec la CAPS selon le DSM-IV</p> <p>Sévérité des symptômes du TSPT évaluée avec la DTS</p>	<p>Auto-évaluation du craving par échelle EVA (1 à 5)</p>	<p>Par rapport à la phase de consommation libre, la phase d'abstinence était marquée par une diminution des symptômes du TSPT et du niveau moyen de craving, mais pas des affects négatifs.</p> <p>La variabilité d'une mesure à l'autre des symptômes traumatiques et des affects négatifs diminuait lors de la période d'abstinence.</p> <p>Les symptômes d'évitement, d'hypervigilance et les affects négatifs lors d'une évaluation EMA étaient corrélés au niveau de craving lors de l'évaluation EMA suivante, mais pas l'inverse.</p>

<p>Boden et al. 2013 (The American Journal On Addictions)</p>	<p>94 vétérans militaires des USA (94% d'hommes), ayant un TU du cannabis selon DSM-IV-TR (avec les critères du syndrome de sevrage du DSM5), en demande de prise en charge. Les sujets étaient recrutés par des annonces dans un centre de prise en charge ambulatoire du TSPT chez les vétérans lors d'une étude antérieure.</p> <p>Critères de non-inclusion : déficit intellectuel, avoir déjà diminué sa consommation quotidienne de cannabis d'au moins 25% lors des derniers mois, grossesse, allaitement, idées suicidaires.</p> <p>La présence d'un autre TUS n'était pas un critère de non-inclusion.</p> <p>Les consommations de tabac, alcool et cannabis étaient mesurées avec le TLFB, les motifs de consommation de cannabis avec la MMM, les conséquences de la consommation avec la MPS, et les symptômes de sevrage au cannabis avec la MWC.</p>	<p>Etude transversale comparant des sujets avec un TU du cannabis avec ou sans TSPT sur leur consommation de cannabis et les conséquences.</p>	<p>Diagnostic du TSPT avec la CAPS selon le DSM-IV</p> <p>Auto-évaluation de la sévérité des symptômes traumatiques avec la PCL-M.</p>	<p>Auto-évaluation par le MCQ</p>	<p>Les sujets avec un TSPT utilisaient plus souvent le cannabis comme stratégie de coping.</p> <p>Les sujets avec un TSPT expérimentaient un plus haut niveau de craving dans ses composantes compulsive, émotionnelle et anticipatoire.</p> <p>La sévérité des symptômes traumatiques était positivement corrélée à l'intensité des symptômes de sevrage et à la composante émotionnelle du craving.</p>
<p>Saladin et al. 2003 (Addictive Behaviors)</p>	<p>124 sujets dont 70 avec un TU de l'alcool, 54 avec un TU du crack selon les critères du DSM-IV, ayant consommé dans les 60 derniers jours. Les sujets été recrutés dans un service d'addictologie au Medical University of South Carolina ou dans des centres de prise en charge addictologique de la région. Tous les participants devaient avoir subi des violences physiques et/ou</p>	<p>Étude expérimentale non contrôlée, non randomisée.</p> <p>Les sujets étaient exposés à des indices liés à un traumatisme, à l'alcool, au crack ou neutre. Après chaque exposition les sujets évaluaient leur niveau de craving.</p>	<p>Diagnostic du TSPT avec la CAPS selon le DSM-IV</p> <p>66% des sujets avec un TU de l'alcool et 56% des sujets avec un TU du crack avaient</p>	<p>Auto-évaluation avec EVA en 21 points.</p>	<p>L'exposition à un script traumatique ou à un indice lié à une substance entraînait un craving significativement supérieur à celui provoqué par l'exposition à des scripts et indices neutres.</p> <p>Lors de l'exposition au script traumatique, le niveau de craving était positivement corrélé à la sévérité des symptômes du TSPT,</p>

	sexuelles concordantes avec le critère A du TSPT dans le DSM-IV. Critères non-inclusion : trouble psychotique, épisode maniaque ou dépressif actuel. La présence d'autres TUS n'était pas un critère de non-inclusion.		un TSPT (soit 61% de l'échantillon total). Auto-évaluation de la sévérité des symptômes traumatiques avec l'IES-R.		indépendamment de l'exposition à une substance. Lors de l'exposition à un indice lié à une substance, la sévérité du craving n'était corrélée aux symptômes traumatiques, que si cette exposition était précédée par l'exposition au script traumatique.
Peck et al. 2018 (Journal Of Anxiety Disorders)	72 vétérans militaires (71 hommes pour 1 femme) ayant un TSPT associé à un TUS selon le DSM-IV-TR, pris en charge dans un centre médical pour vétérans du Sud-Est des USA. Les sujets étaient recrutés lors de l'inscription à un programme de CPTH de 6 semaines proposé par le centre médical. Fréquences des consommations évaluées par le BAM.	Étude prospective. Les sujets participaient à une prise en charge basée sur une psychothérapie ciblant le TSPT (CPTH) pendant 6 semaines. Des évaluations étaient réalisées avant et après la prise en charge : - symptômes du TSPT - craving - cognitions traumatiques - symptômes dépressifs	Diagnostic du TSPT par le MINI selon le DSM-IV-TR. Auto-évaluation des symptômes du TSPT par la PCL-S. Évaluation des cognitions erronées liées au TSPT par le PTCL.	Auto-évaluation par le CQSFR.	Les cognitions traumatiques dysfonctionnelles initiales étaient corrélées au niveau de craving initial. Il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des symptômes du TSPT et le craving. La CPTH permettait une baisse significative du craving, des symptômes du TSPT, des symptômes dépressifs et des cognitions traumatiques erronées. L'amélioration des cognitions traumatiques dysfonctionnelles par la CPTH n'expliquait pas la baisse du craving suite à la thérapie.
Somohano et al. 2019 (Journal Of Dual Diagnosis)	257 adultes présentant un TUS, abstinents à la suite d'une prise en charge en soins ambulatoires ou hospitaliers, en attente de soins de postcure dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé datant de 2014. Le recrutement se faisait par des annonces dans les centres de soins addictologiques.	Étude transversale, à partir de données recueillies en amont dans un essai contrôlé randomisé lors de soins de postcure. Analyse des relations entre symptômes de TSPT et craving	Diagnostic par le PCL-C selon le DSM-IV-TR.	Auto-évaluation avec la PACS adaptée pour d'autres substances.	Pour l'alcool (n=131), le craving était corrélé à la sévérité globale du TSPT, plus particulièrement aux symptômes d'hypervigilance. Pour les stimulants (n=66), le craving était corrélé à la sévérité globale du TSPT, plus particulièrement au syndrome d'évitement.

Critères de non-inclusion : syndrome dementiel, trouble psychotique, idées suicidaires, patient hétéroagressif, sujet ayant déjà fait de la mindfulness

La sévérité de la dépendance était évaluée avec la SDS.

selon la substance (alcool, stimulants, opiacés, cannabis).

Pour les opiacés (n=36) : le craving était corrélé à la sévérité globale du TSPT, mais à aucun symptôme spécifique du TSPT.

Pour le cannabis (n=24), il n'y avait pas de corrélation entre le craving et le TSPT.

4. Discussion

Les résultats de cette revue de la littérature portaient sur 11 études, dont 4 concernaient des sujets avec un TU alcool (3 études expérimentales, 1 étude observationnelle en vie quotidienne), 3 des sujets avec un TU tabac (2 études expérimentales et 1 étude observationnelle en vie quotidienne), 1 étude transversale concernait des sujets ayant un TU cannabis et 3 des sujets ayant différents troubles de l'usage (1 étude expérimentale, 1 étude prospective, 1 étude transversale). Les résultats montraient que la présence d'un TSPT affectait de manière significative le niveau de craving chez les sujets ayant un TU alcool, tabac, cannabis et cocaïne, avec des niveaux de craving plus intenses chez les sujets présentant un TSPT comparativement aux sujets sans TSPT (108,111). Certaines études (107,108,110) établissaient une corrélation entre la sévérité des symptômes traumatiques et l'intensité du craving.

Quelle que soit le TUS (alcool (113,114), tabac (115), cocaïne (117)), les résultats des études expérimentales montraient que l'exposition à des indices traumatiques chez des sujets ayant la comorbidité TSPT et TUS était un facteur déclencheur du craving, de la même manière que l'exposition à un indice lié à la substance. Il existait également un effet additif de l'association de ces deux types d'exposition sur le craving. Ces résultats vont dans le sens des données de la littérature montrant une association entre exposition au stress et déclenchement du craving chez des sujets ayant un TUS (118,119). Toutefois, au-delà de l'exposition au stress, il semblait y avoir une réelle spécificité entre souvenir traumatique et craving. En effet, d'après l'étude de Beckham *et al.* (115), l'exposition à un indice traumatique entraînait un craving significativement supérieur à l'exposition à un facteur de stress non lié au traumatisme. Ce résultat pourrait également expliquer l'absence de différence de craving entre les sujets ayant ou non un TSPT, après l'exposition au cold pressor task (stress neutre), dans l'étude de Brady *et al.* (112). Ainsi, du fait des symptômes de répétition (flashback, cauchemars), les sujets ayant la comorbidité sont exposés de manière répétée à des souvenirs traumatiques, et donc à un niveau de craving plus important, ce qui pourrait favoriser le risque de rechute. Sur le plan neurobiologique, ces résultats pourraient s'expliquer par des altérations du système de récompense similaires dans l'addiction aux substances et la réponse au stress. Alors que la consommation de substances favorise la transmission dopaminergique dans le striatum ventral (incluant le noyau accumbens) (120), des études de neuroimagerie ont également montré chez des sujets ayant un TU alcool une activation du striatum ventral et dorsal lors de l'exposition à un indice lié à l'alcool, corrélée au craving (121). Des anomalies similaires sont retrouvées dans plusieurs études d'imagerie fonctionnelle (122,123), lors d'expériences aversives provoquant un stress intense, avec un relargage de dopamine dans le striatum. Ces similitudes entre le TUS et le TSPT concernent également le cortex préfrontal impliqué dans les fonctions exécutives et la prise de décision. Dans une revue de la littérature, Peters *et al.* (124) émettaient l'hypothèse d'un chevauchement des circuits préfrontaux

d'extinction de la peur et les comportements de recherche de substance chez les sujets ayant un TUS. Les auteurs notaient, lors d'études expérimentales d'exposition aux stimuli, une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur dorsal, associé à l'expression de la peur dans le TSPT, et au craving chez les patients ayant une addiction. A l'inverse, une hypoactivité du cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) était associée à un défaut de l'extinction de la peur dans le TSPT, et du comportement de recherche compulsive de substance dans le TUS. Les dysfonctionnements du cortex préfrontal et des fonctions exécutives identifiés dans les 2 troubles favoriseraient l'expression de la peur et la prise compulsive de substances.

Un autre résultat important concerne le rôle des émotions négatives sur le craving et la rechute. Les études expérimentales chez des sujets dépendants à l'alcool et au tabac (113–115) montraient une corrélation dans l'évolution des affects négatifs et du craving après l'exposition à un facteur traumatique. De plus, les émotions négatives étaient identifiées comme un facteur prédictif du craving, aussi bien après l'exposition à un indice traumatique (114), que lors d'un suivi quotidien en période de sevrage (116). Les données de la littérature montrent également une association majeure entre TSPT, TUS et émotions négatives et vont dans le sens d'un rôle de médiation des émotions négatives sur la relation entre symptômes traumatiques et consommation d'alcool (125). Selon Zvolensky *et al.* (126), les fumeurs expérimenteraient plus d'affects négatifs s'ils ont un TSPT comorbide. Les sujets ayant la comorbidité consommeraient donc pour apaiser une détresse émotionnelle, selon le principe du renforcement négatif. Cet état de dysphorie pourrait être soutenu par une diminution du taux de dopamine au niveau du système de récompense (striatum ventral) liée à une plus faible densité des récepteurs dopaminergiques D2 chez les sujets avec TUS (127), et à un nombre plus important de transporteurs de la dopamine DAT chez les sujets avec un TSPT (128). Les perturbations de l'axe du stress pourraient également être impliquées. L'anomalie de la réponse au stress mise en évidence chez les sujets avec TUS s'associe à l'activation de la synthèse de corticotropin-releasing factor (CRF) extra hypothalamiques, activant de manière excessive l'amygdale (structure cérébrale impliquée dans les réactions émotionnelles telles que la peur) (129). Une hyperactivité de l'amygdale a également été mise en évidence chez des sujets ayant un TSPT (130). Cette hyperactivité amygdalienne permanente causerait un état émotionnel négatif constant (anxiété, irritabilité, dysthymie). Le cortex préfrontal a un impact majeur sur la régulation émotionnelle par son activité inhibitrice sur l'amygdale (131). Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré une hypoactivation du cortex préfrontal aussi bien dans le TUS (132) que dans le TSPT (133), pouvant être à l'origine de la dysrégulation émotionnelle majeure mise en évidence chez les sujets ayant la comorbidité TUS et TSPT (87,134). La consommation de substances constituerait alors une stratégie de coping pour faire face à un état émotionnel négatif constant.

Les études expérimentales (111,117) et en vie quotidienne (110,116) mettaient en évidence une corrélation positive entre la sévérité des symptômes du TSPT et du craving. Le suivi des sujets en vie quotidienne permettait notamment de donner un sens à cette association, en montrant que la variation quotidienne du craving était réactionnelle à l'intensité des symptômes traumatiques. Ces résultats vont dans le sens de la théorie de l'automédication. Ainsi, une aggravation des symptômes du TSPT déclencherait un pic de craving, menant à la consommation de substance afin de soulager les symptômes traumatiques. La question se pose des effets spécifiques des substances sur les différents symptômes du TSPT. Concernant l'alcool, l'étude en vie quotidienne de Simpson *et al.* (110) montrait une corrélation entre la variation de certains symptômes traumatiques (cauchemars, symptômes d'hypervigilance) et l'intensité du craving le jour même et le lendemain. Ces résultats faisaient écho à ceux obtenus dans l'étude de Somohano *et al.* (107) qui mettaient en évidence un lien entre le niveau de craving pour l'alcool et l'intensité des symptômes d'hypervigilance. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'action de l'alcool sur les récepteurs GABA-A (135), ayant un effet dépressur du système nerveux central (SNC), et de ce fait, des propriétés anxiolytiques, sédatives et myorelaxantes au même titre que les benzodiazépines. Nous pouvons supposer que cet effet dépressur du SNC permettrait d'atténuer le niveau d'excitation et de réactivité liées à l'hypervigilance chez les sujets souffrant de TSPT. D'autre part, plusieurs études (136,137) ont mis en évidence chez les sujets ayant un TSPT, un niveau élevé de sensibilité à l'anxiété, interprétant les symptômes physiques de l'anxiété comme une menace pour eux. Or, une étude d'Abrams *et al.* (138) parue en 2018 montrait que la consommation d'alcool diminuait la précision intéroceptive, c'est-à-dire la capacité objective à détecter et évaluer ses sensations internes (fréquence cardiaque dans l'étude).

En ce qui concerne le tabac, une corrélation entre symptômes d'évitement et d'hypervigilance était mise en évidence lors du suivi quotidien des sujets (116), tandis que les études expérimentales montraient une efficacité du tabac sur les symptômes traumatiques après exposition (115). A l'inverse, les données de la littérature soulignent plutôt l'effet aggravant du tabac sur l'anxiété (139,140). En effet, lors de la consommation de tabac, la nicotine se fixe à un sous-type particulier de récepteurs nicotiques (possédant la sous-unités $\beta 2$) entraînant une hyperactivation des régions limbiques, notamment de l'hippocampe. Cette activation serait à l'origine d'un déficit d'extinction de la peur chez ces sujets. Par ailleurs, les sujets ayant un TSPT aurait une densité plus importante de récepteurs nicotiques ayant la sous-unité $\beta 2$ dans les régions limbiques (hippocampe, amygdale) et le thalamus (141), et leur densité serait corrélée à la sévérité des symptômes de reviviscence. Selon Picciotto *et al.* (142), l'effet perçu comme « anxiolytique » par le fumeur du tabac, pourrait ne correspondre qu'au soulagement des symptômes de sevrage tabagique et non à un amendement du craving.

Concernant le cannabis, Boden *et al.* (108) retrouvaient une corrélation entre la sévérité des symptômes traumatiques (sans préciser lesquels) et le craving. La consommation de cannabis pourrait être liée à une recherche d'apaisement des symptômes d'hypervigilance (143), ou des troubles du sommeil associés au TSPT comme le rapportent certaines études (144,145). Une étude (146) montrait une amélioration de la qualité du sommeil, une diminution des cauchemars et de l'hypervigilance par l'administration de $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC) sur des sujets ayant un TSPT. Un effet autothérapeutique du cannabis sur ces symptômes pourrait être lié à l'activation des récepteurs CB1 au niveau de l'amygdale, bloquant la consolidation des souvenirs traumatiques, et au niveau de l'hippocampe, diminuant les symptômes d'hypervigilance et les souvenirs intrusifs (147).

Au sujet de la cocaïne, seule l'étude de Somohano *et al.* (107) montrait une corrélation entre symptômes d'évitements et le craving pour la cocaïne. Dans la littérature, peu d'études s'intéressaient à l'effet de la cocaïne sur les symptômes traumatiques. D'après Najavits *et al.* (56), la consommation de cocaïne aurait tendance à majorer les symptômes d'hypervigilance chez les sujets présentant un TSPT. Cependant, nous pouvons émettre l'hypothèse que les propriétés désinhibitrices et activatrices sur le plan moteur de la cocaïne pourraient avoir un effet sur les symptômes d'évitement. Ainsi, un sujet ayant un TSPT consommant de la cocaïne pourrait plus facilement s'engager dans des activités qu'il aurait tendance à éviter du fait de la peur de réactiver des symptômes traumatiques.

Cette revue de la littérature comportait plusieurs limites. Parmi les 11 études, 4 études étaient de type observationnel, dont deux étaient transversales avec un moins bon niveau de preuve. Sur les 7 études expérimentales, seulement trois comparaient les craving des sujets ayant un TSPT par rapport à des sujets sans TSPT. La taille des échantillons était souvent limitée (29 à 257 sujets). La majorité de ces études concernaient des sujets présentant un TU d'alcool et de tabac, recrutés dans des centres de soins, majoritairement des hommes d'origine caucasienne, avec un taux important de vétérans de l'armée, limitant la généralisation des résultats.

Six études étudiant la relation entre un TUS spécifique et le TSPT n'excluaient pas les sujets présentant un TU à une autre substance, ce qui pouvait constituer un facteur de confusion. Seule l'étude de Boden *et al.* (108) effectuait une analyse de covariance (ANCOVA) pour limiter ce facteur de confusion. A l'inverse la majorité des études excluaient les sujets présentant un trouble psychiatrique comorbide, notamment les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur.

Il existait également une hétérogénéité des méthodes d'évaluation du TUS et du TSPT. Tandis que certaines études (n=6) diagnostiquaient le TUS l'aide de questionnaires basés sur le DSM-IV, les études concernant le tabac utilisaient le test de Fagerstrom. L'étude de Brady et al. (112) n'indiquait pas l'outil utilisé pour poser le diagnostic du TU alcool. Concernant le TSPT, l'évaluation de la sévérité des symptômes traumatiques était réalisée par un hétéro-questionnaire reprenant les critères du DSM-IV (n=1), mais le plus souvent avec des échelles d'autoévaluation standardisées. Boden et al. (108) analysaient dans un même groupe des sujets ayant un TSPT et d'autres ne remplissant que partiellement les critères DSM-IV du TSPT. Les consommations de substances étaient rapportées via des auto-questionnaires et seulement 6 études utilisaient des méthodes objectives de mesure (toxiques urinaires, test respiratoires). Le craving était évalué dans 5 études à l'aide d'une échelle analogique visuelle, et 6 études utilisaient des questionnaires multidimensionnels.

Les résultats des différentes études montraient que, quelle que soit la substance, l'association d'un TSPT à un TUS était corrélée à un niveau de craving plus important avec un lien chronologique en vie quotidienne entre l'émergence des symptômes du TSPT et les épisodes de craving. L'exposition à des souvenirs traumatiques (lors de reviviscences, flashback, cauchemars) dans les études expérimentales était associée à un état de détresse émotionnelle dont l'intensité était corrélée à la sévérité du craving. Cette revue montrait également le rôle des émotions négatives associées aux expositions traumatiques dans le risque de rechute. La consommation de substances apparaissait ainsi comme une stratégie de coping des symptômes traumatique et des affects négatifs et allaient dans le sens de l'hypothèse d'automédication.

Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en charge de façon concomitante et intégrée le TUS et le TSPT en cas de comorbidité. Sur le plan des traitements pharmacologiques, des études récentes ont évalué plusieurs classes thérapeutiques dans le traitement de TSPT et TUS comorbides, en se basant sur les mécanismes neurobiologiques impliqués dans ces deux troubles (148). Une efficacité sur la consommation d'alcool et les symptômes traumatiques a été montrée lors de l'association de Disulfirame (un inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase) et de Naltrexone (antagoniste des récepteurs opiacés μ) lors d'un essai contrôlé randomisé (149). Dans un autre essai contrôlé randomisé (150), l'utilisation de Desipramine, un antidépresseur tricyclique, a montré une amélioration de la consommation d'alcool et des symptômes de TSPT. Des résultats prometteurs ont été retrouvés pour des traitement agissant sur les systèmes noradrénergique (alpha-bloquant : Prazosine, bêta-bloquant : Propranolol, agonistes alpha2 : Guanfacine), GABA et glutamatergique (Mémantine, N-Acétylcystéine, Topiramate).

Les résultats de notre revue suggèrent également l'intérêt chez ces sujets, d'améliorer la gestion des émotions négatives associées aux souvenirs traumatiques et d'agir sur les cognitions erronées liées au traumatisme. Ainsi, plusieurs formes de thérapies (Trauma Recovery and Empowerment Model, thérapie d'exposition en imagination) ciblant la gestion des émotions et les cognitions dysfonctionnelles liées aux traumatismes ont montré une efficacité sur la consommation de substance, le craving et les symptômes de TSPT selon une revue de Kelly *et al.* (151). Enfin Flanagan *et al.* (152) insistent sur la nécessité d'une prise en charge globale des patients comorbides, incluant traitement pharmacologique, psychothérapie, prise en charge psychosociale.

Compte tenu de la fréquence de leur association, de la sévérité de la symptomatologie et du plus mauvais pronostic de la comorbidité, il paraît nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes de déclenchement et d'entretien du craving chez les sujets ayant un TSPT associé au TUS. Même si les connaissances dans les domaines de l'addictologie et du stress post-traumatique ont progressé depuis le début des années 2000, avec notamment le développement de la neuro-imagerie fonctionnelle, des études supplémentaires sont encore nécessaires pour pouvoir prendre en charge de manière optimale les sujets présentant cette comorbidité.

CONCLUSION

Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence la fréquence élevée de l'association entre TUS et TSPT, que ce soit en population clinique et non clinique.

Différents modèles ont été proposés pour expliquer les mécanismes d'association de ces pathologies. Nous en distinguons trois principaux. La théorie de « l'automédication » postule un début antérieur du TSPT, le sujet consommant dans le but de soulager les symptômes traumatiques, avec le développement progressif de la perte de contrôle du comportement d'usage. La seconde est la théorie du « high risk », où l'addiction est primaire et la consommation répétée de substances psychoactives favorise le risque d'être exposé à un événement traumatique et de développer un TSPT par la suite. Enfin, le modèle le plus récent est celui de « pathologie duelle », selon laquelle les deux troubles présentent des facteurs de vulnérabilité communs (génétiques, neurobiologiques, psychologiques) et interagissent entre eux, favorisant le risque de rechute et aggravant le pronostic.

Le concept de « craving » ayant un rôle central dans la pathologie addictive, nous avons étudié l'interaction entre ce dernier et le TSPT chez les sujets ayant la comorbidité. Pour ce faire, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Parmi les 106 articles initialement retrouvés, 11 ont été retenus. Les résultats montraient une association entre les symptômes du TSPT, la détresse émotionnelle et l'intensité du craving, avec des effets potentiellement spécifiques sur les symptômes du TSPT selon le type de substance consommée. Sur le plan neurobiologiques, ces résultats pourraient s'expliquer par des perturbations communes du TUS et du TSPT impliquant le système mésocorticolimbique jouant un rôle clé dans la régulation émotionnelle, la prise de décision, la récompense.

Étant donné la fréquence de l'association de ces deux pathologies et son impact pronostique, notre revue souligne l'importance des prises en charge conjointes ainsi que la nécessité de mener des études supplémentaires pour évaluer l'efficacité des stratégies thérapeutiques qu'elles soient psychothérapeutiques ou pharmacologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kucmin T, Kucmin A, Nogalski A, Sojczuk S, Jojczuk M. History of trauma and posttraumatic disorders in literature. *Psychiatr Pol.* 2016;50(1):269-81.
2. Friedman MJ, Keane TM, Resick PA. *Handbook of PTSD: science and practice.* 2016.
3. Pignol P, Hirschelmann-Ambrosi A. La querelle des névroses : les névroses traumatiques de H. Oppenheim contre l'hystéro-traumatisme de J.-M. Charcot. *Inf Psychiatr.* 31 juill 2014;Volume 90(6):427-37.
4. Crocq M-A, Crocq L. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2000;2(1):47-55.
5. American Psychiatric Association, Task Force on Nomenclature and Statistics, Pichot P, Guelfi JD. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Paris: Masson; 1983.
6. Guelfi JD, Crocq M-A, American Psychiatric Association. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [Internet]. 2015 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/umontreal-ebooks/detail.action?docID=4337396>
7. Rozaire C, Landreat MG, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse J-L. Qu'est-ce que l'addiction ? *Arch Polit Criminelle.* 2009;n° 31(1):9-23.
8. Reynaud M. *Traité d'addictologie.* 2016.
9. Rush B. *An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind.* 1784.
10. Dupont J, Nassilaa M. Une brève histoire de l'addiction. *Alcoologie Addictologie.* 15 juin 2016;38(2):93-102.
11. FREUD S, ALTOUNIAN J, BOURGUIGNON A, COTET P, RAUZY A. La sexualité dans l'étiologie des névroses. 1898. pp. 217-240.
12. Glover E. On the Aetiology of Drug-Addiction. *Int J Psycho-Anal.* 1932;13:298-328.
13. Fenichel O, Schlumberger M, Fain M. *La théorie psychanalytique des névroses.* 1 1. Paris: Presses Universitaires de France; 1987.
14. Benoît-Lamy S, Boyer P, Crocq M-A, Guelfi JD, Pichot P, Sartorius N, et al. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005.
15. Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. *Le craving : marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? Traité Addictologie 2° Version.* 2016;
16. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci.* févr 2012;1248:1-17.
17. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic Activation During Cue-Induced Cocaine Craving. *Am J Psychiatry.* janv 1999;156(1):11.

18. Shiffman S, Gwaltney CJ, Balabanis MH, Liu KS, Paty JA, Kassel JD, et al. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis from ecological momentary assessment. *J Abnorm Psychol.* nov 2002;111(4):531-45.
19. Childress AR, Ehrman RN, Wang Z, Li Y, Sciortino N, Hakun J, et al. Prelude to Passion: Limbic Activation by “Unseen” Drug and Sexual Cues. *PLoS ONE* [Internet]. 30 janv 2008 [cité 24 sept 2020];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2204052/>
20. Sinha R, Li CSR. Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug Alcohol Rev.* janv 2007;26(1):25-31.
21. Fatseas M. La clinique de l’addiction : Le craving [Internet]. Disponible sur: <https://www.cunea.fr/fst-addictologie-module-2-generalites-2>
22. Cottler LB, Compton WM, Mager D, Spitznagel EL, Janca A. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. *Am J Psychiatry.* mai 1992;149(5):664-70.
23. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1995;52(12):1048-60.
24. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Prevalence and Axis I Comorbidity of Full and Partial Posttraumatic Stress Disorder in the United States: Results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Anxiety Disord.* avr 2011;25(3):456-65.
25. Reynolds M, Mezey G, Chapman M, Wheeler M, Drummond C, Baldacchino A. Co-morbid post-traumatic stress disorder in a substance misusing clinical population. *Drug Alcohol Depend.* 7 mars 2005;77(3):251-8.
26. Gielen N, Havermans RC, Tekelenburg M, Jansen A. Prevalence of post-traumatic stress disorder among patients with substance use disorder: it is higher than clinicians think it is. *Eur J Psychotraumatology.* 2012;3.
27. Richard J, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V, Groupe Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d’alcool chez les adultes en France en 2017. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.* 19 févr 2019;9.
28. Rehm J, Anderson P, Barry J, Dimitrov P, Elekes Z, Feijão F, et al. Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *Eur Addict Res.* 2015;21(1):6-18.
29. Rehm J, Room R, van den Brink W, Jacobi F. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2005;15(4):377-88.
30. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2007;64(7):830-42.
31. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry.* juin 2005;62(6):617-27.

32. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2005;62(6):593-602.
33. Grant BF, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Stinson FS, Dawson DA, et al. Sociodemographic and Psychopathologic Predictors of First Incidence of DSM-IV Substance Use, Mood, and Anxiety Disorders: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol Psychiatry*. nov 2009;14(11):1051-66.
34. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. janv 2016;73(1):39-47.
35. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med*. oct 2001;31(7):1237-47.
36. Jeon HJ, Suh T, Lee HJ, Hahm B-J, Lee J-Y, Cho S-J, et al. Partial versus full PTSD in the Korean community: prevalence, duration, correlates, comorbidity, and dysfunctions. *Depress Anxiety*. 2007;24(8):577-85.
37. Evren C, Sar V, Dalbudak E, Cetin R, Durkaya M, Evren B, et al. Lifetime PTSD and quality of life among alcohol-dependent men: impact of childhood emotional abuse and dissociation. *Psychiatry Res*. 30 mars 2011;186(1):85-90.
38. Sells JR, Waters AJ, Schwandt ML, Kwako LE, Heilig M, George DT, et al. Characterization of Comorbid PTSD in Treatment-Seeking Alcohol Dependent Inpatients: Severity and Personality Trait Differences. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2016;163:242-6.
39. Pasquareau A, Andler R, Guignard R, Richard J, Arwidson P, Nguyen-Thanh V, et al. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017 [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: /determinants-de-sante/tabac/la-consommation-de-tabac-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-2017
40. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, Shah J, et al. Tabagisme et paquet de cigarettes : opinions des adolescents de 17 ans. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*. mai 2018;
41. Hughes JR, Helzer JE, Lindberg SA. Prevalence of DSM/ICD-defined nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 8 nov 2006;85(2):91-102.
42. Cogle JR, Zvolensky MJ, Fitch KE, Sachs-Ericsson N. The role of comorbidity in explaining the associations between anxiety disorders and smoking. *Nicotine Tob Res*. avr 2010;12(4):355-64.
43. Beckham JC, Kirby AC, Feldman ME, Hertzberg MA, Moore SD, Crawford AL, et al. Prevalence and correlates of heavy smoking in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Addict Behav*. oct 1997;22(5):637-47.
44. European Union, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report: trends and developments 2019. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2019.

45. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiatry*. déc 2015;72(12):1235-42.
46. Cogle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Hawkins KA. Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. sept 2011;25(3):554-8.
47. Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K, Carney DM, Roberson-Nay R, Berenz EC. Associations among Trauma, Posttraumatic Stress Disorder, Cannabis Use, and Cannabis Use Disorder in a Nationally Representative Epidemiologic Sample. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. sept 2015;29(3):633-8.
48. Bilevicius E, Sommer JL, Asmundson GJG, El-Gabalawy R. Associations of PTSD, chronic pain, and their comorbidity on cannabis use disorder: Results from an American nationally representative study. *Depress Anxiety*. 2019;36(11):1036-46.
49. Gentes EL, Schry AR, Hicks TA, Clancy CP, Collie CF, Kirby AC, et al. Prevalence and Correlates of Cannabis Use in an Outpatient VA Posttraumatic Stress Disorder Clinic. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. mai 2016;30(3):415-21.
50. Guillem E, Pelissolo A, Vorspan F, Bouchez-Arbabzadeh S, Lépine J-P. [Sociodemographic profiles, addictive and mental comorbidity in cannabis users in an outpatient specific setting]. *L'Encephale*. juin 2009;35(3):226-33.
51. Guillem E, Arbabzadeh-Bouchez S, Vorspan F, Bellivier F. [Comorbidity in 207 cannabis users in a specific outpatient setting]. *L'Encephale*. juin 2015;41 Suppl 1:S7-12.
52. Spilka S, Richard J, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*. nov 2018;
53. John WS, Wu L-T. Trends and correlates of cocaine use and cocaine use disorder in the United States from 2011 to 2015. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2017;180:376-84.
54. Sareen J, Chartier M, Paulus MP, Stein MB. Illicit drug use and anxiety disorders: findings from two community surveys. *Psychiatry Res*. 30 mai 2006;142(1):11-7.
55. Narvaez JCM, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F, et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Compr Psychiatry*. août 2014;55(6):1369-76.
56. Najavits LM, Runkel R, Neuner C, Frank AF, Thase ME, Crits-Christoph P, et al. Rates and symptoms of PTSD among cocaine-dependent patients. *J Stud Alcohol*. 1 sept 2003;64(5):601-6.
57. Back S, Dansky BS, Coffey SF, Saladin ME, Sonne S, Brady KT. Cocaine dependence with and without post-traumatic stress disorder: a comparison of substance use, trauma history and psychiatric comorbidity. *Am J Addict*. 2000;9(1):51-62.
58. Saunders EC, Lambert-Harris C, McGovern MP, Meier A, Xie H. The Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms among Addiction Treatment Patients with Cocaine Use Disorders. *J Psychoactive Drugs*. 2015;47(1):42-50.

59. Beck F, Richard J, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. mars 2015;
60. Lejoyeux M, Adès J. Mini Traité d'addictologie. 2017.
61. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 4 janv 2018;67(51-52):1419-27.
62. Jalal H, Buchanich JM, Roberts MS, Balmert LC, Zhang K, Burke DS. Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science.* 21 2018;361(6408).
63. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* avr 2015;156(4):569-76.
64. Schwartz AC, Bradley R, Penza KM, Sexton M, Jay D, Haggard PJ, et al. Pain Medication Use Among Patients With Posttraumatic Stress Disorder. *Psychosomatics.* 2006;47(2):136-42.
65. Phifer J, Skelton K, Weiss T, Schwartz A, Wingo A, Gillespie CF, et al. Pain Symptomatology and Pain Medication Use in Civilian PTSD. *Pain.* oct 2011;152(10):2233-40.
66. Mills KL, Lynskey M, Teesson M, Ross J, Darke S. Post-traumatic stress disorder among people with heroin dependence in the Australian treatment outcome study (ATOS): prevalence and correlates. *Drug Alcohol Depend.* 7 mars 2005;77(3):243-9.
67. Shiner B, Westgate CL, Bernardy NC, Schnurr PP, Watts BV. Trends in Opioid Use Disorder Diagnoses and Medication Treatment among Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *J Dual Diagn.* 2017;13(3):201-12.
68. Conger JJ. Alcoholism: theory, problem and challenge. II. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism. *Q J Stud Alcohol.* juin 1956;17(2):296-305.
69. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* nov 1985;142(11):1259-64.
70. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry.* mars 1996;153(3):369-75.
71. Back SE, Brady KT, Sonne SC, Verduin ML. Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. *J Nerv Ment Dis.* sept 2006;194(9):690-6.
72. Ouimette P, Coolhart D, Funderburk JS, Wade M, Brown PJ. Precipitants of first substance use in recently abstinent substance use disorder patients with PTSD. *Addict Behav.* août 2007;32(8):1719-27.
73. Simpson TL, Stappenbeck CA, Luterek JA, Lehavot K, Kaysen DL. Drinking Motives Moderate Daily Relationships Between PTSD Symptoms and Alcohol Use. *J Abnorm Psychol.* févr 2014;123(1):237-47.
74. Kilpatrick DG, Acierno R, Resnick HS, Saunders BE, Best CL. A 2-year longitudinal analysis of the relationships between violent assault and substance use in women. *J Consult Clin Psychol.* oct 1997;65(5):834-47.

75. Acierno R, Resnick H, Kilpatrick DG, Saunders B, Best CL. Risk Factors for Rape, Physical Assault, and Posttraumatic Stress Disorder in Women: Examination of Differential Multivariate Relationships. *J Anxiety Disord.* 1 nov 1999;13(6):541-63.
76. Chilcoat HD, Breslau N. Investigations of causal pathways between PTSD and drug use disorders. *Addict Behav.* déc 1998;23(6):827-40.
77. McFarlane AC, Browne D, Bryant RA, O'Donnell M, Silove D, Creamer M, et al. A longitudinal analysis of alcohol consumption and the risk of posttraumatic symptoms. *J Affect Disord.* nov 2009;118(1-3):166-72.
78. Benyamina A. Addictions et comorbidités. DUNOD. DUNOD; 2014.
79. Scherrer JF, Xian H, Lyons MJ, Goldberg J, Eisen SA, True WR, et al. Posttraumatic stress disorder; combat exposure; and nicotine dependence, alcohol dependence, and major depression in male twins. *Compr Psychiatry.* mai 2008;49(3):297-304.
80. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, Nelson EC, Grant JD, Duncan AE, et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med.* juill 2011;41(7):1497-505.
81. María-Ríos CE, Morrow JD. Mechanisms of Shared Vulnerability to Post-traumatic Stress Disorder and Substance Use Disorders. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 31 janv 2020 [cité 5 sept 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006033/>
82. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personal Individ Differ.* 1 mars 2001;30(4):669-89.
83. Netto LR, Pereira JL, Nogueira JF, Cavalcanti-Ribeiro P, Santana RC, Teles CA, et al. Impulsivity is relevant for trauma exposure and PTSD symptoms in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* mai 2016;239:204-11.
84. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J, George TP. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1451(1):71-91.
85. Bardeen JR, Kumpula MJ, Orcutt HK. Emotion Regulation Difficulties as a Prospective Predictor of Posttraumatic Stress Symptoms Following a Mass Shooting. *J Anxiety Disord.* mars 2013;27(2):188-96.
86. Clark DB, Cornelius JR, Kirisci L, Tarter RE. Childhood risk categories for adolescent substance involvement: a general liability typology. *Drug Alcohol Depend.* 7 janv 2005;77(1):13-21.
87. Weiss NH, Tull MT, Anestis MD, Gratz KL. The Relative and Unique Contributions of Emotion Dysregulation and Impulsivity to Posttraumatic Stress Disorder among Substance Dependent Inpatients. *Drug Alcohol Depend.* 1 févr 2013;128(1-2):45-51.
88. Enman NM, Zhang Y, Unterwald EM. Connecting the pathology of posttraumatic stress and substance use disorders: monoamines and neuropeptides. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 2014;117:61-9.
89. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes Brain Behav.* janv 2017;16(1):15-43.

90. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2008;1141:105-30.
91. Ji J, Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus.* 2007;17(9):749-58.
92. Giustino TF, Maren S. The Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Conditioning and Extinction of Fear. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 9 nov 2015 [cité 6 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637424/>
93. Perry JL, Joseph JE, Jiang Y, Zimmerman RS, Kelly TH, Darna M, et al. Prefrontal Cortex and Drug Abuse Vulnerability: Translation to Prevention and Treatment Interventions. *Brain Res Rev.* 1 janv 2011;65(2):124-49.
94. Longo MS de C, Vilete LMP, Figueira I, Quintana MI, Mello MF, Bressan RA, et al. Comorbidity in post-traumatic stress disorder: A population-based study from the two largest cities in Brazil. *J Affect Disord.* 15 févr 2020;263:715-21.
95. Ouimette P, Goodwin E, Brown PJ. Health and well being of substance use disorder patients with and without posttraumatic stress disorder. *Addict Behav.* août 2006;31(8):1415-23.
96. Tarrier N, Gregg L. Suicide risk in civilian PTSD patients--predictors of suicidal ideation, planning and attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* août 2004;39(8):655-61.
97. Drapkin ML, Yusko D, Yasinski C, Oslin D, Hembree EA, Foa EB. Baseline Functioning among Individuals with PTSD and Alcohol Dependence. *J Subst Abuse Treat.* sept 2011;41(2):186-92.
98. THE CRAVING for alcohol; a symposium by members of the WHO expert committee on mental health and on alcohol. *Q J Stud Alcohol.* mars 1955;16(1):34-66.
99. Lowman C, Hunt WA, Litten RZ, Drummond DC. Research perspectives on alcohol craving: an overview. *Addict Abingdon Engl.* août 2000;95 Suppl 2:S45-54.
100. Sayette MA. The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12(1):407-33.
101. 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.* mars 2015;148:1-20.
102. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl).* déc 2001;158(4):343-59.
103. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Bernzen J, Wetterling T, et al. Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* avr 2003;38(2):189-93.
104. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl).* mars 1999;142(4):343-51.
105. Fox HC, Bergquist KL, Hong K-I, Sinha R. Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res.* mars 2007;31(3):395-403.

106. Hyman SM, Fox H, Hong K-IA, Doebrick C, Sinha R. Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment. *Exp Clin Psychopharmacol.* avr 2007;15(2):134-43.
107. Somohano VC, Rehder KL, Dingle T, Shank T, Bowen S. PTSD Symptom Clusters and Craving Differs by Primary Drug of Choice. *J Dual Diagn.* déc 2019;15(4):233-42.
108. Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO. Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. *Am J Addict.* juin 2013;22(3):277-84.
109. Peck KR, Coffey SF, McGuire AP, Voluse AC, Connolly KM. A cognitive processing therapy-based treatment program for veterans diagnosed with co-occurring posttraumatic stress disorder and substance use disorder: The relationship between trauma-related cognitions and outcomes of a 6-week treatment program. *J Anxiety Disord.* 2018;59:34-41.
110. Simpson TL, Stappenbeck CA, Varra AA, Moore SA, Kaysen D. Symptoms of posttraumatic stress predict craving among alcohol treatment seekers: results of a daily monitoring study. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav.* déc 2012;26(4):724-33.
111. Dedert EA, Calhoun PS, Harper LA, Dutton CE, McClernon FJ, Beckham JC. Smoking Withdrawal in Smokers With and Without Posttraumatic Stress Disorder. *Nicotine Tob Res.* mars 2012;14(3):372-6.
112. Brady KT, Back SE, Waldrop AE, McRae AL, Anton RF, Upadhyaya HP, et al. Cold pressor task reactivity: predictors of alcohol use among alcohol-dependent individuals with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* juin 2006;30(6):938-46.
113. Coffey SF, Schumacher JA, Stasiewicz PR, Henslee AM, Baillie LE, Landy N. Craving and Physiological Reactivity to Trauma and Alcohol Cues in PTSD and Alcohol Dependence. *Exp Clin Psychopharmacol.* août 2010;18(4):340-9.
114. Nosen E, Nillni YI, Berenz EC, Schumacher JA, Stasiewicz PR, Coffey SF. Cue-Elicited Affect and Craving: Advancement of the Conceptualization of Craving in Co-Occurring Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Dependence. *Behav Modif.* nov 2012;36(6):808-33.
115. Beckham JC, Dennis MF, Joseph McClernon F, Mozley SL, Collie CF, Vrana SR. The Effects of Cigarette Smoking on Script-Driven Imagery in Smokers with and without Posttraumatic Stress Disorder. *Addict Behav.* déc 2007;32(12):2900-15.
116. Dedert EA, Dennis PA, Swinkels CM, Calhoun PS, Dennis MF, Beckham JC. Ecological Momentary Assessment of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms During a Smoking Quit Attempt. *Nicotine Tob Res.* avr 2014;16(4):430-6.
117. Saladin ME, Drobles DJ, Coffey SF, Dansky BS, Brady KT, Kilpatrick DG. PTSD symptom severity as a predictor of cue-elicited drug craving in victims of violent crime. *Addict Behav.* déc 2003;28(9):1611-29.
118. Back SE, Gros DF, Price M, LaRowe S, Flanagan J, Brady KT, et al. Laboratory-Induced Stress and Craving among Individuals with Prescription Opioid Dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2015;155:60-7.

119. McRae-Clark AL, Carter RE, Price KL, Baker NL, Thomas S, Saladin ME, et al. STRESS AND CUE-ELICITED CRAVING AND REACTIVITY IN MARIJUANA-DEPENDENT INDIVIDUALS. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2011;218(1):49-58.
120. Seo D, Sinha R. The neurobiology of alcohol craving and relapse. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:355-68.
121. Seo D, Jia Z, Lacadie CM, Tsou KA, Bergquist K, Sinha R. Sex differences in neural responses to stress and alcohol context cues. *Hum Brain Mapp*. 15 déc 2010;32(11):1998-2013.
122. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta J-K. Variations in the Human Pain Stress Experience Mediated by Ventral and Dorsal Basal Ganglia Dopamine Activity. *J Neurosci*. 18 oct 2006;26(42):10789-95.
123. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography Study Using [¹¹C]Raclopride. *J Neurosci*. 17 mars 2004;24(11):2825-31.
124. Peters J, Kalivas PW, Quirk GJ. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learn Mem*. mai 2009;16(5):279-88.
125. Cohn A, Hagman BT, Moore K, Mitchell J, Ehlike S. Does negative affect mediate the relationship between daily PTSD symptoms and daily alcohol involvement in female rape victims? Evidence from 14 days of interactive voice response assessment. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. mars 2014;28(1):114-26.
126. Zvolensky M, Gibson L, Vujanovic A, Gregor K, Bernstein A, Kahler C, et al. Impact of Posttraumatic Stress Disorder on early smoking lapse and relapse during a self-guided quit attempt among community-recruited daily smokers. *Nicotine Tob Res*. août 2008;10(8):1415-27.
127. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, et al. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry*. oct 2004;161(10):1783-9.
128. Hoexter MQ, Fadel G, Felício AC, Calzavara MB, Batista IR, Reis MA, et al. Higher striatal dopamine transporter density in PTSD: an in vivo SPECT study with [(99m)Tc]TRODAT-1. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2012;224(2):337-45.
129. Koob GF. Dynamics of Neuronal Circuits in Addiction: Reward, Antireward, and Emotional Memory. *Pharmacopsychiatry*. mai 2009;42(Suppl 1):S32-41.
130. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1999;45(7):817-26.
131. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JDE, et al. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*. oct 2004;23(2):483-99.
132. Seo D, Lacadie CM, Tuit K, Hong K-I, Constable RT, Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. juill 2013;70(7):727-39.

133. Etkin A, Wager TD. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *Am J Psychiatry*. oct 2007;164(10):1476-88.
134. Weiss NH, Tull MT, Viana AG, Anestis MD, Gratz KL. Impulsive behaviors as an emotion regulation strategy: Examining associations between PTSD, emotion dysregulation, and impulsive behaviors among substance dependent inpatients. *J Anxiety Disord*. avr 2012;26(3):453-8.
135. MOST D, FERGUSON L, HARRIS RA. Molecular basis of alcoholism. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:89-111.
136. Lang AJ, Kennedy CM, Stein MB. Anxiety sensitivity and PTSD among female victims of intimate partner violence. *Depress Anxiety*. 2002;16(2):77-83.
137. Fedoroff IC, Taylor S, Asmundson GJG, Koch WJ. Cognitive factors in traumatic stress reactions: Predicting PTSD symptoms from anxiety sensitivity and beliefs about harmful events. *Behav Cogn Psychother*. 2000;28(1):5-15.
138. Abrams K, Cieslowski K, Johnson S, Krimmel S, La Rosa GB-D, Barton K, et al. The effects of alcohol on heartbeat perception: Implications for anxiety. *Addict Behav*. 2018;79:151-8.
139. Kutlu MG, Connor DA, Tumolo JM, Cann C, Garret B, Gould TJ. Nicotine modulates contextual fear extinction through changes in ventral hippocampal GABAergic function. *Neuropharmacology*. oct 2018;141:192-200.
140. Kutlu MG, Holliday E, Gould TJ. High-affinity $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors mediate the impairing effects of acute nicotine on contextual fear extinction. *Neurobiol Learn Mem*. févr 2016;128:17-22.
141. Czermak C, Staley JK, Kasserman S, Bois F, Young T, Henry S, et al. $\beta 2$ Nicotinic acetylcholine receptor availability in post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 mai 2008;11(3):419-24.
142. Picciotto MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport*. 2 juill 2002;13(9):1097-106.
143. Buckner JD, Jeffries ER, Crosby RD, Zvolensky MJ, Cavanaugh CE, Wonderlich SA. The Impact of PTSD Clusters on Cannabis Use in a Racially Diverse Trauma-Exposed Sample: An Analysis from Ecological Momentary Assessment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(5):532-42.
144. Bonn-Miller MO, Babson KA, Vujanovic AA, Feldner MT. Sleep Problems and PTSD Symptoms Interact to Predict Marijuana Use Coping Motives: A Preliminary Investigation. *J Dual Diagn*. 7 mai 2010;6(2):111-22.
145. Vandrey R, Babson KA, Herrmann ES, Bonn-Miller MO. Interactions between disordered sleep, post-traumatic stress disorder, and substance use disorders. *Int Rev Psychiatry*. 1 avr 2014;26(2):237-47.
146. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig*. août 2014;34(8):587-91.

147. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, De Berardis D, Latini R, Papanti GD, et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina (Mex)* [Internet]. 23 août 2019 [cité 22 juin 2020];55(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780141/>
148. Sofuoglu M, Rosenheck R, Petrakis I. Pharmacological Treatment of Comorbid PTSD and Substance Use Disorder: Recent Progress. *Addict Behav* [Internet]. févr 2014 [cité 27 juin 2020];39(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855907/>
149. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Ralevski E, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2006;60(7):777-83.
150. Petrakis IL, Ralevski E, Desai N, Trevisan L, Gueorguieva R, Rounsaville B, et al. Noradrenergic vs Serotonergic Antidepressant with or without Naltrexone for Veterans with PTSD and Comorbid Alcohol Dependence. *Neuropsychopharmacology*. mars 2012;37(4):996-1004.
151. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of Substance Abusing Patients with Comorbid Psychiatric Disorders. *Addict Behav*. janv 2012;37(1):11-24.
152. Flanagan JC, Korte KJ, Killeen TK, Back SE. Concurrent Treatment of Substance Use and PTSD. *Curr Psychiatry Rep*. août 2016;18(8):70.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

L'impact du Trouble de stress post-traumatique sur le craving en addictologie

Résumé :

Le trouble de stress post-traumatique et le trouble de l'usage sont deux pathologies fréquemment comorbides dont l'association chez un même sujet est corrélée à un pronostic défavorable. Plusieurs modèles tentent d'expliquer cette comorbidité, dont ceux « d'automédication », du « high risk » et de « pathologie duelle ». Le craving correspond à une envie irrésistible de consommer une substance ou d'effectuer un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à cet instant. Son triple intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique en font un élément central de la pathologie addictive. L'objectif de cette thèse était d'étudier les interactions entre trouble de stress post-traumatique et craving chez des sujets ayant une addiction. Pour ce faire, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Parmi 106 articles initiaux, nous en avons sélectionné 11. Les études concernaient uniquement l'Homme. Les sujets devaient présenter la comorbidité trouble de stress post-traumatique/ trouble de l'usage de substance, définie ou explorée selon des critères standardisés. Les résultats montraient que chez les sujets comorbides, l'exposition à des souvenirs traumatiques activait du craving pour une substance. L'exposition au traumatisme et à la substance avait un effet additif sur le craving. Les études en vie quotidienne montraient que la variation de l'intensité des symptômes traumatiques était prédictive de l'évolution du craving. Enfin, les émotions négatives semblaient jouer un rôle de médiation entre symptômes traumatiques et craving. Ces résultats étaient en faveur de la théorie de l'automédication, et soulignaient la nécessité d'une prise en charge conjointe des deux troubles chez les sujets comorbides.

Mots clés : Trouble de stress post-traumatique, Trouble de l'usage, Addiction, Craving, Comorbidité, Pathologie duelle, Automédication

The impact of post traumatic stress disorder on craving in addictive disorders

Abstract :

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and substance use disorder (SUD) are common comorbid conditions that are associated with more severe profile and worse clinical outcomes. Several main causal hypothesis have been developed to explain this high co-occurrence, particularly the "self-medication", "high risk" and "dual diagnosis" models. Craving is defined as "the overwhelming urge to use a substance or a rewarding behavior although we don't want to". Craving has a triple interest in clinical practice including diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Given its central role in relapse vulnerability, craving is now considered as a key element of addictive disorders. The aim of this thesis was to assess the interactions between post-traumatic stress disorder and craving in individuals with substance addiction. We conducted a search in PubMed for published studies. Inclusion criteria were all clinical studies in humans examining the link between post-traumatic-stress-disorder and craving among individuals with addiction diagnosis. The screening retrieved 106 published studies, and 11 were included in the present review. Results showed that, among individuals with comorbid conditions, exposure to traumatic memories could trigger substance craving. Exposure to cue-related trauma and cue-related substance had an additive effect on craving intensity. Studies in daily life showed that daily variation of traumatic symptoms intensity was predictive of craving fluctuation. Finally, negative affects seemed to mediate the relationship between traumatic symptoms and craving. These results were concordant with the self-medication model and underscored the need to develop more integrated approaches of this dual disorder for diagnostic et therapeutic purpose.

Keywords : Post traumatic stress disorder, Substance use disorder, Addiction, Craving, Comorbidity, Dual Disorder, Self-medication