

Université de Montréal

**Cannabis et *craving* induit par des stimuli
chez des sujets dépendants à la cocaïne**

par Karine Giasson-Gariépy

Programme de cycles supérieurs en sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales
option Sciences psychiatriques

Août, 2017

© Karine Giasson-Gariépy, 2017

Résumé

Objectifs : L'objectif principal est d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un paradigme de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie fonctionnelle (IRMf) pour comparer le *craving* induit entre deux groupes de consommateurs actifs, un groupe de sujets dépendants à la cocaïne (GC; n = 12) et un groupe dépendants à la cocaïne et qui abusent de cannabis également (GCM; n = 16). Les objectifs secondaires sont de comparer entre les groupes l'induction du *craving*, les patrons d'activations cérébrales associés, puis de corrélérer les activations cérébrales et le *craving*.

Méthode : Un paradigme standard de réactivité aux stimuli a été utilisé dans un contexte d'IRMf. Nous avons présenté des stimuli neutres et reliés à la cocaïne sous forme de deux séquences vidéos. Des mesures subjectives du *craving* ont été obtenues avant et après chacun des blocs en utilisant l'échelle visuelle analogue (VAS).

Résultats : L'induction du *craving* a été possible dans ces deux groupes, sans différence significative. Nous avons observé une augmentation des cotes VAS pré-vidéos au fil du temps pour le vidéo cocaïne dans le GCM. Nous avons observé une activation significative du lobe pariétal gauche GC > GCM, sans corrélation avec le *craving* subjectif.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que des adaptations des mesures standards d'évaluation du *craving* sont probablement nécessaires lorsque des utilisateurs actifs sont étudiés, notamment dans un contexte de co-utilisation de substances. Le déficit en décroissance du *craving* dans le GCM et la différence d'activation cérébrale au niveau pariétal pourraient être associés à un effet du cannabis, mais d'autres études sont nécessaires.

Mots-clés : Cocaïne, Cannabis, *Craving*, Neuroimagerie

Abstract

Objectives: The main goal is to assess the feasibility of using a cue-reactivity paradigm in the context of functional neuroimaging (fMRI) to compare craving induction between two groups of active users; a group of cocaine-dependent subjects (GC; n = 12) and a cocaine-dependent and cannabis users group (GCM; n = 16). Secondary goals are to compare craving induction between groups, associated brain activation patterns, and then to correlate cerebral activations to craving.

Method: A standard cue-reactivity paradigm was used in an fMRI context. We presented neutral and cocaine-related cues using two video sequences. Subjective measurements of craving were obtained before and after each block using the visual analog scale (VAS).

Results: Induction of craving was achieved in these two groups, with no significant difference between them. We observed an increase in PRE-video VAS scores over time during the cocaine video in the GCM. We observed a significant activation of the left parietal lobule, GC > GCM, without correlation with subjective craving.

Conclusion: These results suggest that adaptations of standard measurements of craving evaluation are probably necessary when active users are studied, particularly in the context of co-substance use. The deficit in craving decay in the GCM and the difference in cerebral activation at the parietal level could be associated with a modulation effect from cannabis, but other studies are needed.

Keywords : Cocaine, Cannabis, Craving, Neuroimaging

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures	vi
Liste des sigles	vii
Remerciements.....	ix
1 Introduction.....	1
1.1 Toxicomanie	1
1.1.1 Survol de la problématique et définition.....	1
1.1.2 Phases de la toxicomanie et circuits impliqués.....	3
1.1.3 Induction du <i>craving</i> en laboratoire.....	5
1.2 Cocaïne et troubles liés à son usage.....	8
1.2.1 Interventions pour le <i>craving</i> et la dépendance à la cocaïne	10
1.3 Neuroimagerie et <i>craving</i> à la cocaïne : revue de littérature	12
1.3.1 Principes de neuroimagerie.....	12
1.3.2 Activations cérébrales lors de l'exposition à des stimuli reliés à la cocaïne	14
1.3.3 Influence du sexe et de la durée d'abstinence sur l'activation cérébrale.....	16
1.4 Système endocannabinoïde, cannabis et cocaïne.....	18
1.4.1 Concepts et revue de littérature.....	18
1.4.2 Neurobiologie de l'interaction entre le cannabis et le <i>craving</i> à la cocaïne	22
1.5 Objectifs et hypothèses de l'étude actuelle.....	24
2 Méthodologie	27
2.1 Participants.....	27
2.2 Protocole de l'étude et protocole d'imagerie	27
2.2.1 Protocole de l'étude	27
2.2.2 Propriétés psychométriques des questionnaires et échelles	30

2.2.3	Analyses des données cliniques	36
2.2.4	Acquisition de données IRMf	37
2.2.5	Analyse des données IRMf	37
2.2.6	Analyses de corrélation entre les données cliniques et la neuroimagerie	38
3	Résultats	40
3.1	Données sociodémographiques et cliniques	40
3.2	Données cliniques durant la session d'imagerie	43
3.2.1	Induction du <i>craving</i> avec notre paradigme	43
3.2.2	Comparaison du <i>craving</i> entre les groupes	47
3.3	Données de neuroimagerie	49
3.4	Résultats de corrélation entre données cliniques et neuroimagerie	52
4	Discussion	54
4.1	Interprétation des données cliniques	54
4.1.1	Faisabilité et déficit en décroissance du <i>craving</i>	55
4.1.2	<i>Craving</i> subjectif : comparaison entre les groupes	57
4.2	Interprétation des données de neuroimagerie	60
4.2.1	Lobe pariétal et consommation de substances	60
4.2.2	Activations pariétales et stimuli reliés à la cocaïne	61
4.2.3	Activations pariétales dans le GC > GCM et intégration avec les données cliniques	63
4.3	Forces et limites de l'étude	66
4.4	Orientations futures	69
	Conclusion	72
	Bibliographie	74

Liste des tableaux

Tableau I.	Questionnaires administrés.	35
Tableau II.	Données sociodémographiques et cliniques des participants.	41
Tableau III.	Activations cérébrales significatives pour les deux groupes combinés.	50
Tableau IV.	Différences dans les activations cérébrales entre les groupes.	51

Liste des figures

Figure 1.	Représentation du paradigme en bloc utilisé.	29
Figure 2.	<i>Craving</i> pour les vidéos neutre et drogue dans chacun des groupes.....	43
Figure 3.	Évolution du <i>craving</i> PRÉ et POST présentation des blocs au fil du temps.	45
Figure 4.	Évolution du <i>craving</i> avant (PRÉ) la présentation des blocs vidéo drogue.....	47
Figure 5.	Anxiété pour les vidéo neutre et drogue dans chacun des groupes.....	48
Figure 6.	Activations cérébrales significatives pour les deux groupes combinés, contraste [Cocaïne > Neutre].....	50
Figure 7.	Différences dans les activations cérébrales entre les groupes, contraste [Cocaïne > Neutre].	52
Figure 8.	<i>Craving</i> (POST – REPOS) pour les vidéos neutre et drogue dans chacun des groupes.	53

Liste des sigles

2-AG : 2-Arachidonoylglycérol

BOLD : *Blood-oxygenation-level-dependent contrast*

BPRS : *Brief Psychiatric Rating Scale*

CB1 : Récepteurs cannabinoïdes de type 1

CB2 : Récepteurs cannabinoïdes de type 2

CBD : Cannabidiol

CCQ : *Cocaine Craving Questionnaire-brief version*

CSSA : *Cocaine Selective Severity Assessment*

ÉT : Écart type

GC : Groupe cocaïne

GCM : Groupe cocaïne et marijuana

GPR55 : Récepteurs couplés à des protéines G

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

M : Moyenne

Mdn : Médiane

MINI : *Mini-International Psychiatric Interview*

PANAS : *Positive And Negative Affect Schedule*

POST-RC : Rythme cardiaque après chacun des blocs

POST-VAS anxiété : Mesure VAS de l'anxiété obtenue après chacun des blocs (1 à 4)

POST-VAS *craving* : Mesure VAS du *craving* obtenue après chacun des blocs (1 à 4)

PRÉ-RC : Rythme cardiaque avant chacun des blocs

PRÉ-VAS anxiété : Mesure VAS de l'anxiété obtenue avant chacun des blocs (1 à 4)

PRÉ-VAS *craving* : Mesure VAS du *craving* obtenue avant chacun des blocs (1 à 4)

RC : Rythme cardiaque

REPOS-VAS : VAS au niveau de base avant le bloc 1

RF : Fréquence radio

SCID-IV: *Structured Clinical Interview DSM-IV*

SDS : *Severity of Dependence Scale*

TEP : Tomographie par émission de positrons

TLFB : *Timeline Follow-Back*

TRPV1 : *Transient receptor potential vanilloïde 1*

TRPV2 : *Transient receptor potential vanilloïde 2*

VAS : *Visual Analog Scale*

Δ^9 -THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol

Δ VAS-*craving* moyen : (moyenne (POST-VAS *craving* – PRÉ-VAS *craving*))

Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) : (moyenne (POST-VAS *craving* – REPOS-VAS *craving*))

Δ RC moyen : (moyenne (POST-RC – PRÉ-RC))

Δ VAS-anxiété moyen : (moyenne (POST-VAS anxiété – PRÉ-VAS anxiété))

Remerciements

J'aimerais remercier tout particulièrement Dr. Didier Jutras-Aswad, mon directeur de maîtrise et mentor. Il a toujours su me guider dans la bonne direction et respecter mon rythme tout au long de la résidence. Ce mémoire n'aurait pu être possible sans la contribution du Dr. Stéphane Potvin et d'András Tikász, que je remercie grandement pour le partage de leurs connaissances et passion. Je tiens à remercier également Stéphanie Olière, sans qui ce projet n'aurait pu se réaliser. Je remercie tous ceux qui ont contribué au recrutement et à la rencontre des sujets, particulièrement Dr. Teddy Duplan, Christophe Fadainia, Diego Arizala et Teodora Nicolicin. Je remercie Maykel Ghabrash, Dr. Julie Bruneau et Pamela Lachance-Touchette pour leur contribution au projet et/ou à l'article.

Enfin, je remercie grandement mon conjoint Olivier, ma famille, Gaïa, Lucie et mes amis pour leur soutien constant dans tous mes projets.

1 Introduction

Ce mémoire présente une étude pilote qui a comme objectif principal d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un paradigme standard de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie pour comparer le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues entre deux groupes de consommateurs actifs. Deux groupes de sujets sont comparés, l'un dépendant à la cocaïne et l'autre dépendant à la cocaïne et utilisateur de cannabis. Peu d'études ont utilisé un paradigme standard de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie chez des consommateurs actifs et, plus particulièrement de substances combinées. La pertinence de cette étude provient également du manque d'options pour le traitement de la dépendance à la cocaïne et de la consommation fréquente d'autres substances chez les utilisateurs de cocaïne, dont le cannabis. Comme le système endocannabinoïde pourrait être impliqué dans la dépendance à la cocaïne, il est pertinent de s'intéresser à l'induction du *craving* dans ces deux groupes. Certains utilisateurs de ces deux substances rapportent, en clinique et dans quelques études, un effet bénéfique du cannabis sur leur consommation de cocaïne. Malgré qu'il y ait peu d'études sur le sujet, quelques études plus particulièrement chez des consommateurs actifs, ont observé un effet bénéfique possible du cannabis sur le *craving* à la cocaïne. La littérature étant pauvre sur ce sujet, d'autres études sont nécessaires. L'introduction de ce mémoire présente donc une description de la problématique de toxicomanie de façon générale, suivie d'une section sur les troubles liés à l'usage de cocaïne et d'une revue de littérature sur les études portant sur le *craving* à la cocaïne en neuroimagerie. Par la suite, un survol du système endocannabinoïde et de l'interaction possible entre le cannabis et le *craving* à la cocaïne est présenté. Les objectifs et hypothèses de la présente étude sont détaillés à la fin de l'introduction.

1.1 Toxicomanie

1.1.1 Survol de la problématique et définition

La toxicomanie est une condition chronique qui implique des modifications neurobiologiques à long terme particulièrement des circuits de récompense, de motivation et de la mémoire ainsi qu'une susceptibilité importante à la rechute (Ries, Miller, Fiellin, & Saitz, 2014).

L'utilisation prolongée de substances est associée à plusieurs comorbidités médicales telles que le développement de maladies infectieuses, respiratoires, cardiovasculaires, néoplasiques et la survenue de décès prématurés (Schulte & Hser, 2014). Jusqu'à 50 % des gens présentant un trouble lié à l'utilisation de substances auraient également un trouble psychiatrique comorbide (Sadock, Sadock, Ruiz, & Kaplan, 2015a).

Le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000) différenciait deux types de présentation clinique de la toxicomanie, soient l'abus de substance et la dépendance aux substances. L'abus de substance est un mode d'utilisation inadéquat se déroulant sur une période d'au moins douze mois qui conduit soit à une incapacité à remplir ses obligations, à des problèmes judiciaires répétés, à des problèmes interpersonnels récurrents ou à une utilisation répétée dans des situations potentiellement physiquement dangereuses. La dépendance à une substance nécessite quant à elle la présence de trois critères sur sept sur une période de douze mois et les critères peuvent être regroupés dans les sphères principales suivantes : réduction du contrôle, altération du fonctionnement social, consommation risquée et critères de tolérance/sevrage.

Actuellement, depuis l'arrivée du DSM-5 (Association, 2013), les critères d'abus et dépendance ont été regroupés au sein d'un même continuum, avec un seuil diagnostique de deux critères sur onze, sur une période de douze mois. Parmi les changements principaux, l'aspect des problèmes judiciaires récurrents a été retiré et un critère incluant le *craving* (envie impérieuse-fort désir ou besoin pressant de consommer) a été nouvellement ajouté. La sévérité du trouble est caractérisée par le nombre de critères (léger : 2-3 critères, modéré : 4-5 critères et sévère : 6 critères ou plus).

La transition d'une utilisation occasionnelle de substance vers une utilisation régulière, puis vers un trouble lié à l'utilisation d'une substance ne se fait pas chez tous les consommateurs et dépend de plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et sociaux. Alors que 15.6 % de la population américaine consommera une substance illicite à un certain moment de leur vie, 2.9 % développera une dépendance aux substances illicites (B. F. Grant & Dawson, 1998). En 2012, aux États-Unis, un sondage populationnel estimait qu'environ 10 % de la population américaine âgée de 12 ans et plus présentait un trouble lié à l'utilisation de

substances dans la dernière année. Le taux d'abus ou de dépendance était plus élevé chez les 18 à 25 ans (NSDUH, 2013; Sadock, Sadock, Ruiz, & Kaplan, 2015b).

1.1.2 Phases de la toxicomanie et circuits impliqués

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la toxicomanie. Des facteurs individuels (biologiques, psychologiques) et sociaux (lois, pairs, contexte familial) immédiats et antérieurs mènent à utiliser les substances dans un premier temps (Edwards, Arif, & Hadgson, 1981). Par la suite, selon les conséquences perçues de l'utilisation de la substance, un processus d'apprentissage et de conditionnement débute ainsi qu'une série de neuroadaptations de divers circuits. La toxicomanie peut être conceptualisée sous forme de trois phases récurrentes.

Au cours de la première phase, celle d'intoxication, il y a activation du système de récompense dopaminergique mésolimbique (aire tegmentale ventrale et noyau accumbens) qui est associée à une sensation de plaisir et d'euphorie. Les substances peuvent agir directement ou indirectement (en modulant d'autres neurotransmetteurs tels que le GABA, les peptides opioïdes, la sérotonine, les endocannabinoïdes et le glutamate) sur les niveaux de dopamine (Ross & Peselow, 2009). L'obtention répétée d'un renforcement positif suite à la consommation de drogues mène à un conditionnement des stimuli associés à la consommation. Des stimuli environnementaux peuvent ainsi activer le système de récompense et la relâche de dopamine par conditionnement classique. Les systèmes de récompense et de motivation deviennent orientés vers la consommation de substances au dépend des stimuli naturels (Volkow, Koob, & McLellan, 2016).

La seconde phase, celle du sevrage à une substance, dépend de la durée et de la fréquence d'utilisation de la substance, de la substance utilisée et du degré de neuroadaptation des différents systèmes. Il y aurait en fait neuroadaptation du circuit de récompense avec motivation plus importante vers les drogues que les stimuli naturels. Toutefois, une utilisation répétée entraîne une désensibilisation du circuit de récompense et engendre de moins en moins de plaisir en lien avec la consommation. Il y a également neuroadaptation des systèmes de réponse au stress, la drogue étant perçue comme un élément de stress qui modifie l'homéostasie. Cela active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec relâche, entre

autres, de norépinéphrine, de dynorphine et de *cortisol releasing factor* (CRF), ce qui mène à un état dysphorique (anti-récompense). La consommation devient donc de plus en plus orientée vers une obtention de soulagement de cette dysphorie que vers l'atteinte d'une euphorie. L'amygdale étendue est une des régions activées durant cette phase et permet l'intégration entre les circuits de stress et de récompense (Koob & Volkow, 2010).

La dernière phase, celle de la préoccupation et du *craving*, est une étape clé dans la rechute et cela, même après une période prolongée d'abstinence. Dans le contexte d'une consommation répétée de substance, le système glutamatergique prend de plus en plus d'importance et les projections entre le cortex préfrontal et le noyau accumbens sont modifiées. Le *craving* est défini comme étant l'association de la mémoire de l'effet de récompense d'une substance à un état émotionnel négatif (Koob & Le Moal, 2008). Il peut être induit par le stress, la drogue elle-même ou des stimuli environnementaux associés à la consommation. Dans les études de rechute de consommation après une période d'extinction chez les animaux, les stimuli reliés aux drogues entraîneraient la relâche de dopamine dans le cortex préfrontal et l'amygdale basolatérale, ce qui stimulerait la transmission glutamatergique entre le cortex préfrontal et l'amygdale et la relâche de glutamate entre le cortex préfrontal et le noyau accumbens (Ross & Peselow, 2009). Le *craving* induit par le stress impliquerait davantage les systèmes régulateurs du stress alors que le *craving* induit par des stimuli, selon les modèles animaux, serait relié à une augmentation de la transmission de glutamate entre le cortex préfrontal et l'amygdale-striatum (Ross & Peselow, 2009). Durant ce stade de *craving*, diverses zones cérébrales sont impliquées, telles que l'hippocampe (analyse du contexte), l'amygdale (analyse du renforcement conditionné), l'insula (stimuli intéroceptifs) et le cortex préfrontal (contrôle exécutif).

La transition vers la dépendance se manifeste donc par la transition d'une consommation impulsive vers une consommation compulsive de substance (Weiss et al., 2001) et d'un système initialement axé sur la dopamine vers un système qui implique davantage la relâche de glutamate. Au niveau neurobiologique, il y a neuroadaptation de plusieurs systèmes, notamment le système de récompense, la mémoire et conditionnement, les fonctions exécutives, la conscience de soi et la réponse au stress. Plusieurs circuits pourraient être engagés dans cette transition également : mésolimbique et striatum dans l'attribution de la

saliency, voie ventrale striatale-pallidale-thalamique et striatum dorsal dans les comportements de recherche de drogue, cortex frontal au niveau de la prise de décision et amygdale étendue dans le renforcement négatif (Koob & Volkow, 2010). La neuroadaptation des systèmes dopaminergiques contribue au développement de la prise répétée de drogues, tandis que la neuroadaptation des circuits glutamatergiques contribue davantage aux comportements de recherche de drogue et à la rechute.

1.1.3 Induction du *craving* en laboratoire

Étant donné son rôle important à jouer dans la rechute, le *craving* est une cible intéressante de traitement potentiel des dépendances. Il peut être induit en laboratoire chez l'humain par une exposition à des stimuli reliés aux drogues (personnes, endroits, paraphernalies) ou par la drogue elle-même (Carter & Tiffany, 1999). Selon le Code des États-Unis (21 U.S.C. § 863), le terme paraphernalie fait référence à tout équipement, produit ou matériel destiné ou conçu pour fabriquer, produire, contenir ou consommer une substance contrôlée. L'exposition à des émotions négatives, au stress et aux symptômes de sevrage a aussi été associée à une augmentation du *craving* (Sinha, 2009). Les paradigmes d'induction du *craving* par des stimuli reliés aux drogues (*cue-reactivity paradigms*) sont utilisés depuis plusieurs années, surtout depuis une méta-analyse sur le sujet en 1999 (Carter & Tiffany, 1999). Le paradigme de réactivité aux stimuli implique l'exposition à un stimuli relié aux drogues ainsi que l'évaluation de changements concomitants associés tels que le *craving* subjectif, la performance à une tâche cognitive ou la réactivité physiologique (Wilson, Sayette, & Fiez, 2004). Une méta-analyse sur le sujet a regroupé 41 études utilisant ce paradigme chez des consommateurs d'alcool, de cigarette, de cocaïne ou d'héroïne. Des stimuli neutres étaient comparés aux stimuli reliés aux drogues. Lorsque tous les groupes étaient combinés, la taille de l'effet pour l'induction du *craving* était de 0.92 (1.29 pour la cocaïne), indiquant que les modèles d'études utilisant ce paradigme peuvent induire le *craving* subjectif (Carter & Tiffany, 1999).

La procédure la plus fréquemment utilisée pour la manipulation du *craving* est le paradigme standard de réactivité aux stimuli reliés aux drogues (D Colin Drummond, Tiffany, Glautier, & Remington, 1995; Sayette et al., 2000). Dans ce paradigme, la réactivité qui se

développe suite à l'exposition à des stimuli associés peut être autonome, cognitive, symbolique, expressive (*craving* subjectif) ou comportementale (recherche de drogue). Dans ce modèle, le *craving* n'est pas une condition nécessaire à la rechute (D. C. Drummond, 2000, 2001). Les stimuli utilisés peuvent être sous différentes formes : extéroceptifs, intéroceptifs, temporels, interrelation entre plusieurs stimuli. Différents facteurs peuvent moduler la réactivité aux stimuli : le type de stimuli, les facteurs liés à l'individu (l'intensité de la dépendance, certains traits de personnalité par exemple l'impulsivité, le sexe de l'individu) et des facteurs contextuels (disponibilité perçue de la substance). Selon la théorie de sensibilisation motivationnelle (*incentive sensitization*), les stimuli reliés aux drogues ont une salience élevée et dans le contexte d'un conditionnement classique, ils peuvent entraîner un renforcement et focaliser l'attention de façon privilégiée. L'utilisation répétée de substance peut donc mener à une neuroadaptation de certains circuits qui résulte en une salience pathologique attribuée aux drogues et aux stimuli reliés. Cette sensibilisation se manifeste par un *craving* implicite (désir inconscient) ou explicite (*craving* conscient) qui peut demeurer même après l'arrêt de la consommation. L'interaction entre la salience motivationnelle et les processus d'apprentissage associatifs engendre un biais attentionnel vers la substance ou les stimuli reliés (Robinson & Berridge, 2008).

L'induction du *craving* en laboratoire peut se faire par le biais de vidéos, de photos, d'exposition *in vivo* à des paraphernalies ou par imagerie guidée à l'aide de scénarios personnalisés (A. R. Childress et al., 1993; Ehrman, Robbins, Childress, & O'Brien, 1992). Ces scénarios sont habituellement développés en demandant au sujet d'identifier une situation récente où l'exposition à des stimuli reliés aux drogues a mené à l'utilisation de substance. Un scénario détaillé est ensuite rédigé de façon standardisée, puis enregistré et présenté durant la session d'induction du *craving* par imagerie guidée. Les sujets imaginent alors la situation comme si elle survenait dans le moment présent. De tels scénarios peuvent aussi être développés pour des situations de stress et des situations neutres (Sinha, 2009). Kilgus et Childress ont été parmi les premiers à utiliser les vidéos pour induire le *craving*, utilisant alors des vidéos pouvant durer plus de 30 minutes pour présenter les stimuli, ce qui n'est plus nécessaire dans les études plus récentes (A. R. Childress et al., 1993; Kilgus & Pumariega, 1994). Une mesure auto-rapportée subjective est habituellement intégrée au modèle ayant le

plus souvent comme approche de demander aux participants d'écrire leur niveau de *craving*, d'utiliser une manette, de répondre directement sur tablettes électroniques ou de répondre verbalement (Droungas, Ehrman, Childress, & O'Brien, 1995; Sayette et al., 2000). Les échelles de mesures sont fréquemment des échelles Likert. Le nombre d'items inclus dans ces échelles peut varier d'une étude à l'autre. Toutefois, dans les études d'induction de *craving* par des stimuli, lorsque les mesures sont répétées plusieurs fois dans une courte période de temps et que les participants répondent verbalement, l'utilisation d'échelles à peu d'items a des avantages. Le changement dans les niveaux de *craving* ou le *craving* absolu peut être mesuré. Le niveau de base de *craving* sert à rapporter un changement, une cote résiduelle, ou à titre de covariable (Sayette et al., 2000). Des stimuli neutres et reliés aux drogues peuvent être alternés au cours de la même session. Des mesures de réponses physiologiques accompagnant le *craving* et du temps de latence avant la rechute peuvent être incluses, mais sont plus controversées dans la littérature. Les changements du rythme cardiaque, de la température de la peau, de la tension artérielle, de la conduction cutanée et de la salivation ont été introduits dans certains modèles, mais avec des résultats variables (Carter & Tiffany, 1999; Glautier, Drummond, & Remington, 1992; Niaura et al., 1988). La taille de l'effet pour ces mesures physiologiques est plus petite que celle des mesures de *craving* subjectif (0.44 pour le rythme cardiaque dans le cas de la cocaïne) (Carter & Tiffany, 1999). La neuroimagerie peut être utilisée pour corrélérer les variations du *craving* à des changements de divers indices cérébraux. D'autres mesures non-verbales telles que l'expression faciale, l'auto administration de drogues ou certains processus cognitifs peuvent être également utilisées (Sayette et al., 2000). La nature subjective des mesures de *craving* a entraîné des résultats complexes quant à la prédiction des comportements d'utilisation de substance associée à ce modèle.

Certains facteurs pourraient venir altérer les mesures de *craving*. Par exemple, le *craving* induit par les stimuli reliés aux drogues varie, selon certains auteurs, en fonction de la durée d'abstinence. Le concept d'incubation du *craving* est actuellement revisité dans le contexte d'études animales qui confirmeraient une théorie de Gawin et Kleber qui stipule que le *craving* induit par des stimuli augmente dans le temps après la période de sevrage initiale (Grimm, Hope, Wise, & Shaham, 2001; Lu, Grimm, Dempsey, & Shaham, 2004; Lu, Grimm, Hope, & Shaham, 2004; Neisewander et al., 2000). Chez l'humain, cette incubation du *craving*

a été observée pour le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues pour la nicotine, la méthamphétamine et l'alcool. Une étude récente sur le sujet (Parvaz, Moeller, & Goldstein, 2016) a recruté 76 sujets dépendants à la cocaïne ayant des durées variables d'abstinence entre 2 jours et 1 an et a induit le *craving* avec des stimuli reliés aux drogues, puis utilisé des mesures subjectives et objectives (*electroencephalography-late positive potential amplitude* : marqueur de salience et d'attention motivationnelle). Une période d'incubation du *craving* a été observée dans les mesures objectives du *craving*, mais non dans les mesures subjectives. Les mesures subjectives du *craving* de base et induit par des stimuli suivaient une trajectoire linéaire de diminution avec le temps, tandis que les mesures objectives suivaient une courbe parabolique avec sommet entre 1 et 6 mois d'abstinence. Cette étude observe donc une dissociation dans l'évolution des mesures objectives et subjectives du *craving* après une période d'abstinence.

L'intégration de plus en plus fréquente de la neuroimagerie au modèle a été suggérée comme stratégie pour ajouter des mesures complémentaires aux évaluations subjectives auto-rapportées du *craving*. Cette modalité a permis d'améliorer la compréhension du lien entre les diverses activations cérébrales, les mesures de *craving* subjectif et le risque de rechute, mais ce champ de recherche demeure encore imparfait et plusieurs questions restent en suspens (Garavan et al., 2000; Heinz, Beck, Grusser, Grace, & Wrase, 2009; S. T. Tiffany & Carter, 1998).

1.2 Cocaïne et troubles liés à son usage

Les sujets recrutés dans l'étude actuelle présentaient tous une problématique de toxicomanie, plus précisément de dépendance à la cocaïne. La cocaïne est un alcaloïde naturel extrait des feuilles de la plante *Erythroxylum coca*. Il peut se présenter sous deux formes principales : le sel hydrochloride ou la cocaïne base (solution hydrochloride chauffée avec bicarbonate ou ammoniaque), aussi appelée *crack*. La cocaïne est le plus fréquemment consommée par inhalation, administration intraveineuse ou fumée sous forme de crack. L'action pharmacologique principale de la cocaïne est le blocage compétitif des transporteurs dopaminergiques pré-synaptiques, ce qui limite la recapture de la dopamine dans la fente synaptique et augmente l'activation des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Il y a

également un blocage de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'absorption et l'accès au système nerveux central varient en fonction de la voie d'administration (fumée ou intraveineuse : 10 à 30 secondes, intranasale : 2 à 3 minutes, orale : 30 minutes à 1 heure) (Miller & ebrary Inc., 2013). L'utilisation aiguë de cocaïne engendre une période d'euphorie, d'augmentation de l'estime de soi et une perception d'augmentation des capacités. Il peut également y avoir de l'agitation psychomotrice, de l'anxiété, de l'irritabilité, une perturbation du jugement, une impulsivité plus grande, de la tachycardie, de l'hypertension et une mydriase (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000). Le métabolite principal de la cocaïne retrouvé dans les urines est le benzoylecgonine. Il peut être détectable dans l'urine jusqu'à 2 à 4 jours après l'utilisation et jusqu'à, plus rarement, un maximum de 10 jours chez les utilisateurs chroniques. Au niveau sérique, la cocaïne ne peut être mesurée qu'au maximum 2 à 3 heures après la consommation (Miller & ebrary Inc., 2013).

La cocaïne peut être consommée de façon chronique ou épisodique. Elle est le plus souvent consommée par épisodes de consommation importante séparés par des périodes d'utilisation moins fréquentes ou d'absence d'utilisation (*binge*) (Withers, Pulvirenti, Koob, & Gillin, 1995). Des cycles répétés de *binge*, sevrage, brève abstinence et rechute caractérisent la dépendance à la cocaïne (Beech & Sinha, 2011). Aux États-Unis, la majorité (58 %) des utilisateurs au cours de la dernière année avaient consommé de la cocaïne à moins de 12 occasions et 28 % avaient consommé à plus de 50 occasions (NSDUH, 2013). En 2012, aux États-Unis, 0,4 % de la population âgée de 12 ans et plus rencontrait les critères d'abus ou de dépendance à la cocaïne dans la dernière année, la prévalence étant plus élevée chez les 18 à 25 ans, chez les hommes (0,9 % versus 0,4 % chez les femmes) et chez les afro-américains (1,1 %) et hispanophones (0,9 % versus 0,5 % chez les caucasiens) (Sadock et al., 2015b) (NSDUH, 2013). L'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues de 2013 (Canada, 2013), rapporte une prévalence d'utilisation de cocaïne dans la dernière année de 0,9 % chez les Canadiens de 15 ans et plus (0,5 % chez les femmes versus 1,3 % chez les hommes). Il s'agissait de la troisième substance la plus fréquemment consommée chez les 15 ans et plus après l'alcool et le cannabis. Certaines données du *National Comorbidity Survey* américain qui étudiait un échantillon de 8098 personnes âgées entre 15 et 54 ans rapportent un pic de début

d'utilisation de cocaïne à 20 ans, avec un risque plus important de rencontrer les critères de dépendance entre 23 et 25 ans. Cinq à six pour cent des utilisateurs de cocaïne rencontrent les critères de dépendance dans la première année, la plupart dans les trois premières années suivant l'initiation et jusqu'à 15 à 16 % dans les dix premières années (Wagner & Anthony, 2002).

La dépendance à la cocaïne est associée à plusieurs manifestations psychiatriques et à plusieurs comorbidités médicales. La cocaïne est la substance illicite la plus fréquemment impliquée dans les visites à l'urgence associées à la consommation de drogues aux États-Unis, celle-ci ayant été impliquée dans 40.3 % de ces visites en 2011 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013). Dans une étude rétrospective révisant les consultations à l'urgence reliées à l'utilisation de cocaïne impliquant 569 hommes et 105 femmes utilisateurs de cocaïne, les symptômes les plus souvent rapportés étaient psychiatriques (l'anxiété étant le plus fréquent), cardio-pulmonaires, gastro-intestinaux, neurologiques et constitutionnels (Pavarin et al., 2011). Cette problématique est également associée à un nombre plus élevé de visites à l'urgence et d'hospitalisations, à un risque augmenté d'infection au VIH ou d'hépatites B et C, à des problèmes cardiaques et cérébraux-vasculaires ainsi qu'à des troubles convulsifs (Chaisson et al., 1989; Estrada, 2002; French, McGeary, Chitwood, & McCoy, 2000; Shorter, Domingo, & Kosten, 2015). Les diagnostics psychiatriques comorbides les plus fréquents sont la dépression majeure, la maladie bipolaire de type II, la cyclothymie, les troubles anxieux et le trouble de personnalité antisociale (Sadock et al., 2015b).

1.2.1 Interventions pour le *craving* et la dépendance à la cocaïne

Les options de traitement pour la dépendance à la cocaïne sont limitées. En période aiguë de cessation et de sevrage, les consommateurs peuvent présenter de la fatigue, une dysphorie, des cauchemars, une altération du sommeil, une augmentation de l'appétit, du *craving*, un ralentissement moteur, de la bradycardie, une diminution de la pression artérielle. Ces manifestations sont plus prononcées 2 à 4 jours suivant l'arrêt et se résorbent le plus souvent à l'intérieur d'une semaine (Sadock et al., 2015b). Le traitement en est alors plutôt un de support.

Pour les phases qui suivent cette période aiguë, les approches psychothérapeutiques avec le plus d'évidence englobent l'approche de soutien communautaire, l'approche par contingence et la prévention de la rechute. Malgré une efficacité démontrée, quoique limitée, des approches thérapeutiques, celles-ci ne sont pas toujours disponibles et demandent une implication intensive du patient (Miller & ebrary Inc., 2013).

Aucune option pharmacologique n'est actuellement approuvée au Canada spécifiquement pour le traitement de la dépendance à la cocaïne. Plusieurs stratégies pharmacologiques ont été étudiées, regroupant les mécanismes d'action suivants : dopaminergique (L-dopa, Dextroamphétamines, Bupropion), noradrénergique (Dextrazosin, Disulfiram, Nopicastat), gabaergique (Topiramate, Vigabatrin, Baclofen), mécanismes multiples (Modafinil, vaccin qui stimule une réponse immunologique à la cocaïne, N-acétylcystéine). Plusieurs revues Cochrane sont disponibles sur le sujet. Les différentes revues portent sur les stratégies pharmacologiques suivantes : utilisation des antipsychotiques (Alvarez, Perez-Mana, Torrens, & Farre, 2013), des agonistes dopaminergiques (Amantadine, Bromocriptine, L-dopa/Carbidopa, Pergolide, Cabergoline, Hydergine et Pramipexole) (Minozzi, Amato, et al., 2015), des anticonvulsivants (Carbamazepine, Gabapentin, Lamotrigine, Phénytoin, Tiagabine, Topiramate et Vigabatrin) (Minozzi, Cinquini, et al., 2015) et des antidépresseurs (Désipramine, Fluoxetine, Bupropion). On peut conclure qu'il n'y a pas d'évidence suffisante permettant de supporter l'utilisation de ces pharmacothérapies dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Malgré un effet positif possible des antidépresseurs au niveau de l'amélioration de l'humeur, il n'y avait pas d'effet significatif sur les indicateurs d'utilisation de cocaïne (Pani, Trogu, Vecchi, & Amato, 2011). Une autre revue a ciblé les thérapies de substitution par les psychostimulants (Bupropion, Dexamphétamine, Méthylphénidate, Modafinil, Mazindol, Méthamphétamine et Sélégiline) et démontre des résultats mitigés mais qui pourraient être en faveur de leur utilisation chez certains sous-groupes de patients, d'autres études étant toutefois nécessaires (Castells, Cunill, Perez-Mana, Vidal, & Capella, 2016). Les psychostimulants pouvaient améliorer l'abstinence à la cocaïne comparativement au placebo dans certaines des analyses, mais n'augmentaient pas la rétention au traitement. Il y a un faible niveau d'évidence pour le Disulfiram en faveur d'une diminution des pertes au suivi et de la durée d'abstinence, toutefois les effets secondaires possibles n'ont

pas été suffisamment étudiés (Pani et al., 2010). Une étude d'efficacité et de sécurité de phase III concernant l'utilisation du vaccin pour la dépendance à la cocaïne chez 300 sujets conclut que le vaccin est globalement sécuritaire, mais ne démontre pas de différence significative par rapport au placebo à 8 ou 16 semaines au niveau de la rétention au traitement ou du taux d'abstinence (T. Kosten, Domingo, Orson, & Kinsey, 2014).

Étant donné le manque d'options pharmacologiques pouvant être utilisées pour le traitement de la dépendance à la cocaïne, il demeure important de continuer à s'intéresser aux systèmes et mécanismes neurobiologiques qui influencent et sous-tendent les différentes phases de la dépendance à la cocaïne, dont le *craving*.

1.3 Neuroimagerie et *craving* à la cocaïne : revue de littérature

1.3.1 Principes de neuroimagerie

Dans la présente étude, nous avons choisi d'intégrer la technologie de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au paradigme standard de réactivité aux stimuli reliés aux drogues. Ceci permet l'ajout d'une mesure objective au paradigme. L'utilisation de L'IRMf dans ce contexte est de plus en plus fréquente et pourrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques associés au *craving* et de l'association entre les mesures subjectives et objectives du *craving*.

Les scanners d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont constitués principalement d'un aimant supraconducteur qui émet un champ magnétique, de transmetteurs et receveurs de fréquences radio (FR) pour capter le signal magnétique et de bobine de gradient pour permettre la localisation du signal. Le spin (moment magnétique et angulaire d'un noyau atomique) des noyaux d'hydrogène est la source principale du signal IRM. Lorsque le patient est installé dans un champ magnétique, les spins nucléaires s'alignent. Les spins s'alignent avec le champ magnétique sauf pour un certain excédent qui engendre la magnétisation du voxel (unité de mesure tridimensionnelle). Les spins précessent autour de l'axe du champ magnétique. Une onde radio FR est transmise et engendre une modification de l'axe de rotation des spins de 90 degrés, la magnétisation est transposée dans le plan transverse. Ensuite, les spins reviennent à l'état d'équilibre lors de la relaxation transverse (T2)

et longitudinale (T1). Les tissus ont des temps de relaxation différents ce qui permet des contrastes différents au niveau de l'image. L'écho de spin est une technique qui envoie ensuite une onde RF de 180 degrés. Les spins déphasés reviennent alors alignés dans le même axe et un signal magnétique maximal est généré et capté. Une technique d'écho de gradient peut également être utilisée à cet effet, ce qui est le cas en IRMf. Une fois que le signal est au maximum après l'écho de spin, le temps de décroissance du signal est appelé T2*. Des gradients de champ magnétique sont utilisés pour modifier les vitesses de précession des spins et localiser le signal magnétique dans l'espace. Le temps de relaxation (TR) est le temps entre deux pulses RF 90 degrés. Le temps echo (TE) est le temps entre l'onde RF 90 degrés et le maximum du signal spin echo après l'onde 180 degrés (moment de l'acquisition de données).

Pour ce qui est de l'IRMf, un contraste BOLD (*blood-oxygenation-level-dependent contrast*) est généré et donne une information indirecte sur l'activité cérébrale. Lors de l'IRMf, une tâche demandée modifie l'activité neuronale, ce qui modifie le débit sanguin et remplace l'hémoglobine désoxygénée par de l'hémoglobine oxygénée. La désoxyhémoglobine a un effet paramagnétique qui diminue le signal magnétique en créant des inhomogénéités de champ. Comme il y a moins de désoxyhémoglobine, le signal magnétique augmente. C'est donc le déplacement de la désoxyhémoglobine qui engendre un signal magnétique par des inhomogénéités de champ magnétique qui altèrent le signal T2* (sensible aux inhomogénéités). La réponse hémodynamique est la réponse BOLD suite à une activité neuronale et représente donc un changement relatif dans le taux de désoxyhémoglobine avec le temps dans un voxel. L'analyse des données IRMf se fait à l'aide de régressions multiples et du modèle général linéaire. Les données IRMf obtenues sont comparées à la matrice prédite et modélisée par le chercheur et la valeur beta qui minimise l'erreur est obtenue pour chacune des conditions. Beta est le changement de signal qui est dû à chacune des conditions pour chacun des voxels. Pour chaque sujet, la différence d'activité pour chaque condition est obtenue, puis la moyenne des ces différences est calculée pour chacun des groupes d'individus à comparer. Pour comparer les groupes, on utilise un test T (beta 2-1/erreur type (2-1)). La valeur p ensuite rapportée donne la probabilité que le changement du signal soit relié au contraste d'intérêt (Huettel, Song, & McCarthy, 2004).

1.3.2 Activations cérébrales lors de l'exposition à des stimuli reliés à la cocaïne

Tel que mentionné plus haut, l'intégration de la neuroimagerie dans les paradigmes d'induction du *craving* est de plus en plus fréquente. La première étude induisant le *craving* à la cocaïne dans un contexte d'IRMf fut probablement celle de Maas en 1998, les études précédentes utilisant plutôt la tomographie par émission de positrons (TEP). Six hommes utilisateurs de cocaïne, non en recherche de traitement, ont été comparés à six sujets contrôles. Cette étude était également l'une des premières à utiliser un stimulus audiovisuel de plus courte durée (10 minutes) et à présenter dans la même session une alternance de vidéos neutres et drogues (4 x 150 secondes) sans évidence d'effet de report (*carryover effect* : effet de l'induction du *craving* qui continue d'affecter les participants d'un bloc à l'autre). Une différence significative entre les deux groupes a été retrouvée (drogue > neutre) au niveau de l'activation du cortex cingulaire antérieur ($p = 0.004$) et du cortex préfrontal dorsolatéral gauche ($p = 0.03$), ainsi qu'une corrélation entre ces activations et le *craving* subjectif (Maas et al., 1998).

Par la suite, différentes études de neuroimagerie ont comparé les patrons d'activation cérébrale entre un groupe utilisateur de cocaïne et un groupe contrôle lors du visionnement d'un vidéo présentant des stimuli reliés aux drogues. Les régions suivantes présentaient des activations significatives : frontale médiale gauche et inférieure et supérieure droite, cingulaire antérieur et postérieur gauche, lobule pariétal inférieur droit et gauche, nucleus dorsolatéral gauche, nucleus thalamique antérieur gauche (Garavan et al., 2000; Wexler et al., 2001). Également, lorsque des scénarios reliés aux drogues sont comparés à des scénarios neutres chez un groupe utilisateurs de cocaïne, on retrouve des activations significatives des régions suivantes lors des scénarios reliés aux drogues : cortex cingulaire postérieur, insula gauche, thalamus droit (Duncan et al., 2007).

Dans un chapitre de revue spécifiquement sur le sujet du *craving* à la cocaïne induit par des stimuli (Childress 2002) on rapporte le plus souvent des activations de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur (Childress 2002), mais d'autres structures y ont également été associées : striatum ventral droit, amygdale gauche, noyau caudé gauche, cortex cingulaire

antérieur, insula postérieure, lobe pariétal inférieur gauche, cortex cingulaire postérieur, cortex dorso-fronto-médian, gyrus précentral droit et gyrus lingual (Kuhn & Gallinat, 2011). On soulève des activations du cortex orbitofrontal, notamment dans un contexte d'abstinence récente. Le cortex dorsolatéral était activé plus particulièrement dans les études où les stimuli étaient intermittents ou répétés (Childress 2002). Le cervelet était activé dans les études impliquant une manipulation de paraphernalies. Un chevauchement entre les régions les plus fréquemment activées dans ce paradigme et les régions impliquées lors du *craving* induit par la substance même (noyau accumbens, cingulaire antérieur, putamen, gyrus parahippocampique droit, cortex orbitofrontal et cortex préfrontal latéral) est mis de l'avant (Breiter et al., 1997).

Certaines études ont comparé les patrons d'activation cérébrale suite à l'exposition à différents types de stimuli, dans le but d'étudier la spécificité des activations. Lorsque des comparaisons sont effectuées chez les utilisateurs de cocaïne avec des vidéos présentant des stimuli sexuels, la région qui demeure la plus spécifique aux stimuli reliés aux drogues est le lobule pariétal inférieur droit (Garavan et al., 2000). Lorsqu'un vidéo cocaïne est présenté à des sujets utilisateurs de cocaïne abstinents depuis 15 jours, la région du cortex cingulaire antérieur est activée significativement ($p < 0.01$) plus que dans le groupe contrôle et que lors des vidéos présentant des émotions. Cette activation précède le *craving* subjectivement rapporté (Wexler et al., 2001).

Avec l'état des connaissances actuelles, il est difficile de clarifier si les patrons d'activations cérébrales sont spécifiques aux stimuli reliés à la cocaïne ou si le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues est associé à des activations cérébrales similaires entre les substances. Dans une méta-analyse (Kuhn & Gallinat, 2011) sur le sujet, la concordance au niveau des voxels activés est évaluée entre plusieurs études de neuroimagerie s'intéressant au *craving* induit par des stimuli pour diverses substances. Six études concernant la cocaïne (IRMf et TEP scan) sont révisées. Le striatum ventral était la région qui concordait le plus entre les substances (nicotine, alcool et cocaïne). Considérant les régions avoisinantes ou les hémisphères opposés, l'amygdale (nicotine, alcool, cocaïne) et le cortex cingulaire antérieur (nicotine et cocaïne) étaient également fréquemment activés. Le cortex cingulaire antérieur (nicotine) et le striatum ventral-pallidum droit (alcool) corrélaient aussi avec le *craving*

subjectif. On suggère que ces trois régions (amygdale, cingulaire antérieur, striatum ventral) pourraient être celles principalement impliquées dans le *craving* induit par les stimuli. D'autres études et méta-analyses seront nécessaires afin de déterminer s'il existe un patron d'activation cérébral correspondant au *craving* induit par les stimuli commun entre les diverses substances.

L'association entre les activations cérébrales reliées au *craving* induit par les stimuli et le risque de rechute clinique demeure actuellement mal définie dans la littérature. Kosten et al. (T. R. Kosten et al., 2006) ont suivi 17 sujets dépendants à la cocaïne pendant 10 semaines après un traitement à l'interne. Une session de *craving* induit par des stimuli est effectuée dans un contexte d'IRMf. Les zones d'activation associées à une moins bonne cote d'efficacité (nombre de tests de dépistages négatifs) étaient le cortex précentral gauche, le cortex temporal supérieur, le cortex cingulaire postérieur, le cortex temporal médian droit et le cortex lingual ($r > 0.65$; $p < 0.005$). Le *craving* subjectif au moment de l'IRMf n'était pas significativement différent entre les sujets qui ont rechuté et ceux qui sont demeurés abstinents. Il y avait donc une évolution moins favorable chez les sujets qui présentaient une plus grande activation de zones sensori-motrice et limbique lors de la session d'induction du *craving*.

En résumé, les régions le plus souvent activées durant le *craving* à la cocaïne induit par des stimuli sont l'amygdale et le cingulaire antérieur, mais des activations d'autres structures limbiques, insulaires, striatales, frontales et pariétales ont également été observées. Une certaine variabilité et modulation de ces régions est retrouvée dans la littérature, dépendamment du protocole à l'étude et des caractéristiques des sujets recrutés.

1.3.3 Influence du sexe et de la durée d'abstinence sur l'activation cérébrale

Certains facteurs de variabilité des patrons d'activation cérébrale ont été soulevés dans la littérature et deux de ces facteurs (le sexe et le statut de consommation) seront abordés puisqu'ils sont à considérer plus particulièrement dans la présente étude.

Différentes études ont rapporté des variabilités entre les sexes concernant les patrons d'activation cérébrale lors de l'exposition aux stimuli reliés aux drogues. Potenza et al. ont comparé 30 sujets dépendants à la cocaïne abstinents depuis au moins deux semaines à 36 sujets contrôles, utilisant des scénarios individualisés pour le stress, les drogues et une condition neutre. Les sujets masculins présentaient plus d'activation cortico-striato-limbique

pour les conditions drogues et neutres, comparativement aux sujets contrôles. Le *craving* subjectif corrélait avec des activations au niveau de l'hippocampe, de l'insula, du cingulaire postérieur, du cortex préfrontal, du cortex temporal, du cortex pariétal et du cervelet. Chez les femmes, l'interaction groupe x condition était surtout en lien avec l'activation cortico-striato- limbique lors des vidéos stress et neutre. L'activation de ce circuit serait donc davantage associée aux stimuli reliés au stress chez la femme et aux stimuli reliés aux drogues chez l'homme, avec une activation de base lors des stimuli neutres élevée pour les deux groupes (Potenza et al., 2012). Une autre étude utilisant cette fois le TEP scan pour comparer l'activation cérébrale chez huit hommes et huit femmes, rapporte que le *craving* induit par des stimuli reliés à la cocaïne est associé à moins d'activation de l'amygdale, de l'insula, du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire ventral et à plus d'activation du sillon central et d'autres régions frontales chez les femmes, comparativement aux hommes. Seulement les hommes présentaient des activations paralimbiques au niveau de l'insula, du cingulaire antérieur ventral et du cortex orbitofrontal (Kilts, Gross, Ely, & Drexler, 2004). Dans un court article sur le sujet des différences entre les sexes (Li, Kemp, Milivojevic, & Sinha, 2005), six hommes et cinq femmes sont comparés dans un contexte d'IRMf. Les hommes présentent une plus grande activation de l'uncus et du claustrum (paralimbique) durant la présentation des stimuli reliés aux drogues comparativement aux stimuli de stress. Les femmes présentent une activation plus grande des régions suivantes lors des stimuli de stress comparativement aux stimuli reliés aux drogues : gyri médiaux bilatéraux et frontal supérieur.

Un autre facteur de variabilité possible des patrons d'activation dans les études de *craving* en neuroimagerie est le statut de consommation des sujets recrutés. Dans un article de revue incluant 19 articles sur le sujet (Wilson et al., 2004), on souligne l'importance accordée au statut de traitement des sujets recrutés dans les études de *craving*. Les sujets qui ne sont pas en recherche de traitement, ayant une réelle opportunité de consommer après la session de laboratoire démontrent une réactivité plus grande aux stimuli. Ils évoquent l'idée que la réponse neurobiologique pourrait également différer selon ce statut. La majorité des études chez des sujets qui ne sont pas en quête de traitement (qui anticipent probablement davantage la consommation) montrent une activation du cortex préfrontal (dorsolatéral ou orbitofrontal), ce qui est retrouvé moins fréquemment lorsque les sujets sont en recherche d'abstinence. Ces

structures sont habituellement impliquées dans la salience motivationnelle et l'intégration d'information cognitive et motivationnelle dans le but d'une prise de décision. La disponibilité de la substance et l'attente face à une consommation rapprochée pourraient donc influencer les niveaux de *craving* (Garavan et al., 2000). Une méta-analyse regroupant plusieurs substances et différentes études de neuroimagerie a porté une attention particulière à cette question, observant une activation significative au niveau de l'amygdale chez les sujets en recherche de traitement exposés à des stimuli reliés aux drogues et plutôt une activation du cortex orbitofrontal chez des sujets non en recherche de traitement (Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011).

1.4 Système endocannabinoïde, cannabis et cocaïne

1.4.1 Concepts et revue de littérature

Plusieurs indices laissent penser que le système endocannabinoïde et la prise de cannabis pourraient avoir un rôle à jouer dans la modulation du *craving* à la cocaïne. Ce système serait impliqué dans les processus neurobiologiques de la dépendance à la cocaïne (Oliere, Joliette-Riopel, Potvin, & Jutras-Aswad, 2013) et le cannabis serait consommé, chez certains, pour contrôler la consommation de cocaïne (Socias et al., 2017).

Le système endocannabinoïde comprend principalement l'anandamide et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et 2 (CB2), des récepteurs couplés à des protéines G (GPR55), des canaux *transient receptor potential* (TRPV1) ainsi que des enzymes de dégradation. Les récepteurs CB1 se situent dans le système nerveux central, les organes et tissus périphériques. On peut retrouver les récepteurs CB1 à plusieurs endroits impliqués, entre autres dans le circuit de récompense, la mémoire et les fonctions exécutives (Batalla et al., 2013). On les retrouve en plus grande concentration au niveau des ganglions de la base, du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur et de l'hippocampe (Pertwee & Ross, 2002). Les récepteurs CB2, quant à eux, se situent dans les cellules immunitaires et, de façon moins importante que les CB1, dans le système nerveux central (Pertwee & Ross, 2002). Le 2-AG serait un agoniste complet des récepteurs CB1 et

CB2, tandis que l'anandamide serait un agoniste partiel de ces récepteurs et se lierait aussi aux récepteurs GPR55 et TRPV1.

Le cannabis est une substance exogène qui a un effet sur le système endocannabinoïde. Ses constituants principaux sont le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC) et le cannabidiol (CBD). Le Δ 9-THC est un agoniste mixte des récepteurs CB1 et CB2. Le CBD serait plutôt un agoniste inverse des récepteurs CB1 et CB2 et un stimulateur des récepteurs TRPV1 et TRPV2 (Oliere et al., 2013). Le CBD a des effets anxiolytiques, antipsychotiques et peu d'effets cognitifs ou hédoniques; contrairement au Δ 9-THC qui est davantage impliqué dans les effets hédoniques et renforçateurs de la consommation de cannabis (Zuardi, Crippa, Hallak, Moreira, & Guimaraes, 2006). Les propriétés neuropharmacologiques du CBD et du Δ 9-THC diffèrent et certaines sont opposées. Les concentrations de CBD : THC contenues dans le cannabis consommé peuvent donc moduler les effets neurobiologiques du cannabis. La concentration de CBD dans le cannabis consommé peut varier grandement, allant de presque 0 % à 40 %. Une étude a démontré que l'intoxication au cannabis avec des ratios CBD : THC élevés réduit les biais attentionnels pour les stimuli reliés aux drogues et la nourriture et cela de façon possiblement implicite et non consciente (Morgan, Freeman, Schafer, & Curran, 2010). Il y aurait donc implication du système endocannabinoïde de façon directe ou indirecte dans la dépendance à plusieurs substances, dont la cocaïne.

Le cannabis est fréquemment consommé (50 à 70 %) chez les utilisateurs réguliers de cocaïne (Viola et al., 2014), dont 18 à 53% rencontreraient les critères de dépendance au cannabis (Lindsay, Stotts, Green, Herin, & Schmitz, 2009). Cependant, peu d'études s'intéressent à l'effet d'une consommation active de cannabis sur les mécanismes impliqués dans la dépendance à la cocaïne chez l'humain et plusieurs des études disponibles exigent une période d'abstinence préalable, ce qui limite l'observation directe de cet effet. Une étude brésilienne qualitative incluant 27 sujets utilisateurs de crack et de cannabis a révélé que les sujets attribuaient les bénéfices suivants à cette consommation concomitante : une diminution des effets secondaires reliés au crack, une amélioration du sommeil et de l'appétit, une diminution du *craving* au crack et une amélioration de leur qualité de vie (Goncalves & Nappo, 2015). Le suivi longitudinal de 25 hommes dépendants au crack et utilisateurs de cannabis pendant 9 mois a permis d'ajouter des observations complémentaires. Soixante-huit

pour cent des sujets avaient alors cessé la consommation de crack durant l'étude et rapportaient un rôle du cannabis à ce niveau, permettant de diminuer le *craving* et les comportements de recherche de drogues (Labigalini, Rodrigues, & Da Silveira, 1999). Récemment, une étude de cohorte chez des utilisateurs de drogues illicites au Canada a observé qu'une période d'utilisation intentionnelle de cannabis dans le but de réduire la consommation de crack était associée, subséquemment, à une réduction de la fréquence de consommation de crack (Socias et al., 2017). Les habitudes de consommation de cannabis influenceraient la rétention au traitement de sujets dépendants à la cocaïne et ayant un diagnostic comorbide de trouble déficitaire de l'attention traité avec du Méthylphénidate. Les utilisateurs modérés-intermittents de cannabis présentaient de meilleurs taux de rétention au traitement que les non-utilisateurs ou que les utilisateurs réguliers-constants (Aharonovich et al., 2006).

Des études animales sur le sujet vont dans le même sens que les données cliniques décrites ci-haut, observant une implication du système endocannabinoïde dans la neurobiologie de la dépendance à la cocaïne et un possible effet bénéfique des cannabinoïdes exogènes sur certaines phases de la dépendance à la cocaïne. Les récepteurs CB1 seraient impliqués dans la reprise des comportements de recherche de cocaïne chez le rat suite à l'exposition à des stimuli reliés aux drogues (Adamczyk et al., 2012). Lorsque des antagonistes des récepteurs CB1 sont utilisés chez le rat, il y a protection de l'animal contre la reprise des comportements de recherche de drogue induite par des stimuli ou la drogue elle-même (par le biais d'un mécanisme glutamatergique), mais non par des stimuli de stress (De Vries et al., 2001). Il n'y aurait pas, chez l'animal, d'implication significative des récepteurs CB1 dans l'effet de renforcement positif de la cocaïne, mais plutôt un effet sur les rechutes induites par des stimuli ou la drogue elle-même (Filip et al., 2006; Xi et al., 2006). L'administration de Δ^9 -THC et de CBD chez le rat contribue à l'extinction de la préférence de place conditionnée (CPP) pour la cocaïne, ce qui serait un des modèles animaux du *craving* (Parker, Burton, Sorge, Yakiwchuk, & Mechoulam, 2004; Robinson & Berridge, 1993). Le CBD interférerait également avec la reconsolidation des mémoires associées à la cocaïne lors de l'exposition à des stimuli chez le rat, ce qui pourrait diminuer les traces mnésiques et modifier les processus de neuroadaptation faisant partie du cycle de la toxicomanie (de Carvalho & Takahashi, 2017).

De façon contradictoire, d'autres études cliniques remarquent un effet néfaste de la consommation de cannabis chez les sujets dépendants à la cocaïne. Certains auteurs évoquent la possibilité d'une sensibilité croisée au niveau des processus de *craving* induit par des stimuli, induit par le stress ou même de la rechute chez les poly-utilisateurs de substances (Fox, Tuit, & Sinha, 2013). Ce groupe a étudié 59 sujets dépendants à la cocaïne et à l'alcool, dont 30 d'entre eux étaient également dépendants au cannabis et les a exposés à des imageries guidées à l'aide de scénarios de stress, de stimuli reliés aux drogues et scénarios neutres. Les sujets étaient abstinents depuis au moins 23 jours. Le groupe dépendant au cannabis a présenté, comparativement au groupe non-dépendant au cannabis et au groupe contrôle, un *craving* induit par des stimuli plus important pour la cocaïne et l'alcool.

L'utilisation précoce et régulière de cannabis est perçue par certains auteurs et selon la théorie du "*gateway*" comme une porte d'entrée pour l'utilisation future d'autres substances (Fergusson, Boden, & Horwood, 2006). L'utilisation précoce de cannabis chez des sujets féminins (n = 93), dépendants à la cocaïne et traités sur une unité interne, serait associée à une augmentation de la sévérité des symptômes de sevrage et de *craving* à la cocaïne au 14^e jour suivant l'arrêt de la consommation. La consommation chronique de cannabis serait aussi reliée à des symptômes de sevrage plus importants, mais aux 9^e et 14^e jours suivant l'arrêt. L'utilisation au long cours de cannabis serait associée à davantage de réhospitalisations liées à la dépendance à la cocaïne au cours d'un suivi de 2.5 ans. Par contre, cette étude ne tient pas compte de la quantité de cannabis consommée et étant donné que les sujets sont recrutés à l'interne, il n'y a pas eu de consommation de cannabis dans les heures précédant l'évaluation du *craving* à la cocaïne. Il est donc difficile d'observer l'effet d'une consommation active de cannabis sur le *craving* à la cocaïne (Viola et al., 2014).

D'autres études observent une augmentation du taux de rechute à la cocaïne post-traitement chez les utilisateurs de cannabis. L'utilisation de cannabis après une thérapie interne chez des utilisateurs de cocaïne (n = 144) augmenterait les chances de rechute vers une première utilisation de cocaïne, diminuerait les chances d'une rémission soutenue et augmenterait les probabilités de rechute après une rémission soutenue au cours d'une période de suivi de 18 mois (Aharonovich et al., 2005). Dans le même ordre d'idées, un taux de rechute post traitement plus élevé a été rapporté chez des utilisateurs de cocaïne (n = 83) ayant

repris la consommation d'alcool ou de cannabis (Rawson, Obert, McCann, & Mann, 1986). Finalement, 1183 sujets en recherche de traitement externe pour une problématique d'utilisation de cocaïne ont été étudiés et comparés en termes d'utilisation de cannabis concomitante (46 %) ou non. Les utilisateurs de cannabis présentaient un dysfonctionnement plus grand, une consommation plus importante de cocaïne et d'alcool et rapportaient davantage de problèmes médicaux, psychiques et légaux. La consommation de ces deux substances de façon concomitante est donc fréquente et il est possible que le profil de ces double consommateurs soit différent (Lindsay et al., 2009).

1.4.2 Neurobiologie de l'interaction entre le cannabis et le *craving* à la cocaïne

Dans le contexte décrit plus haut où le système endocannabinoïde et la prise de cannabis pourraient moduler le *craving* à la cocaïne, nous nous sommes intéressés aux régions cérébrales pouvant être influencées par la prise de cannabis et à l'interaction possible entre ces zones et les régions impliquées dans le *craving* à la cocaïne. Peu d'études se sont en fait intéressées à la neurobiologie de l'interaction entre une consommation chronique de cannabis et le *craving* à la cocaïne.

Dans une revue de littérature en neuroimagerie spécifique aux utilisateurs de cannabis, huit études structurelles sont incluses et seulement deux d'entre elles démontrent des différences structurelles entre consommateurs et contrôles, principalement au niveau du volume hippocampique, parahippocampique et amygdalien. Les six études révisées portant sur l'effet aigu du THC sur l'activité cérébrale soulèvent une augmentation de l'activité au repos ainsi que de l'activité en préfrontal, au niveau de l'insula et au niveau du cortex cingulaire antérieur durant des tâches cognitives. Les sept études de *resting states* comparant des consommateurs chroniques de cannabis et des sujets contrôles soulèvent une diminution du flot cérébral au repos de façon globale, en préfrontal et au cortex cingulaire antérieur chez les consommateurs chroniques. Finalement, dix études concernant l'effet d'une consommation chronique de cannabis sur une tâche cognitive sont révisées et le niveau de performance était le même que chez les contrôles, mais avec des patrons de recrutement cérébraux de régions différentes et d'intensités différentes (Martin-Santos et al., 2010).

Dans un second article de revue sur les anomalies structurelles et fonctionnelles chez les consommateurs chroniques de cannabis, 35 études chez une population adulte sont incluses. On y rapporte une diminution du volume hippocampique qui persisterait après plusieurs mois d'abstinence et serait associée à la quantité de cannabis consommée. Des modifications de la morphologie de l'amygdale, du cervelet ou du cortex frontal sont également relevées. Un plus faible débit sanguin cérébral est retrouvé chez les consommateurs chroniques comparativement aux contrôles pour le *resting state* global, préfrontal, cérébelleux, striatal. Tel que mentionné plus haut, ces régions sont d'ailleurs des endroits où l'on peut retrouver des récepteurs CB1 (Batalla et al., 2013).

L'exposition aiguë ou chronique au cannabis ainsi que la durée d'abstinence pourraient modifier les activations cérébrales. Les signes et symptômes de sevrage au cannabis surviennent habituellement de 24 à 72 heures suivant l'arrêt de la consommation régulière et peuvent en fait durer une à deux semaines, avec des manifestations résiduelles possibles sur une plus longue période (Quickfall & Crockford, 2006). Les sujets abstinents depuis quelques jours pourraient donc ressembler aux sujets intoxiqués. Cinquante à quatre-vingt-quinze pour cent des utilisateurs de cannabis réguliers rapportent des manifestations de sevrage au moment de la cessation (Association, 2013). L'utilisation récente de cannabis a été associée à une augmentation du débit sanguin cérébral dans les régions frontale, insulaire et cingulaire (Li, Milivojevic, Constable, & Sinha, 2005). De façon générale, l'exposition au cannabis modifierait l'activité cérébrale au niveau frontal, limbique, cérébelleux. Chez des utilisateurs réguliers de cannabis, l'exposition aiguë augmente généralement l'activité cérébrale de ces régions et l'abstinence récente la diminue (Quickfall & Crockford, 2006). À la lueur de ces trouvailles, il paraît donc important de considérer, dans les études de neuroimagerie, la durée d'abstinence au cannabis au moment de l'étude.

Ces régions altérées par la consommation de cannabis concordent avec certaines des plus fréquemment activées lors du *craving* à la cocaïne induit par des stimuli. D'un côté, l'utilisation chronique de cannabis est associée à des anomalies limbiques, cérébelleuses et frontales ainsi qu'à une diminution du débit sanguin cérébral au repos de façon globale, en préfrontal et au cingulaire antérieur. Lors d'une administration aiguë plus particulièrement chez des consommateurs chroniques, il y aurait augmentation de la perfusion cérébrale en

préfrontal, au niveau du cingulaire antérieur et au niveau de l'insula (Li, Milivojevic, et al., 2005; Martin-Santos et al., 2010). De l'autre côté, les régions les plus souvent activées durant le *craving* à la cocaïne induit par des stimuli seraient l'amygdale et le cingulaire antérieur, mais d'autres structures limbiques, insulaires, striatales, frontales et pariétales ont également été évoquées.

En résumé des sections précédentes, certains facteurs pourraient moduler ou influencer l'effet d'une consommation chronique de cannabis sur le *craving* à la cocaïne et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Par exemple, les patrons d'activation cérébrale de sujets en début d'abstinence au cannabis pourraient être similaires à ceux de sujets récemment intoxiqués (Quickfall & Crockford, 2006). Au niveau de la cocaïne, il y aurait des différences dans les patrons d'activation cérébrale lors du *craving* induit par des stimuli qui diffèrent en fonction du sexe (Potenza et al., 2012) et du moment de cessation (Childress 2002). Il y a également des différences d'activation cérébrale rapportées selon le statut des sujets qui sont en recherche de traitement ou non.

1.5 Objectifs et hypothèses de l'étude actuelle

Suite à cette revue de littérature nous constatons que peu de traitements sont actuellement disponibles pour la dépendance à la cocaïne et que le système endocannabinoïde pourrait avoir un rôle à jouer dans la dépendance et plus particulièrement le *craving* à la cocaïne. Malgré l'utilisation fréquemment concomitante de cannabis et de cocaïne, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à la question de l'interaction entre une utilisation régulière de cannabis et le *craving* à la cocaïne. Tel que décrit dans les sections précédentes, le statut des sujets en recherche de traitement ou non, l'accessibilité à la substance et le délai depuis la dernière consommation lors de l'exposition aux stimuli peuvent modifier les niveaux de *craving* ou les patrons d'activations cérébrales associés (Garavan et al., 2000; Parvaz et al., 2016; Wilson et al., 2004). Les quelques données actuellement disponibles sont contradictoires et incomplètes. La plupart des études qui ont observé un effet néfaste du cannabis sur le *craving* à la cocaïne ont sélectionné des sujets abstinents depuis plusieurs jours dans un milieu contrôlé ou en quête de traitement. Peu d'études ont inclus des consommateurs actifs, qui ne sont pas en recherche de traitement. Quelques données subjectives observant un effet

bénéfique du cannabis sur le *craving* à la cocaïne chez des consommateurs actifs sont disponibles, mais doivent être répliquées (Goncalves & Nappo, 2015; Labigalini et al., 1999). Les données incluant des paramètres objectifs et subjectifs de l'évaluation du *craving* induit par des stimuli dans cette population sont manquantes.

Nous présentons donc une étude pilote qui a comme objectif principal d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un paradigme de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie pour comparer le *craving* induit entre deux groupes de consommateurs actifs, un groupe de sujets dépendants à la cocaïne (GC) et un groupe de sujets dépendants à la cocaïne et qui abusent ou sont dépendants au cannabis également (GCM). L'induction du *craving* chez des utilisateurs de cocaïne seule, en abstinence récente et qui ne sont pas en recherche de traitement a d'ailleurs été faisable dans certaines études antérieures dans un contexte de neuroimagerie (Garavan et al., 2000; Maas et al., 1998; Ray, Hanson, & Hanson, 2014). Notre hypothèse est qu'il sera faisable d'utiliser un paradigme standard pour induire et mesurer le *craving* auprès de chacun des deux groupes, notamment dans un contexte de co-utilisation d'une autre substance.

Comme objectif secondaire, nous comparerons entre les deux groupes l'induction du *craving* par des stimuli reliés à la cocaïne durant une session de neuroimagerie. La prémisse de cette étude repose sur des études observationnelles rapportant un effet bénéfique du cannabis sur le *craving* à la cocaïne chez des consommateurs actifs (Goncalves & Nappo, 2015; Labigalini et al., 1999). Les constituants principaux du cannabis, en se liant aux récepteurs endocannabinoïdes, principalement CB1, pourraient moduler le *craving* à la cocaïne, tel qu'observé dans les études animales (Parker et al., 2004; Robinson & Berridge, 1993). Notre hypothèse est donc que le GCM présentera un niveau de *craving* induit moins grand que le GC.

Comme autre objectif secondaire, nous allons aussi comparer entre les deux groupes les patrons d'activations cérébrales en neuroimagerie fonctionnelle (IRMf) associés au *craving* induit par des stimuli reliés à la cocaïne. Notre hypothèse est que le GCM présentera une activation cérébrale moins importante que le GC dans les régions principales associées au *craving* à la cocaïne (cingulaire antérieur, amygdale, noyau accumbens, cortex préfrontal). Nous émettons cette hypothèse suite à la revue de littérature précédente. Il est possible que

l'utilisation de cannabis altère certaines régions cérébrales activées lors du *craving* à la cocaïne induit par des stimuli.

De façon exploratoire, nous allons comparer la corrélation entre les activations cérébrales retrouvées à la neuroimagerie et le *craving* subjectif pour chacun des groupes. Notre hypothèse est qu'il y aura corrélation entre les mesures objectives et subjectives de *craving* pour chacun des deux groupes, tel qu'observé dans de précédentes études de neuroimagerie à ce sujet (Anna Rose Childress et al., 1999; S. Grant et al., 1996; Maas et al., 1998).

2 Méthodologie

2.1 Participants

Deux groupes ont été recrutés et analysés pour cette étude, le GC (n = 12) et le GCM (n = 16). Tous les sujets inclus devaient être âgés entre 18 et 65 ans et avoir un diagnostic de dépendance à la cocaïne vérifié à l'aide du *Structured Clinical Interview DSM-IV* (SCID-IV) (Lobbestael, Leurgans, & Arntz, 2011). Les participants qui rencontraient également les critères d'abus ou de dépendance au cannabis selon le SCID-IV et qui rapportaient une consommation d'au moins 25 jours par mois depuis les trois derniers mois ont été assignés au GCM. Les participants qui ne rencontraient pas ces critères pour le cannabis ont été assignés au GC.

Les sujets n'étaient pas admissibles s'ils présentaient un autre trouble lié à l'utilisation de substances pour lequel une intervention pharmacologique était nécessaire durant l'étude, mise à part la dépendance à la nicotine. Un test de dépistage de drogues urinaire ou salivaire ainsi que le questionnaire auto-rapporté du *Time Line Follow-Back* (TLFB) ont été utilisés pour confirmer les critères d'éligibilité. Les participants étaient exclus également s'ils rapportaient une histoire actuelle de trouble psychotique, de manie ou de risque suicidaire élevé. Le *Mini-International Psychiatric Interview* (MINI) a été administré dans cette optique. Les sujets étaient également exclus s'ils présentaient des contre-indications à l'IRMf ou une histoire de maladie neurologique. L'utilisation d'une médication psychotrope pouvant modifier les mesures de *craving* était également un critère d'exclusion. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du RNQ (Regroupement Neuroimagerie Québec) et les participants ont signé un formulaire de consentement au moment de la première visite.

2.2 Protocole de l'étude et protocole d'imagerie

2.2.1 Protocole de l'étude

Les participants ont été rencontrés à deux reprises. La première visite consistait principalement à confirmer les critères d'éligibilité. Des données sociodémographiques ont été

récoltées à l'aide d'un formulaire conçu par les membres de l'équipe, suivi de l'administration du SCID-IV sections abus et dépendance aux substances et de l'administration du MINI sections trouble psychotique, épisode maniaque et risque suicidaire. Le *Severity of Dependence scale* (SDS) pour la cocaïne et pour le cannabis étaient administrés pour quantifier les aspects psychologiques de la dépendance (Gossop et al., 1995). Le TLFB (Sobell & Sobell, 1992) du dernier mois et un test de dépistage de drogues salivaire ou urinaire étaient administrés lors de cette session pour confirmer les critères d'éligibilité.

Si les sujets rencontraient les critères d'éligibilité, ils étaient convoqués à la session de neuroimagerie. Lors de cette session, une période d'abstinence de 72 heures était exigée pour toute consommation de drogue ou d'alcool, mise à part la nicotine. Au début de cette rencontre, le TLFB de la dernière semaine et un dépistage de drogues urinaire ou salivaire étaient ré-administrés. Dans le GCM, la consommation de cannabis était autorisée jusqu'au moment de la deuxième rencontre et l'heure de la dernière consommation de cannabis était notée. D'autres questionnaires étaient administrés au début de cette rencontre dans le but d'évaluer l'état mental au moment de la session en utilisant le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987; Overall & Gorham, 1962); les symptômes de sevrage et de *craving* à la cocaïne avec le *Cocaine Craving Questionnaire-brief version* (CCQ-brief) (Paliwal, Hyman, & Sinha, 2008) et le *Cocaine Selective Severity Assessment* (CSSA) (Kampman et al., 1998) et finalement les affects positifs et négatifs à l'aide du *Positive And Negative Affect Schedule* (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988). Par la suite, les participants étaient dirigés vers la session de neuroimagerie.

Une fois tous les questionnaires administrés, certaines directives étaient données aux sujets avant la partie de neuroimagerie. Les participants étaient avisés de se coucher, de bouger le moins possible, de regarder les vidéos qui leur sont montrés et de répondre à certaines questions verbalement lorsqu'elles sont présentées visuellement. Tous les participants ont été exposés aux deux mêmes séquences vidéos sans éléments sonores. L'ordre de présentation était pseudo-randomisé (Maas et al., 1998). La séquence neutre (vidéo neutre) représentait des scènes de la vie quotidienne tandis que la seconde séquence représentait des vidéos reliés à la consommation de cocaïne (vidéo cocaïne). La durée de chacune des séquences était de 870 secondes. Il s'agit d'un modèle en bloc avec alternance de blocs repos

présentant des nuages qui bougent dans le ciel et de blocs vidéo. Voir la Figure 1 ici-bas pour un schéma de ce modèle en bloc.

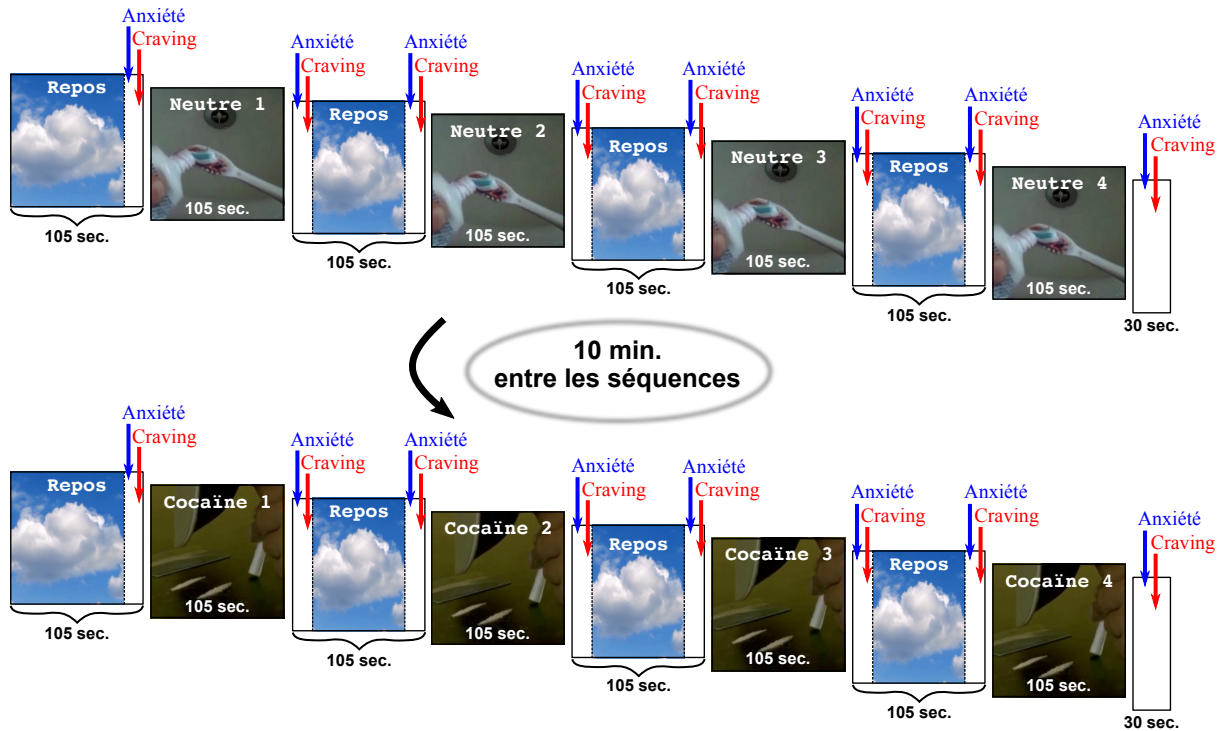


Figure 1. Représentation du paradigme en bloc utilisé.

La première séquence est la présentation du vidéo neutre et la seconde, la présentation du vidéo cocaïne. L'ordre de présentation de ces deux séquences était déterminé de façon aléatoire. Les flèches bleues indiquent les moments où l'échelle *Visual Analog Scale* (VAS) était administrée pour les niveaux d'anxiété PRÉ-VAS et POST-VAS chacun des blocs vidéos 1 à 4. Les flèches rouges indiquent les mêmes informations, mais pour l'échelle VAS pour les niveaux de *craving*.

Les blocs de repos comprenaient donc une présentation de deux questions écrites demandant au sujet de quantifier verbalement leur niveau de *craving* et d'anxiété entre 0 (aucun *craving*/anxiété) et 10 (*craving*/anxiété extrême) avant (PRÉ-VAS) et après (POST-VAS) chacun des blocs. L'échelle *Visual Analog Scale* (VAS) utilisée pour ces questions avait d'ailleurs été présentée et expliquée au patient en préalable. Les questions demandées étaient les suivantes : « Quel est le degré de nervosité, de tension et d'anxiété que vous ressentez en ce moment sur une échelle de 0 à 10? », « Quelle est l'intensité de votre désir de consommer

de la cocaïne en ce moment sur une échelle de 0 à 10 ? ». De plus, durant les acquisitions, le rythme cardiaque était enregistré à l'aide d'un oxymètre de pouls placé au doigt du sujet.

2.2.2 Propriétés psychométriques des questionnaires et échelles

L'échelle utilisée pour mesurer l'issue principale est le VAS. Le VAS est utilisé depuis les années 1960 pour mesurer divers phénomènes subjectifs, entre autres l'humeur, l'anxiété, le *craving*, l'état d'éveil, la qualité du sommeil, les habiletés fonctionnelles et la sévérité de divers symptômes cliniques dont la douleur. Plusieurs auteurs ont utilisé cette échelle pour évaluer le *craving* (Sayette et al., 2000). Il s'agit d'un outil qui peut suivre l'évolution et le changement d'un phénomène subjectif dans le temps (Folstein & Luria, 1973). Tel que mentionné ci-haut, il s'agit d'une échelle *Likert* entre 0 (aucun *craving*/anxiété) et 10 (*craving*/anxiété extrême). Elle permet une évaluation rapide, mais unidimensionnelle du *craving*. La cohérence interne ne peut être déterminée puisqu'il s'agit d'une échelle à un seul item (Stephen T Tiffany, 1992). Il est difficile de cerner les propriétés test-retest étant donné la nature dynamique du concept de *craving*. Dans une étude portant sur le *craving* à la nicotine, la corrélation entre le VAS et une échelle plus complexe d'évaluation du *craving* (Shiffman-Jarvik *Craving* Scale) démontre une corrélation de 0.64 entre les deux mesures, cette corrélation diminuant avec le temps d'abstinence. Les auteurs relèvent que le VAS peut mesurer l'intensité du *craving*, surtout en début d'abstinence (Wewers & Lowe, 1990; Wewers, Rachfal, & Ahijevych, 1990). Nous avons utilisé le VAS pour mesurer le *craving* et l'anxiété durant la session de neuroimagerie. Cette échelle, malgré les limites qu'elle comporte, s'intègre bien aux études de *craving* en neuroimagerie où des mesures répétées doivent être obtenues rapidement au cours d'une même séquence. De plus, une cotation verbale de cette échelle facilite son administration dans un contexte de neuroimagerie.

Les autres questionnaires utilisés pour comparer les caractéristiques des deux groupes ou confirmer les critères d'inclusion-exclusion sont détaillés ci-bas. Le Tableau 1 résume les questionnaires administrés à la session d'égilibilité et à la session de neuroimagerie. Le questionnaire SDS (Gossop et al., 1995) a été développé initialement à des fins de recherche. Les mêmes items peuvent être adaptés et utilisés pour différentes substances. Il est très rapide à administrer. Un seuil de ≥ 3 (sensibilité 64 %, spécificité 82 %) (Swift, Copeland, & Hall,

1998) ou ≥ 4 (sensibilité 65.1 %, spécificité 94.3 %) (Martin, Copeland, Gates, & Gilmour, 2006) est habituellement utilisé pour discriminer entre la présence et l'absence de dépendance pour le cannabis et une cote de ≥ 3 (sensibilité 67 %, spécificité 93 %) (Kaye & Darke, 2002) ou ≥ 4 (sensibilité 79.7 % et spécificité 86.4 %) (Gonzalez-Saiz et al., 2009) pour la dépendance à la cocaïne. Il est composé de 5 items en lien avec des aspects psychologiques de la dépendance, cotés sur une échelle de *Likert* avec une cote totale possible maximale de 15. La cohérence interne mesurée avec un coefficient alpha de Cronbach se situe entre 0.8 et 0.9. La fidélité test-retest est de 0.89, $p < 0.001$ (Gossop, Best, Marsden, & Strang, 1997; Gossop et al., 1995). Une cote plus élevée indique un degré plus important de dépendance. La cote totale du SDS a été associée à la dose consommée ($r = 0.25$, $p < 0.01$), la fréquence de consommation ($r = 0.46$, $p < 0.001$), la durée d'utilisation ($r = 0.30$, $p < 0.01$) et le degré de contact avec d'autres utilisateurs de drogue (Gossop et al., 1995).

Le TLFB est un questionnaire auto-rapporté développé initialement pour la consommation d'alcool, utilisant un calendrier pour évaluer de façon quotidienne la fréquence et quantité de substance consommée durant une période définie. La fidélité test-retest est élevée (0.74 à 0.95; 0.77 pour la cocaïne dans les 30 derniers jours) (Ehrman & Robbins, 1994). Il est associé à des informations collatérales obtenues concernant la consommation et corrèle avec d'autres mesures de consommation telles que le *Addiction Severity Index* (ASI) ($r = 0.47$ à 0.51 , $p < 0.01$), le *Drug Abuse Screening Test* ($r = 0.48$ - 0.52 , $p < 0.01$) et avec les tests de dépistage de drogues urinaire ($r = 0.74$ à 0.81 , $p < 0.001$ pour la cocaïne et $r = 0.32$, $p < 0.01$ pour le cannabis) (Ehrman & Robbins, 1994). Pour la cocaïne, la sensibilité est de 0.76 et la spécificité de 0.94. Pour le cannabis, la sensibilité est de 0.60 et la spécificité de 0.42 (Fals-Stewart, O'Farrell, Freitas, McFarlin, & Rutigliano, 2000).

Le BPRS est une échelle complétée par le clinicien qui comprend 18 items cotés entre 1 et 7 pour un total de 126 points. Un résultat élevé signifie une sévérité plus grande. Elle a été créée pour évaluer le changement dans la sévérité de psychopathologie, principalement en lien avec les troubles psychotiques. Elle est le plus souvent utilisée pour évaluer l'efficacité d'interventions thérapeutiques. Elle est très sensible au changement et présente une bonne fiabilité inter-juge (0.56 à 0.87 selon l'item). Le coefficient de kappa varie entre 0.52 et 0.90 pour chacun des items. Cette échelle est par contre critiquée pour son évaluation des

symptômes négatifs (Eckert et al., 1996). En utilisant la sous-classification en symptômes positifs et négatifs, la cohérence interne (alpha de Cronbach) est de 0.81 et 0.91. Les échelles positives et négatives sont hautement corrélées avec les échelles positives et négatives du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ($r = 0.92$ et 0.82). Les cotes totales sont également corrélées ($r = 0.84$) (Bell, Milstein, Beam-Goulet, Lysaker, & Cicchetti, 1992). Selon les auteurs de l'échelle, la différence pré et post-traitement est représentée par une seule dimension multivariée (Overall & Gorham, 1962). Une cote au *Clinical Global Impression Scale* (CGI-S) de 3, ou un état de maladie léger correspondrait à un BPRS de 31 et le seuil d'inclusion pour la cote totale du BPRS dans les études sur les troubles psychotiques est fréquemment établi à ≥ 36 (Leucht et al., 2005).

Le CSSA est un outil de mesure de la sévérité des symptômes de sevrage à la cocaïne. Il contient 18 items, cotés entre 0 et 7, 0 représentant aucun symptôme. Il évalue les manifestations suivantes : *craving* à la cocaïne, humeur, suicidalité, irritabilité, *craving* pour les glucides, changement d'appétit, changement de sommeil, anhédonie, niveau d'activité, niveau d'énergie, bradycardie et idées paranoïdes (Kampman et al., 1998). La fiabilité inter-juge est bonne pour l'échelle entière $r = 0.92$, $p < 0.001$. Cet outil présente une bonne cohérence interne (alpha de Cronbach = 0.80). Il corrèle de façon significative avec la fréquence d'utilisation de cocaïne dans les 30 derniers jours ($r = 0.32$, $p = 0.05$), l'argent dépensé pour la cocaïne dans les 30 derniers jours ($r = 0.47$, $p = 0.01$) et la cote composée de l'*Addiction Severity Index* (ASI) ($r = 0.53$, $p = 0.01$). Le CSSA est administré dans notre étude dans le contexte où la durée d'abstinence et les symptômes de sevrage peuvent influencer le niveau de *craving*. En général, les manifestations du sevrage sont importantes en début d'abstinence, puis diminuent graduellement dans les deux premières semaines (Satel et al., 1991; Weddington et al., 1990). Ceci a été observé avec le CSSA; 5/8 des critères diminuant de façon significative entre le début de l'abstinence et 5 à 8 jours plus tard ($F(1,30) = 34.8$, $p < 0.001$). Une cote élevée au CSSA chez les sujets dépendants à la cocaïne à la visite initiale prédit l'abandon précoce d'un programme de désintoxication (CSSA corrélé négativement avec la rétention au programme à 7 jours : $r = -0.28$, $p < 0.03$). De plus, il y a une différence significative à la cote de CSSA initiale entre les sujets qui complètent un programme de désintoxication avec succès ou non ($t = 3.2$, $p < 0.002$) (Kampman et al., 1998). Dans une

étude avec $n = 402$ sujets dépendants à la cocaïne, la cote moyenne (ÉT) au CSSA au niveau de base à l'entrée de l'étude était de 27 (18) (Ahmadi, Kampman, & Dackis, 2006). Une autre étude évaluant l'effet du Topiramate chez 170 sujets dépendants à la cocaïne et à l'alcool a divisé les cotes de CSSA en trois catégories selon les valeurs obtenues, le tiers supérieur étant supérieur à 18 (Kampman et al., 2013). Une autre étude chez 87 sujets dépendants à la cocaïne en traitement à l'externe demande aux sujets de compléter le CSSA en moyenne 13 jours après la dernière consommation de cocaïne. Le seuil de 24 est utilisé pour mieux prédire le risque d'abandon du traitement (5 fois plus de risque d'abandon du traitement dans le premier mois si la cote est égale ou supérieure à 24) (Mulvaney, Alterman, Boardman, & Kampman, 1999).

L'échelle PANAS comprend une section de 10 items pour évaluer les affects positifs et une autre section de 10 items pour les affects négatifs. Chacun des items est coté entre 1 et 5, pour une cote totale de 50 pour l'échelle des affects positifs et de 50 pour l'échelle des affects négatifs. La valeur alpha de Cronbach pour la cohérence interne est de 0.89 pour l'échelle positive si la consigne du moment présent est utilisée et de 0.85 pour l'échelle négative (Watson et al., 1988). Dans l'étude actuelle nous avons utilisé la consigne de coter les affects du moment présent. La cote moyenne (ÉT) obtenue dans une population non clinique est de 29.7 (7.9) à l'échelle positive et de 14.8 (5.4) à l'échelle négative pour cette consigne spécifique. La fidélité test-retest est de 0.54 ($p > 0.05$) pour l'échelle positive et de 0.45 ($p > 0.05$) pour l'échelle négative pour la consigne du moment présent. Cette échelle a été étudiée également avec un petit échantillon de patients traités à l'interne sur une unité psychiatrique et la population clinique avait une cote à l'échelle négative statistiquement plus élevée (M (ÉT) = 26.6 (9.2)) que la population non clinique (M (ÉT) = 18.1 (5.9)). Il y avait également des différences à l'échelle positive, mais moins importantes (population clinique, M (ÉT) = 32.5 (7.5); non clinique, moyenne 35.0 (6.4)). Nous avons inclus cette échelle dans l'étude pour comparer nos deux groupes, principalement dans le contexte où les affects négatifs peuvent contribuer au *craving*.

Le CCQ-bref a été utilisé pour évaluer le *craving* de façon plus multidimensionnelle avant notre session d'imagerie (S. T. Tiffany, 1990). Il comprend 10 items dérivés du CCQ-*now*, et une cote totale de 70. Il a été démontré que le CCQ-bref corrèle avec le CCQ-*now* ($r = 0.85$, $p < 0.01$) et avec l'utilisation récente (nombre de jours dans le dernier mois) de drogue (r

= 0.26, $p < 0.01$). La cohérence interne est élevée (alpha de Cronbach = 0.90). Le CCQ-*now* a été validé originellement dans une population qui ne recherche pas de traitement, tandis que le CCQ-bref a été validé dans une population en recherche de traitement. Les auteurs de l'étude concluent que les deux échelles peuvent être utilisées indépendamment de la motivation de devenir abstinent ou non (Sussner et al., 2006). Il a été observé également que le CCQ-bref corrèle modérément avec la cote moyenne du CSSA ($r = 0.38$; $p < 0.001$) et la fréquence des *cravings* ($r = 0.46$; $p < 0.001$) dans un échantillon de 123 sujets en recherche de traitement. De plus, pour chaque augmentation d'un point à l'échelle, il y a augmentation du risque de rechute post traitement à l'interne de 3 % (Paliwal et al., 2008). Le CCQ-bref, version française, a également été validé auprès de 131 sujets en traitement à l'interne et la cote moyenne (ÉT) des dix items était de 3.4 (1.5) (Karila, Seringe, Benyamina, & Reynaud, 2011). Dans une version brésilienne du CCQ-bref adaptée pour la consommation de crack, les cotes totales ont été divisées selon les seuils suivants : 0-11 points, *craving* minimal; 12-16, *craving* léger; 17-22, *craving* modéré; 23 et plus, *craving* intense (Araujo et al., 2011).

Tableau I. Questionnaires administrés.

	Session d'éligibilité	Session de neuroimagerie
Explication de l'étude et signature du consentement éclairé	X	
Dépistage de drogues	X	X
TLFB	X (dernier mois)	X (dernière semaine)
Questionnaire Sociodémographique et vérification de certains critères d'éligibilité	X	
SCID-IV	X	
MINI	X	
SDS cocaïne et cannabis	X	
CCQ-bref		X
PANAS		X
CSSA		X
BPRS		X
IRMf		X
VAS <i>craving</i> et VAS anxiété durant l'imagerie		X
Rythme cardiaque durant l'imagerie		X

2.2.3 Analyses des données cliniques

Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel IBM *SPSS statistics* 24.0. La comparaison entre le GC et GCM pour les données sociodémographiques et les questionnaires cliniques a été faite avec le test de Fisher pour les variables catégoriques et le test de Mann-Whitney pour les variables continues. Nous avons utilisé une méthode standard selon les protocoles les plus fréquemment utilisés en recherche pour mesurer l'induction du *craving*. En fait, la plupart des études d'induction de *craving* mesurent le *craving* avant (PRÉ) et après (POST) l'exposition aux stimuli (Sayette et al., 2000; Sinha, 2009), ce que nous avons fait pour chacun des 4 blocs dans chacune des séquences.

Dans le but d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un paradigme de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie pour comparer le *craving* induit entre nos deux groupes nous avons d'abord comparé intragroupe les vidéos neutre et cocaïne pour vérifier l'induction du *craving*. Une différence (Δ) entre le POST-VAS *craving* et le PRÉ-VAS *craving* a été calculée pour chacun des blocs. Nous avons calculé la moyenne de cette différence pour les 4 blocs de chacune des séquences (neutre et cocaïne). Nous avons ensuite comparé ce Δ VAS-*craving* moyen entre les deux séquences (neutre et cocaïne) pour chacun des deux groupes en utilisant le test de Wilcoxon. Le seuil de signification a été fixé à une valeur alpha de 0.05 (*two-sided*).

Après observation des données PRÉ-VAS *craving* et POST-VAS *craving* pour chacun des blocs et chacune des acquisitions, nous avons remarqué une augmentation des cotes PRÉ-VAS *craving* au fil du temps dans un des deux groupes. Pour s'assurer que l'utilisation du paradigme est adéquate dans chacun de nos deux groupes, nous avons décidé de mener des analyses post-hoc. Nous avons comparé plus spécifiquement les valeurs de PRÉ-VAS *craving* au fil du temps et entre les groupes. Une méthode d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées (facteurs temps et groupe) et des comparaisons multiples à différents temps (blocs 1 - 4) en utilisant le test de *Bonferroni* pour des comparaisons multiples ont été utilisées. Ce test permet une correction du seuil de signification pour le risque d'augmenter les erreurs de type 1 avec des analyses multiples. L'ANOVA à mesures répétées a été utilisée pour comparer les PRÉ-VAS *craving* au fil du temps et entre les groupes pour le vidéo cocaïne, pour le vidéo

neutre et également pour les mesures de PRÉ-VAS anxiété, pour vérifier si l'augmentation des PRÉ-VAS était aussi présente dans les mesures d'anxiété.

Afin de comparer l'induction du *craving* entre les deux groupes, nous avons initialement calculé, comme prévu dans notre paradigme, une différence (Δ) entre le POST-VAS *craving* et le PRÉ-VAS *craving*. Nous avons calculé la moyenne de cette différence pour les 4 blocs de chacune des séquences (neutre et cocaïne). Nous avons ensuite comparé ce Δ VAS-*craving* moyen entre les deux groupes pour chacune des séquences en utilisant un test de Mann-Whitney. Les mêmes analyses ont été reproduites pour les mesures d'anxiété et pour celles du rythme cardiaque obtenues durant la neuroimagerie. De façon complémentaire, nous avons comparé les sujets en termes d'ordre de présentation des vidéos neutre ou cocaïne en utilisant un test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Nous avons vérifié s'il y avait une différence significative dans les cotes de Δ VAS-*craving* moyen découlant de l'ordre de présentation.

2.2.4 Acquisition de données IRMf

L'acquisition de données IRMf a été faite au CHUM en utilisant un système Philips Achieva Intera Achieva 3 Tesla. Nous avons utilisé une séquence écho-planaire pulsée bidimensionnelle pour l'acquisition de données fonctionnelles T2* (temps de répétition [TR] = 3000 ms, temps d'écho [TE] = 30 ms, angle de bascule = 90°, taille de matrice = 80 x 80 voxels, taille de voxels = 3 mm³). Pour chacune des deux séquences (neutre, cocaïne), 290 volumes sont enregistrés, chacun des volumes comprenant 46 tranches transverses acquises de façon continue. Entre les deux séquences d'acquisition, une période de relaxation et une période d'acquisition d'images anatomiques a eu lieu, permettant une période de récupération du *craving* d'environ 10 minutes. Il s'agit d'images anatomiques à haute résolution avec séquence d'écho gradient tridimensionnelle (taille de voxel = 1 mm³, 160 tranches, épaisseur des tranches = 1mm, TR = 8.11 ms, TE = 3.71 ms, angle de bascule = 8°, taille de matrice = 240 x 240 voxels).

2.2.5 Analyse des données IRMf

Le logiciel *Brain Voyager QX 2.8* a été utilisé pour l'analyse des données IRMf. Nous avons fait des analyses globales du cerveau. Le prétraitement des données fonctionnelles comprenait

une correction pour le décalage d'acquisition entre les tranches (*slice-time correction*), une correction du mouvement et un filtre passe-haut. Les images fonctionnelles ont ensuite été alignées aux images anatomiques correspondantes, pour être finalement normalisées dans l'espace stéréotaxique *Talairach* (Talairach & Tournoux, 1988). Nous avons ensuite procédé à un lissage spatial avec un filtre isotrope 3D Gaussien de 8 mm (FWHM).

Des analyses de 1^{er} niveau intra-sujets ont ensuite été faites, suivies d'analyses à effet aléatoire de 2^e niveau. On peut donc observer la différence d'activité entre deux conditions pour chacun des sujets (contraste cocaïne > neutre), puis faire la moyenne de ces contrastes pour tous les sujets. Le modèle linéaire général et une méthode de détection de pic standard ont été utilisés pour détecter les changements cérébraux associés au *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues. Deux prédicteurs d'intérêt correspondant aux blocs vidéo pour les conditions neutre et cocaïne ont été convolués avec la fonction de réponse hémodynamique estimée par le modèle double gamma. Un prédicteur de non-intérêt a été ajouté pour les périodes dédiées à l'administration de l'échelle VAS, ce qui a permis de les retirer des analyses. Les volumes enregistrant des mouvements supérieurs à 3 mm /3° ont été censurés des analyses (Power et al., 2014). La correction pour les corrélations sériées a été faite avec un modèle autorégressif [AR2]. Par la suite, pour comparer les deux groupes GC versus GCM, des analyses de deuxième niveau ont été effectuées (Friston, 2003). Nous avons déterminé un seuil de signification statistique à l'aide de simulations de Monte Carlo (Ward, 2000). En assumant un seuil probabilité de $p = 0.005$ par voxels, nous avons performé 10 000 simulations, permettant de déterminer qu'une taille de 405 voxels contigus (*cluster*) sont nécessaires pour corriger pour les comparaisons multiples à $p < 0.05$. Nous avons fait des analyses plus spécifiques par volume d'intérêt pour extraire les valeurs betas.

2.2.6 Analyses de corrélation entre les données cliniques et la neuroimagerie

De façon complémentaire aux résultats des analyses post-hoc discutées plus haut, nous proposons une analyse différente des mesures de *craving*. Nous proposons donc d'utiliser les valeurs POST – REPOS au lieu de POST – PRÉ. Nous avons calculé la différence (Δ) entre le POST-VAS *craving* et le REPOS-VAS *craving*. Le REPOS-VAS *craving* est la mesure de

base de *craving* initiale et correspond au PRÉ-VAS du bloc 1. Nous avons calculé la moyenne de cette différence pour les 4 blocs de chacune des séquences (neutre et cocaïne). Nous avons ensuite procédé aux mêmes comparaisons entre les groupes en utilisant le test de Mann-Whitney et le même seuil de signification. De façon exploratoire, le coefficient de corrélation de *Spearman* a été utilisé pour corréler les valeurs betas obtenues au pic d'activation en neuroimagerie et le changement Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) pour chacun des participants. Le seuil de signification a été fixé à une valeur alpha de 0.05 (*two-sided*).

3 Résultats

3.1 Données sociodémographiques et cliniques

Les sujets ont été recrutés au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et via de la publicité dans la communauté et sur le web. Au total, 66 sujets ont été rencontrés pour la session d'éligibilité. Trente sujets masculins rencontraient tous les critères d'éligibilité et ont complété l'étude. Deux sujets ont dû être exclus, les données ne pouvant être utilisées car ils avaient trop bougé durant la session de neuroimagerie. Les données d'imagerie ont donc pu être analysées pour 28 sujets, 12 faisant partie du GC et 16 faisant partie du GCM. Le Tableau II résume les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des deux groupes : le GC et le GCM. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au niveau de l'âge ($U = 86.5$; $p > 0.05$), de l'âge du début de consommation de cocaïne ($U = 78.5$; $p > 0.05$), du nombre de jours de consommation de cocaïne dans les 28 derniers jours ($U = 73.0$; $p > 0.05$).

Dans les deux groupes, la majorité des participants étaient d'origine caucasienne (GC = 11 (91.7 %); GCM = 15 (93.8 %)), avaient complété une scolarité de cinquième secondaire ou plus (GC = 8 (66.7 %); GCM = 13 (81.3 %)), n'avaient pas d'emploi (GC = 8 (66.7 %); GCM = 12 (75.0 %)) et étaient célibataires (GC = 12 (100 %); GCM = 14 (87.5 %)), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au nombre de sujets qui rencontraient les critères d'abus ou de dépendance à l'alcool au SCID-IV (GC = 2 (16.7 %); GCM = 5 (31.3 %), $p > 0.05$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la cote SDS de sévérité de la dépendance à la cocaïne ($U = 92.5$; $p > 0.05$).

Pour ce qui est des questionnaires administrés au début de la session IRMf, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le BPRS ($U = 60.5$, $p = 0.10$), le CCQ-bref ($U = 77.0$, $p = 0.38$), le CSSA ($U = 83.5$, $p = 0.56$), le PANASP ($U = 61.0$, $p = 0.10$) ou le PANASN ($U = 68.0$, $p = 0.19$). Il y avait toutefois une différence significative ($U = 49.0$, $p = 0.05$) pour le délai (nombre de jours) entre la dernière

Tableau II. Données sociodémographiques et cliniques des participants.

Groupes	Cocaïne N=12 (%)	Cocaïne et Cannabis N=16 (%)	Valeur <i>P</i> (Test de Fisher sauf si spécifié autrement)
Âge (années)- M ± ÉT	45.2 ± 9.6	43.4 ± 9.5	0.66 ^a
Mdn	47.5	46.0	
Origine ethnique			
Non-Caucasien	1 (8.3%)	1 (6.2%)	1.00
Caucasien	11 (91.7%)	15 (93.8%)	
Secondaire V complété			
Non	4 (33.3%)	3 (18.8%)	0.42
Oui	8 (66.7%)	13 (81.3%)	
Emploi			
A un emploi	4 (33.3%)	4 (25.0%)	0.69
Sans emploi	8 (66.7%)	12 (75.0%)	
Statut marital			
Marié/Conjoint de fait	0	2 (12.5%)	0.49
Célibataire	12 (100.0%)	14 (87.5%)	
Début d'utilisation de cocaïne (années)- M ± ÉT	21.9 ± 5.5	20.2 ± 4.6	0.42 ^a
Mdn	21.0	20.5	
Abus de cannabis	N/A	3 (18.8%)	N/A
Dépendance au cannabis	N/A	13 (81.3%)	N/A
Abus/Dépendance à l'alcool	2 (16.7%)	5 (31.3%)	0.66
SDS cocaïne- M ± ÉT	8.2 ± 3.1	7.9 ± 3.3	0.87 ^a

Mdn	8.0	8.0	
SDS cannabis-M ± ÉT	N/A	4.9 ± 4.1	
Utilisation de cocaïne dans les derniers 28 jours (jours)- M ± ÉT	15.8 ± 11.3 ^b	11.6 ± 8.2	0.30 ^a
Mdn	20.0	8.5	
Temps entre dernière utilisation de cannabis et IRMf			
≤ 12 heures	N/A	10 (62.5%)	N/A
13-24 heures		4 (25.0%)	
>24 heures		2 (12.5%)	
Temps (jours) entre dernière utilisation de cocaïne et IRMf-moyenne±ÉT	5.6 ± 4.2	8.3 ± 6.3	0.05
Mdn ± RIQ	4.0 ± 2	7.5 ± 4	
BPRS-moyenne± ÉT	25.5 ± 2.9	30.0 ± 7.6	0.10 ^a
Mdn	25.5	27.0	
CCQ-moyenne± ÉT	32.4 ± 9.3	37.3 ± 17.2	0.38 ^a
Mdn	32.0	35.5	
CSSA-moyenne± ÉT	24.6 ± 12.1	30.1 ± 19.8	0.56 ^a
Mdn	21.0	27.5	
PANAS/P-moyenne± ÉT	35.9 ± 5.4	33.1 ± 6.7	0.10 ^a
Mdn	36.5	33.5	
PANAS/N-moyenne± ÉT	20.1 ± 7.6	16.1 ± 5.0	0.19 ^a
Mdn	20.0	14.0	

Abréviations: N/A, non-applicable; M, moyenne; Mdn, médiane; ± précède l'écart-type (ÉT); SDS, severity of dependence scale; ^a Test de Mann-Whitney-Wilcoxon; ^b N=11; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CCQ-brief, Cocaine *Craving* Questionnaire Brief version; CSSA, Cocaine Selective Severity Assessment; PANAS, Positive and Negative Affect Schedule.

consommation de cocaïne et le jour de l'IRMf entre le GC et le GCM. Chez les sujets du GCM, la majorité remplissait les critères de dépendance au cannabis à l'échelle SCID-IV (n = 13 (81.3%)), l'âge moyen (années) de début de consommation de cannabis était 17.1 (5.5), la cote moyenne (ÉT) au SDS pour le cannabis était de 4.9 (4.1) et le délai entre la dernière consommation de cannabis et l'IRMf était de 24 heures ou moins pour 87.5 % des sujets (n = 14). L'étendue des résultats pour l'heure de la dernière consommation de cannabis avant l'IRMf se situait entre 1 heure et 90.5 heures.

3.2 Données cliniques durant la session d'imagerie

3.2.1 Induction du *craving* avec notre paradigme

Pour mesurer notre issue primaire, nous avons comparé l'induction du *craving* dans le GC et le GCM. La Figure 2 illustre pour chacun des groupes et chacun des vidéos le Δ VAS-*craving* moyen (moyenne (POST-VAS – PRÉ-VAS)) pour la séquence vidéo neutre et pour la séquence vidéo cocaïne. L'induction du *craving*, en comparant le vidéo neutre et le vidéo

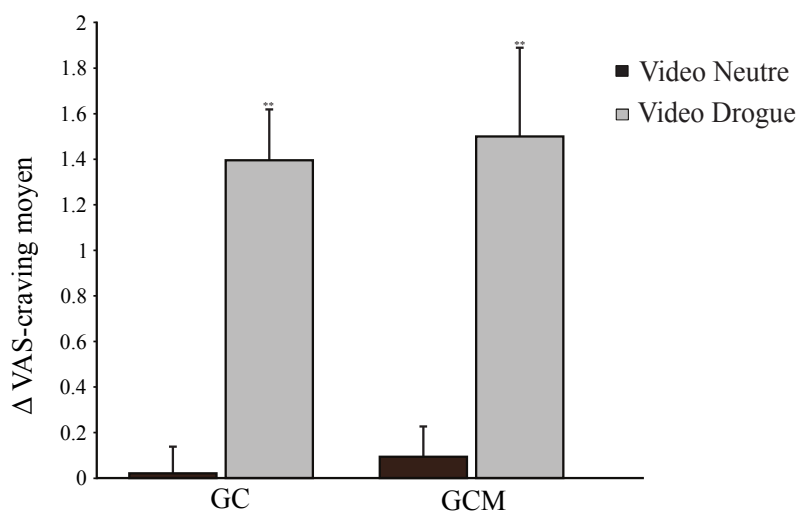


Figure 2. *Craving* pour les vidéos neutre et drogue dans chacun des groupes. Δ VAS *craving* moyen (moyenne (POST-VAS – PRÉ-VAS)) pour le GC et le GCM. Les vidéos présentant des stimuli neutre et cocaïne sont comparés. ** $P \leq 0.01$, comparaison des vidéos neutre et cocaïne pour chacun des groupes. GC : groupe cocaïne. GCM : groupe cocaïne et marijuana. VAS : *Visual Analog Scale*. Barres d'erreur : 1 écart standard à la moyenne (SEM).

drogue, était statistiquement significative pour chacun des deux groupes (Test de Wilcoxon, (GC : $Z = -2.91$, $p = 0.004$; GCM : $Z = -2.77$, $p = 0.006$); le vidéo cocaïne permettant d'induire le *craving* de façon significative dans chacun des groupes, comparativement au vidéo neutre.

La Figure 3 ici-bas détaille les cotes de PRÉ-VAS *craving* et POST-VAS *craving* au fil du temps (blocs 1 à 4) pour chacun des groupes et chacun des vidéos afin d'en observer l'évolution. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative à chacun des points dans le temps entre les deux groupes pour le vidéo neutre ou le vidéo cocaïne. Le *craving* était légèrement plus élevé dans le GCM pour les deux vidéos, mais cela n'atteignait pas un seuil significatif.

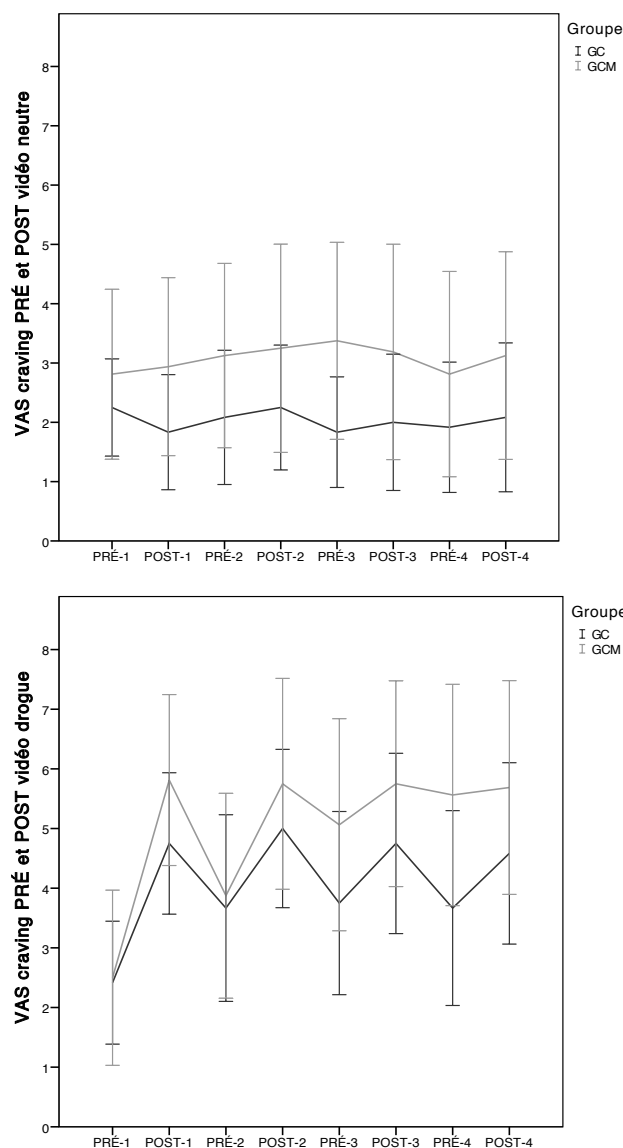


Figure 3. Évolution du *craving* PRÉ et POST présentation des blocs au fil du temps. Comparaison entre les groupes à chacun des points dans le temps pour le vidéo neutre (PRÉ-1 : $U = 89.5$, $Z = -0.31$, $p = 0,76$; POST-1 : $U = 78.0$, $Z = -0.85$, $p = 0,39$; PRÉ-2 : $U = 79.0$, $Z = -0.81$, $p = 0,42$; POST-2 : $U = 86.5$, $Z = -0.45$, $p = 0,65$; PRÉ-3 : $U = 73.5$, $Z = -1.06$, $p = 0,29$; POST-3 : $U = 85.5$, $Z = -0.50$, $p = 0,62$; PRÉ-4 : $U = 92.0$, $Z = -0.19$, $p = 0,85$; POST-4 : $U = 87.0$, $Z = -0.43$, $p = 0,68$). Mêmes comparaisons pour le vidéo cocaïne (PRÉ-1 : $U = 88.5$, $Z = -0.36$, $p = 0,72$; POST-1 : $U = 70.0$, $Z = -1.22$, $p = 0,22$; PRÉ-2 : $U = 93.0$, $Z = -0.14$, $p = 0,89$; POST-2 : $U = 72.5$, $Z = -1.10$, $p = 0,27$; PRÉ-3 : $U = 73.5$, $Z = -1.05$, $p = 0,29$; POST-3 : $U = 71.0$, $Z = -1.17$, $p = 0,24$; PRÉ-4 : $U = 64.0$, $Z = -1.50$, $p = 0,13$; POST-4 : $U = 69.0$, $Z = -1.27$, $p = 0,21$). PRÉ-VAS : *Visual Analog Scale* pour le *craving* de base avant chaque bloc vidéo (1 - 4). POST-VAS : *Visual Analog Scale* pour le *craving* après chaque bloc vidéo (1 - 4). GC : groupe cocaïne (ligne noire); GCM : groupe cocaïne et marijuana (ligne grise).

Analyses post-hoc

Nous avons complété avec des analyses post-hoc dans le contexte où nous observions une augmentation des cotes PRÉ-VAS *craving* au fil du temps lors du vidéo drogue, particulièrement pour le GCM (Figure 3). Une méthode ANOVA à mesures répétées a été utilisée pour examiner l'interaction temps x groupe (Figure 4). Il y avait un effet statistiquement significatif du temps ($F_{3, 78} = 16.4, p < 0.001$) et une interaction temps x groupe ($F_{3, 78} = 3.3, p = 0.023$), mais l'effet du groupe n'était pas statistiquement significatif ($F_{1,26} = 0.75, p = 0.394$). Nous avons effectué des comparaisons à différents temps en utilisant le test de *Bonferroni* pour ajustement des comparaisons multiples. Nous avons observé des différences significatives dans les cotes de *craving* lorsque le PRÉ-VAS-1 était comparé aux PRÉ-VAS-2, 3, 4 ($p \leq 0.001$). Dans le GCM, le PRÉ-VAS-1 était significativement plus faible que le PRÉ-VAS-2 ($p = 0.040$), que le PRÉ-VAS-3 ($p = 0.006$) et que le PRÉ-VAS-4 ($p < 0.001$). De plus, le PRÉ-VAS-2 était significativement plus faible que le PRÉ-VAS-4 ($p = 0.037$). Étant donné la différence significative entre les deux groupes, rapportée dans les données cliniques de base au niveau du délai depuis la dernière prise de cocaïne avant l'IRMf, nous avons ajouté cette donnée comme covariable dans le modèle. L'effet du temps ($p < 0.001$) et l'interaction temps x groupe ($p = 0.02$) sont demeurés significatifs, avec une interaction temps x délai depuis dernière prise de cocaïne non significative ($F_{3,72} = 1.17, p = 0.328$). Au niveau du GC, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents PRÉ-VAS *craving* sauf pour le PRÉ-VAS-1 et PRÉ-VAS-3 ($p = 0.028$).

L'interaction décrite ci-haut pour les paramètres de *craving* n'était pas retrouvée dans le cas du vidéo neutre et était spécifique au vidéo drogue. En utilisant une méthode ANOVA à mesures répétées pour observer l'interaction temps x groupe pour les mesures du PRÉ-VAS *craving* pour le vidéo neutre, l'effet du temps ($F_{1,87, 48.43} = 0.58, p = 0.55$), de l'interaction ($F_{1,87,48.43} = 1.87, p = 0.17$) ou du groupe ($F_{1,26} = 1.21, p = 0.28$) n'étaient pas statistiquement significatifs.

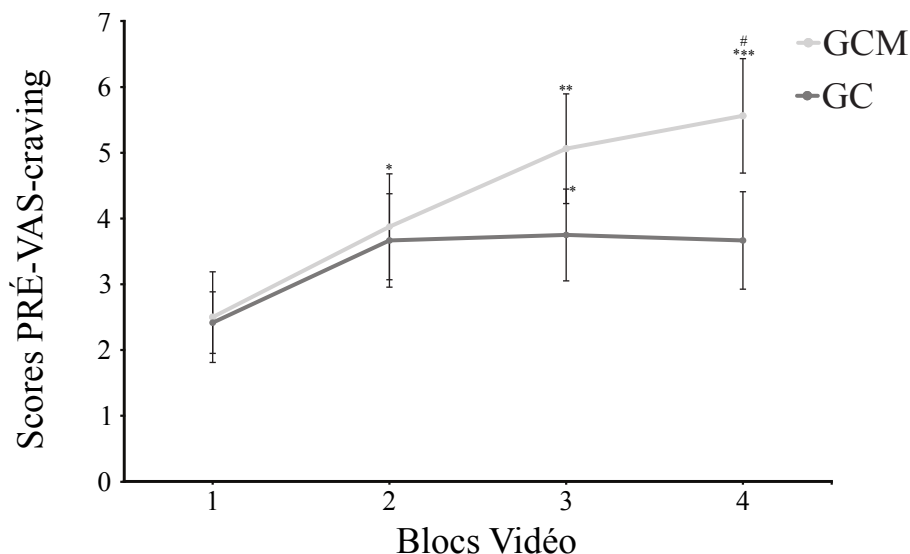


Figure 4. Évolution du *craving* avant (PRÉ) la présentation des blocs vidéo drogue. PRÉ-VAS *craving* pour le GC et GCM avant chaque bloc de présentation de stimuli. Moyenne \pm Erreur standard à la moyenne; *** $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$ et * $p \leq 0.05$ comparativement au PRÉ-VAS-1; # $P \leq 0.05$, comparaisons entre PRÉ-VAS-2 et 4. ANOVA à mesures répétées, suivie de comparaisons multiples corrigées avec le test de Bonferroni. GC : groupe cocaïne. GCM : groupe cocaïne et marijuana. VAS : *Visual analog scale*. PRÉ-VAS *craving* : Cotes de *craving* avant chacun des blocs vidéos 1 à 4.

Au niveau des valeurs de PRÉ-VAS anxiété, nous avons utilisé également une méthode ANOVA à mesures répétées pour examiner l'interaction temps x groupe. Il y avait un effet statistiquement significatif du temps ($F_{1,64,42,68} = 6.37$, $p = 0.006$) mais non de l'interaction temps x groupe ($F_{1,64,42,68} = 1.50$, $p = 0.24$) ni de l'effet du groupe ($F_{1,26} = 0.043$, $p = 0.84$). L'effet du temps était significatif seulement entre le PRÉ-VAS-1 et 2 ($p = 0.03$).

3.2.2 Comparaison du *craving* entre les groupes

Pour mesurer notre issue clinique secondaire, nous avons comparé le *craving* entre les groupes en utilisant le Δ VAS-*craving* moyen (POST – PRÉ) pour chacune des acquisitions. Pour le GC, le Δ VAS-*craving* moyen (ÉT) était de 0.02 (0.41) pour le vidéo neutre et de 1.40 (0.77) pour le vidéo cocaïne. Pour le GCM, le Δ VAS-*craving* moyen (ÉT) était de 0.09 (0.53) pour le vidéo neutre et de 1.50 (1.56) pour le vidéo cocaïne. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le Δ VAS-*craving* moyen en comparant les groupes pour le

vidéo neutre ($U = 77.5$, $Z = -0.89$, $p = 0.37$), ou le vidéo cocaïne ($U = 80.5$, $Z = -0.72$, $p = 0.47$) (voir Figure 2).

Nous avons analysé les mesures d'anxiété de la même façon (Figure 5). Pour le GC, le Δ VAS-anxiété moyen (ÉT) était de 0.08 (0.48) pour le vidéo neutre et de 0.75 (0.51) pour le vidéo cocaïne. Pour le GCM, le Δ VAS-anxiété moyen était de 0.14 (0.60) pour le vidéo neutre et de 1.36 (1.38) pour le vidéo cocaïne. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le Δ VAS-anxiété moyen entre les groupes pour le vidéo neutre ($U = 84.5$, $Z = -0.54$, $p = 0.59$) ou le vidéo cocaïne ($U = 82.0$, $Z = -0.66$, $p = 0.51$).

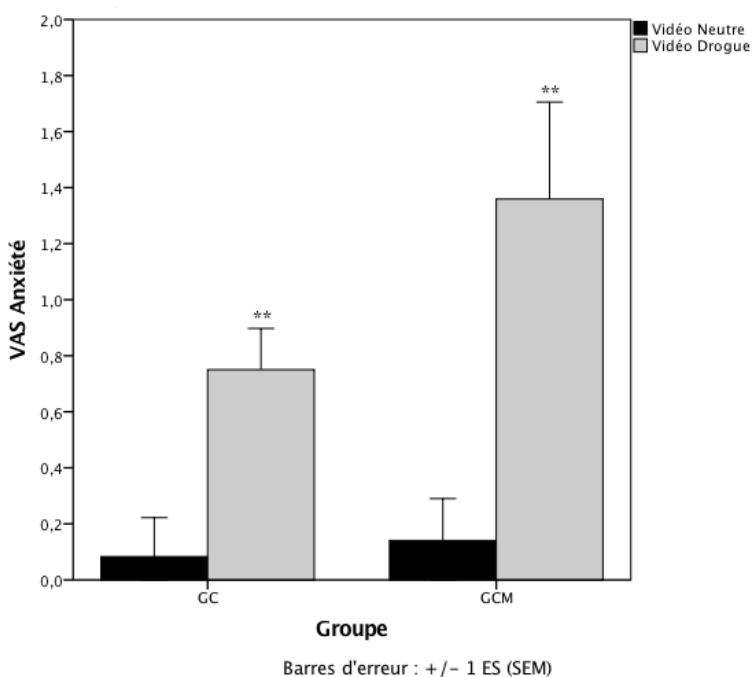


Figure 5. Anxiété pour les vidéo neutre et drogue dans chacun des groupes. Le Δ VAS-anxiété moyen est présenté : Moyenne (POST-VAS – PRÉ-VAS) pour le GC et le GCM. Les vidéos présentant des stimuli neutre et cocaïne sont comparés. ** $P \leq 0.01$, comparaison des vidéos neutre et cocaïne pour chacun des groupes. Différence statistiquement significative sur le plan des Δ VAS-anxiété moyen lorsque le vidéo cocaïne était comparé au vidéo neutre (GC : $Z = -2.52$, $p = 0.012$; GCM : $Z = -2.72$, $p = 0.007$). GC : groupe cocaïne. GCM : groupe cocaïne et marijuana. VAS : *Visual Analog Scale*.

Nous avons comparé les fluctuations du rythme cardiaque (RC) de la même façon. Pour le GC, le Δ RC moyen était de -0.02 (2.03) pour le vidéo neutre et de 0.54 (1.86) pour le vidéo cocaïne. Pour le GCM, le Δ RC moyen était de 1.17 (2.81) pour le vidéo neutre et de 0.33 (2.05) pour le vidéo cocaïne. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les comparaisons intragroupes entre les vidéos drogue et neutre (GC : $Z = -0.67$, $p = 0.50$; GCM : $Z = -0.63$, $p = 0.53$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les comparaisons intergroupes (vidéo neutre : $U = 66.5$, $Z = -1.37$, $p = 0.17$; vidéo cocaïne : $U = 92.0$, $Z = -0.19$, $p = 0.85$).

Nous avons porté attention à l'effet de l'ordre de présentation des vidéos sur les niveaux de *craving* rapportés. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sujets qui ont débuté par le vidéo neutre et ceux qui ont débuté par le vidéo cocaïne (Δ VAS-*craving* moyen, vidéo neutre en premier : $Z = -1.50$, $p = 0.13$; Δ VAS-*craving* moyen, vidéo cocaïne en premier : $Z = -1.15$, $p = 0.25$).

3.3 Données de neuroimagerie

Lorsque les deux groupes ont été analysés conjointement (Tableau III), pour le contraste [Cocaïne > Neutre], nous avons observé des activations cérébrales significatives au niveau du gyrus fusiforme droit (Figure 6). Pour le contraste [Neutre > Cocaïne], il n'y avait pas d'activations significatives.

Pour ce qui est de la comparaison entre les GC et GCM (Tableau IV), nous avons retrouvé une différence significative dans les activations cérébrales pour le contraste [Cocaïne > Neutre] au lobule pariétal supérieur et inférieur gauche. Cette activation provenait d'une hyperactivation du GC ($t(11) = 4.22$, $p = 0.001$) et non d'une déactivation du GCM ($p > 0.100$) (Figure 7). Pour le contraste [Neutre > Cocaïne], il n'y avait pas de différences d'activations significatives. Lorsque le GCM était comparé au GC, il n'y avait pas de différences d'activations significatives pour les contrastes [Cocaïne > Neutre] ou [Neutre > Cocaïne].

Tableau III.Activations cérébrales significatives pour les deux groupes combinés.
 AB : aire de Brodmann; * $p < 0.001$.

Région cérébrale	AB	Coordonnées Talairach			Voxels (mm ³)	t* Max
		x	y	z		
[Cocaïne > Neutre]						
Gyrus fusiforme droit	37	42	-55	-11	395	4.43
[Neutre > Cocaïne]						
--						

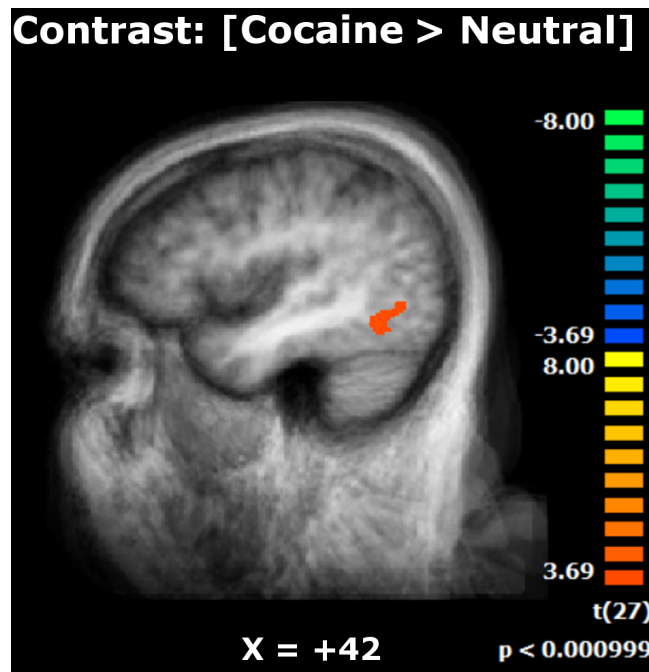


Figure 6. Activations cérébrales significatives pour les deux groupes combinés, contraste [Cocaïne > Neutre].
 La figure démontre une activation significative du gyrus fusiforme droit pour le contraste [Cocaïne > Neutre] lorsque les deux groupes (GC et GCM) sont analysés conjointement; $p < 0.001$.

Tableau IV. Différences dans les activations cérébrales entre les groupes.
 AB: Aire de Brodmann; * p<0.001

Région cérébrale	AB	Coordonnées Talairach			Voxels (mm ³)	t* Max
		x	y	z		
<i>Cocaïne > Cocaïne + Cannabis</i>						
[Cocaïne > Neutre]						
Lobule pariétal inférieur et supérieur gauche	40 / 7	-33	-46	52	431	5.18
[Neutre > Cocaïne]						
--						
<i>Cocaïne + Cannabis > Cocaïne</i>						
[Cocaïne > Neutre]						
--						
[Neutre > Cocaïne]						
--						

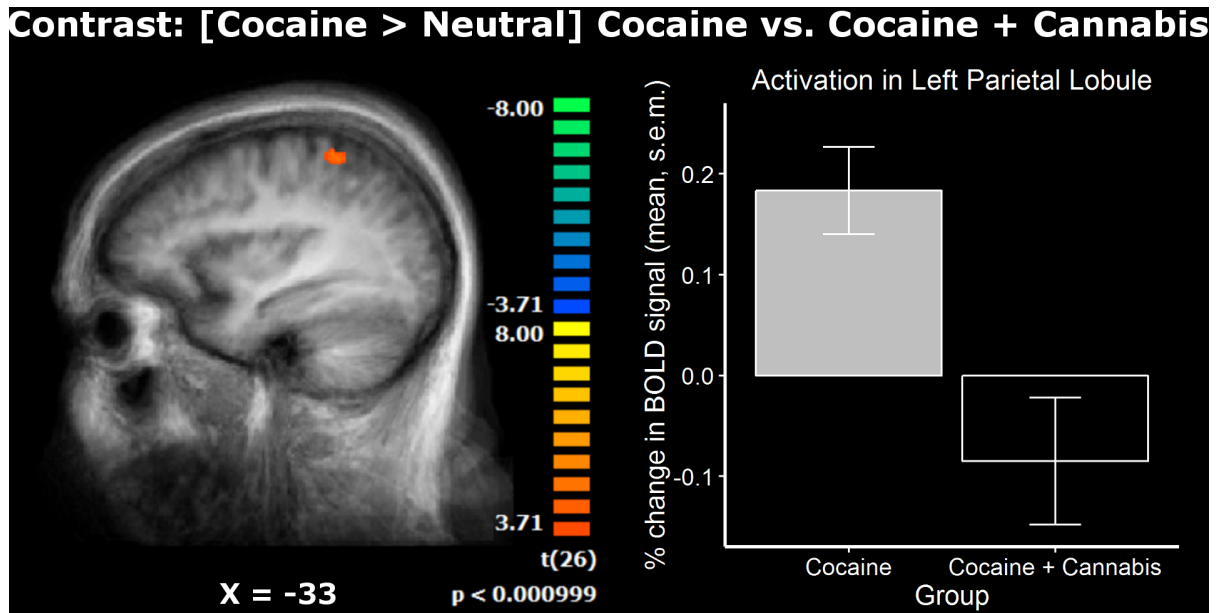


Figure 7. Différences dans les activations cérébrales entre les groupes, contraste [Cocaïne > Neutre].

La figure démontre une différence significative entre le groupe cocaïne (GC) et le groupe cocaïne et marijuana (GCM) (Valeur T au pic d'activation du groupe de voxels est significativement différente entre les groupes; $p < 0.001$; seuil du regroupement de voxels: 405mm^3). Le graphique présente des moyennes et erreur standard sur la moyenne et test t pour comparaisons.

3.4 Résultats de corrélation entre données cliniques et neuroimagerie

Dans le contexte de l'augmentation observée des cotes de PRÉ-VAS *craving* entre les blocs 1 et 4 principalement lors du vidéo cocaïne dans le GCM, nous avons décidé d'utiliser plutôt la mesure Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) pour corrélérer avec les résultats d'imagerie. Puisque les cotes PRÉ-VAS *craving* augmentaient dans le GCM au fil du temps pour le vidéo cocaïne, le calcul de la variation du *craving* à partir du niveau de base a été privilégié. Nous avons donc plutôt fait la moyenne des différences entre la cote de *craving* POST-VAS pour chacun des blocs et celle initiale au REPOS. Nous avons utilisé la cote au REPOS plutôt que la cote PRÉ-VAS *craving* immédiate. Au niveau du vidéo neutre ($U = 64.5$, $Z = -1.48$, $p = 0.14$) ou du vidéo cocaïne ($U = 76$, $Z = -0.93$, $p = 0.35$), il n'y avait pas de différence

statistiquement significative entre les groupes pour le Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) (Figure 8).

Nous avons fait des mesures de corrélation entre les valeurs betas au pic d'activation du lobule pariétal supérieur gauche et le Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) pour le vidéo cocaïne. Ces corrélations n'étaient pas statistiquement significatives (GC : $r_s = -0.47$, $p = 0.13$; GCM : $r_s = 0.18$, $p = 0.50$). Ces mesures de corrélations n'étaient pas significatives pour le vidéo neutre (GC : $r_s = -0.28$, $p = 0.39$, GCM : $r_s = -0.12$, $p = 0.66$).

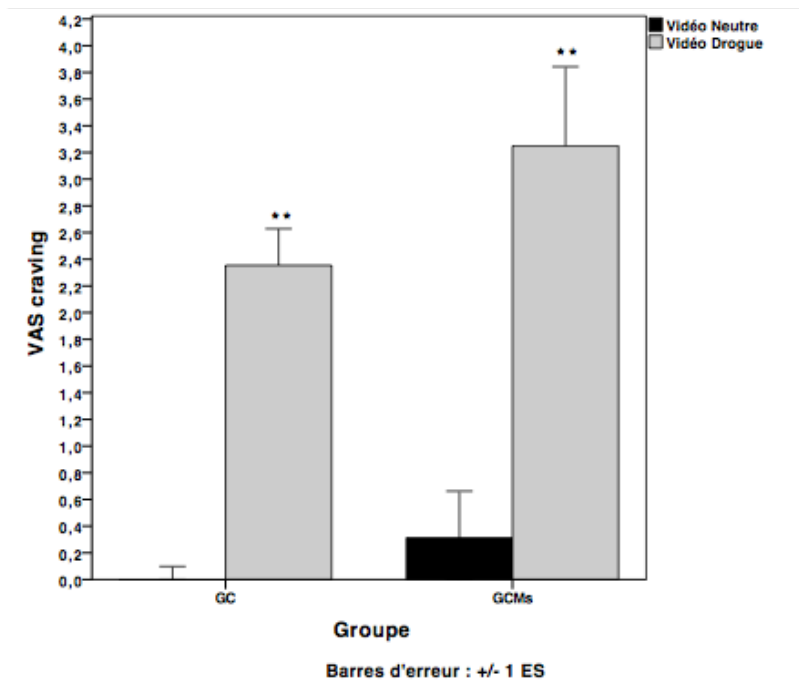


Figure 8. *Craving* (POST – REPOS) pour les vidéos neutre et drogue dans chacun des groupes.

Le Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) est présenté. GC : vidéo neutre, $M = -0.21$ (1.06); vidéo drogue, $M = 2.35$ (0.95). GCM : vidéo neutre, $M = 0.31$ (1.40); vidéo drogue, $M = 3.25$ (2.37). Induction du *craving* significative ** $P \leq 0.01$ (compare le vidéo drogue au vidéo neutre intragroupe). GC : $Z = -2.98$, $p = 0.003$; GCM : $Z = -3.27$, $p = 0.001$. GC : groupe cocaïne; GCM : groupe cocaïne et marijuana.

4 Discussion

4.1 Interprétation des données cliniques

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un paradigme d'induction du *craving* dans un contexte de neuroimagerie pour comparer deux groupes de consommateurs actifs, un groupe de sujets dépendants à la cocaïne (GC) et un groupe de sujets dépendants à la cocaïne et qui abusent ou sont dépendants au cannabis également (GCM). Notre hypothèse initiale était qu'il serait faisable d'utiliser un paradigme standard pour induire et mesurer le *craving* auprès de chacun des deux groupes. Celle-ci n'a été confirmée que partiellement pour les deux groupes. L'utilisation de mesures standards (POST – PRÉ) de *craving* s'est avérée incomplète pour pleinement mesurer les variations de *craving* de façon adéquate dans le GCM. Nous avons ensuite comparé le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues en termes de mesures neurobiologiques et comportementales entre deux groupes, un groupe de sujets dépendants à la cocaïne (GC) et un groupe de sujets dépendants à la cocaïne et qui abusent ou sont dépendants au cannabis également (GCM). Les deux groupes sont des utilisateurs actifs de cocaïne qui résident dans leur environnement habituel et ne sont pas en recherche de traitement. Notre hypothèse était que les sujets du GCM présenteraient moins de *craving* subjectif et moins d'activation cérébrale dans les régions impliquées dans le *craving* induit par des stimuli que le GC. Les résultats présentés ci-haut ne permettent pas de confirmer cette hypothèse pour les valeurs cliniques. Les données de neuroimagerie démontrent une activation significative du lobule pariétal supérieur et inférieur gauche dans le GC comparativement au GCM pour le contraste [Cocaïne > Neutre], ce qui ne confirme pas notre hypothèse initiale et n'était pas le résultat attendu. Pour terminer, de façon exploratoire, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les données de *craving* subjectives et objectives (neuroimagerie).

Nous allons d'abord caractériser l'échantillon étudié. La dépendance à la cocaïne était confirmée par le SCID-IV pour tous les sujets et, de plus, les participants des deux groupes présentaient une cote au-delà du seuil de 4 qui différencie le mieux les sujets dépendant des non dépendants à la cocaïne à l'échelle SDS selon la littérature (Gonzalez-Saiz et al., 2009).

Lors de la session de neuroimagerie, la cote moyenne pour chacun des deux groupes au CCQ-bref se situait dans la catégorie de *craving* intense, selon les paramètres utilisés dans l'étude brésilienne citée plus haut (Araujo et al., 2011) et celui du CSSA était au-dessus du seuil associé à un risque d'abandon de traitement plus élevé (Mulvaney et al., 1999). Le délai moyen (ÉT) entre l'IRMf et la dernière consommation de cocaïne chez nos sujets (GC = 5.6 (4.2) jours avant l'IRMf; GCM = 8.3 (6.3) jours avant l'IRMf) correspond à la période de diminution progressive des cotes de CSSA, généralement durant les deux premières semaines suivant l'arrêt (Satel et al., 1991; Weddington et al., 1990). Cet échantillon diffère donc de plusieurs études antérieures sur le sujet décrites plus haut (Duncan et al., 2007; T. R. Kosten et al., 2006; Potenza et al., 2012; Wexler et al., 2001) par le fait que les sujets sont des consommateurs actifs, en abstinence récente, non en quête de traitement, dans leur environnement habituel, qui présentent un niveau de *craving* et de symptômes de sevrage de base important et probablement un pronostic de maintien d'abstinence réservé.

Les sujets dépendants à la cocaïne que nous avons recrutés ne présentaient pas de psychopathologie importante de la sphère psychotique. La cote moyenne au BPRS pour chacun des groupes se situait sous le seuil habituellement utilisé de maladie psychotique aiguë et dans la catégorie de sévérité limite des symptômes, entre le seuil de normalité et le seuil de maladie légère (Leucht et al., 2005). Aussi, la moyenne des deux groupes au PANAS-échelle négative, se retrouve plus près de la moyenne de la population non clinique que des données issues de la population psychiatrique (Watson et al., 1988).

4.1.1 Faisabilité et déficit en décroissance du *craving*

Le paradigme utilisé a permis d'induire le *craving* de façon significative et attendue pour le GC et le GCM (GC : $Z = -2.91$, $p = 0.004$; GCM : $Z = -2.77$, $p = 0.006$). Par contre, la mesure standard du *craving* en utilisant le Δ VAS-*craving* moyen (POST – PRÉ) ne caractérisait pas de façon optimale les données du GCM. Nous avons relevé une augmentation des cotes PRÉ-VAS *craving* au fil du temps pour le GCM lors du vidéo cocaïne, ce que nous avons analysé avec des analyses post-hoc. Ce déficit en décroissance des cotes de *craving* entre les blocs était spécifique au GCM, au vidéo cocaïne et à la mesure de *craving*. Il y avait en fait dans le GC, une modulation beaucoup plus fluide et attendue du *craving*. Les cotes de *craving* POST-

VAS variaient peu d'un bloc à l'autre, ce qui fait qu'un sujet pouvait par exemple présenter un POST-VAS *craving* à une valeur de 10 et présenter une valeur (POST – PRÉ) très faible. Cette situation ne représenterait pas adéquatement l'extrême intensité du *craving* à ce moment et ne serait pas une mesure à privilégier pour corrélérer avec les données de neuroimagerie. Étant donné cette augmentation des cotes PRÉ-VAS *craving*, l'utilisation du paradigme standard et du Δ VAS-*craving* moyen (POST – PRÉ) devenait peu représentative des données rapportées par les participants et une adaptation des mesures standard de *craving* est nécessaire pour mesurer le *craving* de façon adéquate dans le GCM.

Plusieurs explications sont possibles pour ce déficit en décroissance du *craving* dans le GCM. D'abord, le cannabis pourrait avoir un effet sur les mécanismes régulateurs ou inhibiteurs du *craving* et prévenir un retour fluide du *craving* vers des niveaux de base post-induction. Cela pourrait être associé à certains effets neurobiologiques qui seront décrits plus loin. Il est possible également que cet effet découle plutôt d'une co-utilisation active de substances de façon générale et peut-être d'une forme de sensibilisation du *craving* de ce fait (Fox et al., 2013). Un autre facteur à considérer dans l'interprétation de ces données est la différence entre les groupes au niveau du délai depuis la dernière prise de cocaïne avant l'IRMf, le GCM ayant un délai significativement plus long. Étant donné que la durée d'abstinence pour plusieurs substances peut influencer le *craving*, nous avons introduit cette valeur comme covariable dans les mesures d'ANOVA et cela ne modifiait pas la signification des résultats. Le fait d'isoler le délai depuis la dernière consommation de cocaïne dans le modèle ne modifiait donc pas de façon significative la relation qui existe entre le temps et les cotes PRÉ-VAS *craving*. Il est toutefois possible que d'autres variables qui n'auraient pas été contrôlées dans cette étude puissent modifier cette relation de façon significative, par exemple la quantité de cannabis consommée depuis la dernière consommation de cocaïne.

Le déficit en décroissance du *craving* une fois induit dans le GCM soulève également des questions méthodologiques sur les mesures de *craving* dans une population qui consomme activement et consomme plusieurs substances. Les paradigmes standards d'induction et de mesure du *craving* utilisent une mesure avant et après l'exposition aux stimuli, calculant le *craving* en faisant la moyenne des mesures (POST – PRÉ) stimuli. Cette façon de mesurer le *craving* pourrait ne pas être optimale pour un modèle en blocs répétés dans une population qui

consomme activement et qui consomme plusieurs substances; l'induction du *craving* pouvant possiblement alors être plus soutenue dans le temps. Il serait intéressant d'inclure l'effet du temps sur les valeurs de *craving* pré-exposition aux stimuli et des mesures de décroissance du *craving* lors de futures études pour mieux objectiver cet effet et mieux interpréter les valeurs de *craving* total rapportées.

Il est possible également, que dans le contexte d'études en neuroimagerie chez des consommateurs actifs et de substances combinées, les paradigmes habituels de mesure et d'induction du *craving* doivent être réajustés. Il est actuellement courant d'alterner dans une même session plusieurs blocs de stimuli (Maas et al., 1998), mais la durée optimale de ces blocs permettant d'assurer une bonne qualité des images sans trop de mouvement des sujets, tout en assurant suffisamment de temps pour une décroissance du *craving* entre chacun des blocs, demeure difficile à préciser. Dans une étude de Sinha et al. (Sinha et al., 2003), des sujets dépendants à la cocaïne en traitement à l'interne ont été exposés à des scénarios de situation stressante, situation neutre et situation représentant des stimuli reliés aux drogues, chacun d'une durée de 5 minutes. Les cotes de *craving* subjectif (changements moyens à partir du niveau de base) ont été demandées jusqu'à 60 minutes après l'exposition aux stimuli. Les mesures de *craving* devenaient comparables entre les conditions après 30 minutes, démontrant une augmentation rapide du *craving* suivi d'une phase de décroissance plus lente. D'un autre côté, certains auteurs suggèrent que la réponse cérébrale qui précède le *craving* subjectif pourrait mieux prédire le risque de rechute et de ce fait, se concentrent davantage sur l'analyse des premières secondes suivant la présentation vidéo des stimuli reliés aux drogues (T. R. Kosten et al., 2006; Wexler et al., 2001). Tel que souligné par d'autres auteurs (Moeller, Konova, & Goldstein, 2015), il est important de favoriser une intégration mieux adaptée des mesures de *craving* dans un contexte de neuroimagerie.

4.1.2 *Craving* subjectif : comparaison entre les groupes

Dans cette étude pilote, il y a absence de différence significative entre les deux groupes pour les cotes Δ VAS-*craving* moyen lors des vidéos cocaïne ou neutre. Cela demeure le cas, même si l'analyse Δ VAS-*craving* moyen (POST – REPOS) est utilisée. Nous constatons même une

tendance vers une cote de *craving* plus élevée dans le GCM tout au long des deux vidéos, mais sans atteindre un seuil de signification à aucun point.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette absence de différence significative entre les groupes. Les sujets du GCM pourraient avoir un profil différent de réactivité aux stimuli reliés aux drogues, ce qui ne nous permettrait pas d'observer les effets bénéfiques du cannabis rapportés dans certaines études antérieures. Tel que mentionné plus haut, les utilisateurs de cannabis conjointement à une autre substance présentent un dysfonctionnement plus grand, une consommation plus importante de cocaïne et d'alcool et davantage de problèmes médicaux, psychiques et légaux (Lindsay et al., 2009). Le fait que notre étude ne soit pas randomisée pourrait avoir introduit d'autres facteurs confondants qui n'auraient pas été contrôlés dans les analyses et qui pourraient modifier cette réactivité aux stimuli. Il n'y avait toutefois pas de différence significative entre les groupes lors de l'administration d'échelles ciblant le degré de dépendance, les symptômes de sevrage et le *craving* de base. La fréquence de consommation de cocaïne était aussi similaire entre les groupes. Il y avait toutefois une différence significative entre les deux groupes pour le délai entre la dernière consommation de cocaïne et l'IRMf. Comme ce délai était plus long dans le GCM, il y a peu de chance que cela nous ait empêchés de percevoir un effet bénéfique du cannabis sur le *craving* à la cocaïne. En fait, les mesures subjectives de *craving* de base et induit par des stimuli ont plutôt tendance à suivre une trajectoire linéaire de diminution avec le temps (Parvaz et al., 2016).

Les effets bénéfiques rapportés dans les études antérieures pourraient aussi provenir d'un autre mécanisme que d'un effet direct du cannabis sur le *craving* subjectif (Goncalves & Nappo, 2015). Par exemple, une étude conclut à une modification possible des processus cognitifs dans l'analyse des stimuli affectifs chez les consommateurs chroniques de cannabis. Cette étude comparait les patrons d'activations cérébrales en IRMf entre deux groupes de sujets dépendants à la cocaïne, l'un ayant abusé de cannabis (n = 8) dernièrement et l'autre non (n = 18), lorsqu'exposés à des scénarios reliés au stress et des scénarios neutres. Les utilisateurs de cannabis présentaient une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur et du cortex frontal moyen droit, mais le *craving* à la cocaïne et les niveaux d'anxiété n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes. Il s'agit toutefois d'une étude avec des sujets

traités à l'interne et abstinents depuis au moins 15 jours avant l'IRMf (Li, Milivojevic, et al., 2005). Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative dans les mesures d'anxiété qui aurait pu mieux expliquer un effet bénéfique du cannabis sur certains aspects de la dépendance à la cocaïne (Δ VAS-anxiété moyen entre les groupes : vidéo neutre, $p = 0.59$; vidéo cocaïne, $p = 0.51$).

De plus, nous avons utilisé une échelle de mesure du *craving* à un seul item puisque cet outil correspondait mieux aux besoins de l'étude qui comportait des blocs répétés et une cotation verbale de l'échelle durant l'IRMf. Toutefois, un questionnaire à plusieurs items aurait pu mieux préciser le *craving*, favoriser davantage la différenciation des mesures de *craving* et d'anxiété et augmenter la puissance (Sayette et al., 2000). L'utilisation d'un paradigme standard de mesure du *craving*, moyenne des (POST – PRÉ), dans une population qui consomme activement et qui n'est pas en quête de traitement pourrait être sous-optimale pour détecter de petites différences intergroupes, surtout lorsqu'une échelle de mesure à un seul item est utilisée.

Pour les données physiologiques de fluctuations du rythme cardiaque au cours de la session d'imagerie accompagnant les mesures de *craving* dans le paradigme utilisé, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les vidéos, ni entre les groupes. Ces résultats sont dans la lignée des observations d'autres auteurs (Carter & Tiffany, 1999) qui concluent à une petite taille de l'effet pour les mesures physiologiques telles que le rythme cardiaque dans les paradigmes standard d'évaluation du *craving*, comparativement aux mesures de *craving* subjectives qui ont une taille d'effet importante, particulièrement pour la cocaïne. De ce fait, la puissance de notre étude n'était probablement pas suffisante pour détecter une différence entre les vidéos, et encore moins entre les groupes. Également, certains auteurs ont montré une adaptation des paramètres de rythme cardiaque au cours d'une même session d'exposition à plusieurs stimuli reliés aux drogues (Weinstein et al., 1998). Étant donné la longueur de nos blocs et des séquences d'acquisition, ce processus pourrait expliquer la faible variation du rythme cardiaque observée. D'ailleurs, des résultats variables ont été obtenus dans diverses études de *craving* concernant le lien entre le rythme cardiaque et le *craving* (Sayette et al., 2000). Un autre élément à considérer dans l'interprétation de ces paramètres est l'utilisation récente de cannabis, pour certains des sujets du GCM, douze

heures ou moins avant l'IRMf. L'intoxication au cannabis peut engendrer une augmentation du rythme cardiaque (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000) alors que le sevrage de cocaïne est plutôt associé à une bradycardie (Kampman et al., 1998). Le recrutement d'un échantillon de sujets qui ne sont pas en recherche de traitement peut donc mener à une variabilité plus grande de ces paramètres physiologiques au sein des groupes, dépendamment du délai depuis la dernière consommation de chaque substance, ce qui peut limiter la possibilité d'observer une différence entre les groupes.

4.2 Interprétation des données de neuroimagerie

Nous avons observé une activation significative du lobe pariétal supérieur et inférieur gauche pour le contraste [Cocaïne > Neutre] dans le GC comparativement au GCM. Malgré que cette activation ne fasse pas partie des structures les plus fréquemment activées dans les études de *craving*, telles que les structures du système de récompense, l'activation de cette région lors du *craving* à la cocaïne induit par des stimuli est retrouvée dans la littérature. Puisqu'il s'agit d'une étude pilote, nous avons analysé cette activation et nous nous y sommes intéressés. Dans certaines études, le lobe pariétal fait partie des structures activées dans le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues pour différentes substances et corrèle dans certaines études avec le niveau de *craving* subjectif.

4.2.1 Lobe pariétal et consommation de substances

Différents circuits cérébraux (Ekhtiari, Nasser, Yavari, Mokri, & Monterosso, 2016) comprenant les lobes pariétaux peuvent être recrutés lorsque des stimuli reliés aux drogues sont présentés. Les lobules pariétaux inférieurs et supérieurs peuvent être activés dans les paradigmes de *craving* induit par des stimuli et cette activation corrèle, dans certaines études, avec l'intensité de la dépendance et le *craving*. Leur activation pourrait se traduire en une représentation spatiale de la préparation d'actions motrices pour atteindre et prendre la substance (Cavanna & Trimble, 2006; Ekhtiari et al., 2016; Garavan et al., 2000; Kolb, 2009; Rushworth, Johansen-Berg, Gobel, & Devlin, 2003).

Le cortex pariétal supérieur, le gyrus temporal supérieur, et le cortex cingulaire antérieur seraient associés à la formation de biais attentionnels (Ekhtiari et al., 2016). Ces biais attentionnels ont été corrélés avec le *craving* subjectif et le risque de rechute (Carpenter, Schreiber, Church, & McDowell, 2006). Les biais attentionnels surviennent de façon conditionnée et automatique lors de la présentation de stimuli reliés aux drogues chez les sujets dépendants (Field & Cox, 2008; Franken, 2003; Lubman, Peters, Mogg, Bradley, & Deakin, 2000; Luijten et al., 2011; Robinson & Berridge, 2000). Le lobule pariétal supérieur ferait aussi partie d'un circuit attentionnel avec des sections dorsales et latérales du cortex frontal. Des activations de ce circuit ont été observées durant l'exposition à des stimuli reliés aux drogues (Luijten et al., 2011). Les structures de ce circuit seraient, la plupart du temps, hypoactives chez les toxicomanes durant diverses tâches cognitives et hyperactives durant l'exposition à des stimuli reliés aux drogues dans une optique de garder un contrôle cognitif plus important (Lubman, Yucel, & Pantelis, 2004; Luijten et al., 2011).

Finalement, le cortex pariétal ferait également partie d'un circuit de contrôle des fonctions exécutives avec le cortex latéral préfrontal. Ce circuit serait déficitaire en toxicomanie, ce qui mènerait à une diminution de l'inhibition des impulsions et du contrôle cognitif du *craving* et à des comportements de recherche de drogue. Il y aurait interconnexions entre les circuits attentionnels et exécutifs (Ekhtiari et al., 2016; Yalachkov, Kaiser, & Naumer, 2010). Dans le contexte d'une salience augmentée et d'un biais attentionnel vers la substance, il y aurait diminution des seuils nécessaires pour déclencher la planification du mouvement et les comportements de recherche de drogues, ainsi qu'une sensibilisation à la rechute (Yalachkov et al., 2010).

4.2.2 Activations pariétales et stimuli reliés à la cocaïne

Plusieurs études incluant des sujets dépendants à d'autres substances que la cocaïne, principalement à la nicotine, ont observé des activations pariétales lors d'exposition à des stimuli reliés aux drogues. La littérature propose, suite à l'exposition à des stimuli reliés aux drogues, un rôle des lobules pariétaux supérieur et inférieur ainsi que du précunéus dans l'attention visuospatiale, la résistance au *craving*, la planification et l'exécution d'actions

(Brody et al., 2007; Johnson-Frey, Newman-Norlund, & Grafton, 2005; Smolka et al., 2006; Yalachkov et al., 2010).

Certaines études se sont penchées sur les activations pariétales plus spécifiques à la présentation de stimuli reliés à la cocaïne (Garavan et al., 2000; S. Grant et al., 1996). Dans l'étude de Garavan et al. citée plus haut, l'activation du lobule pariétal inférieur droit était plus spécifique à la condition cocaïne qu'à la condition de présentation d'un stimuli sexuel. Certains auteurs ont stipulé que les aires dorsales préfrontales et pariétales pourraient être impliquées dans une augmentation de l'attention dirigée vers le stimuli et dans les ruminations reliées à la consommation impliquant des activations de la mémoire de travail lors de l'exposition aux stimuli reliés aux drogues et du *craving* (Garavan et al., 2000).

Certaines études en neuroimagerie utilisant des tâches d'attention ou de mémoire de travail observent l'implication de ce réseau fronto-pariétal. L'une de ces études chez des utilisateurs de cocaïne démontre que les régions pariétales corrèlent positivement avec le niveau de biais attentionnel provoqué par un mot personnalisé relié à la consommation (Kilts et al., 2014). Lorsque la mémoire de travail est davantage sollicitée durant une tâche chez des utilisateurs de cocaïne, la capacité d'inhibition diminue et l'activité cérébrale au niveau du cingulaire antérieur et du cortex préfrontal droit ne parvient pas à augmenter comme elle le fait chez les sujets contrôles (Hester & Garavan, 2004). Le *craving* induit par des stimuli engendrerait des ruminations associées à la consommation qui peuvent altérer la performance de la mémoire de travail et d'un circuit fronto-pariétal associé. L'augmentation du recrutement de la mémoire de travail a un impact sur le contrôle exécutif, augmentant la sollicitation d'un contrôle descendant (Hester & Garavan, 2004). La diminution de la capacité à augmenter l'activité du cortex cingulaire antérieur et préfrontal (contrôle exécutif) pourrait expliquer la difficulté à exercer un contrôle inhibiteur en présence de stimuli induisant le *craving* chez les utilisateurs de cocaïne. D'ailleurs, chez des sujets masculins dépendants à la cocaïne et abstinents au moment de l'étude (n = 15 sujets; n = 15 contrôles), Li et al. observent une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur étendue aux lobes pariétaux, relativement aux sujets contrôles, qui corrélait de façon négative avec la cote à l'échelle d'impulsivité dans une tâche d'inhibition (Li et al., 2008). De façon additionnelle, dans l'étude de Potenza citée plus haut (Potenza et al., 2012), on soulève le recrutement de zones attentionnelles et de contrôle

des impulsions, incluant le cortex pariétal, chez l'homme, alors que cela n'est pas le cas chez la femme, lorsque la condition stimuli reliés à la cocaïne est comparée à la condition neutre.

En résumé, un réseau frontopariétal impliquant la mémoire de travail et l'attention pourrait contribuer à l'initiation ou au maintien du *craving* et est activé lors du *craving* induit par des stimuli. Ce réseau serait hyperactif lorsqu'exposé à des stimuli reliés aux drogues possiblement dans l'optique de solliciter un contrôle cognitif descendant permettant de garder le contrôle. Le recrutement de ces zones attentionnelles et de contrôle des impulsions (dont les lobes pariétaux) corrèlerait avec le niveau de *craving* à la cocaïne, surtout chez l'homme.

4.2.3 Activations pariétales dans le GC > GCM et intégration avec les données cliniques

Les lobules pariétaux supérieurs et inférieurs sont donc des régions qui peuvent être activées dans les paradigmes d'induction du *craving* par des stimuli reliés aux drogues. Des perturbations des systèmes attentionnels et d'inhibition (incluant le lobe pariétal) ont été rapportées chez les utilisateurs chroniques de cocaïne. La différence d'activation (GC > GCM) observée entre les deux groupes au niveau des lobules pariétaux supérieur et inférieur n'était toutefois pas le résultat attendu dans notre étude.

Premièrement, il est possible que l'utilisation chronique de cannabis dans le GCM ait eu un impact sur la capacité de régulation et d'inhibition du *craving*, ce qui pourrait expliquer le déficit en décroissance du *craving* dans ce groupe. De façon générale, l'utilisation aiguë de cannabis chez des consommateurs chroniques diminuerait les capacités d'inhibition (Ramaekers et al., 2006) et de contrôle de l'impulsivité (McDonald, Schleifer, Richards, & de Wit, 2003) ainsi que la mémoire de travail. L'utilisation régulière de cannabis quant à elle, aurait possiblement des effets au long cours sur la prise de décision, la planification et la formation de concepts (Crean, Crane, & Mason, 2011).

Selon la littérature, l'utilisation chronique de cannabis peut avoir un impact structurel et fonctionnel sur certaines structures dont les régions pariétales. Au niveau structurel, lorsque des consommateurs réguliers de cannabis étaient comparés à des consommateurs occasionnels, une réduction du volume de la matière grise a été objectivée dans des régions cérébrales

détenant des récepteurs CB1. Une plus faible densité de matière blanche dans le lobe pariétal gauche chez des utilisateurs de cannabis ($n = 11$), comparativement à des sujets contrôles ($n = 8$) a aussi été observée ($p = 0.03$) (Matochik, Eldreth, Cadet, & Bolla, 2005).

Au niveau fonctionnel, la méconnaissance des erreurs chez les utilisateurs de cannabis a été associée à des hypoactivations au niveau du cortex cingulaire antérieur, de l'insula, de régions pariétales inférieures et de régions frontales moyennes (lorsque les régions activées par les erreurs conscientes sont comparées à celles activées par des erreurs non conscientes chez les utilisateurs actifs de cannabis ($n = 16$)). Durant une tâche d'inhibition, les utilisateurs de cannabis présentaient une activation plus grande de certaines zones cérébrales dont les régions pariétales bilatérales, comparativement aux sujets contrôles ($n = 16$) (Hester, Nestor, & Garavan, 2009). Une autre étude utilise une tâche d'inhibition, cette fois chez des adolescents (Tapert et al., 2007) dépendants au cannabis en cours d'abstinence ($n = 16$) et les compare à des sujets contrôles ($n = 17$). Alors qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de la performance à la tâche, des activations plus importantes étaient toutefois retrouvées dans plusieurs régions dont les lobules pariétaux inférieurs et supérieurs bilatéraux. Pour le maintien d'une performance similaire, des mécanismes compensatoires devaient être enclenchés. D'autres études sont nécessaires, mais il est possible que les utilisateurs de cannabis nécessitent une plus grande activation fronto-pariétale pour performer à des tâches d'inhibition de façon similaire à des sujets contrôles (Luijten et al., 2014). Cela pourrait s'appliquer à notre étude, où une plus grande activation pariétale aurait pu être nécessaire pour inhiber le *craving* davantage dans le GCM et limiter le déficit en décroissance. Les régions pariétales attentionnelles ont été décrites comme des régions qui peuvent être activées dans l'optique de garder un contrôle cognitif plus important, les régions attentionnelles ayant des liens avec celles exécutives (Lubman et al., 2004).

Deuxièmement, il se peut que l'utilisation aiguë de cannabis ait eu un impact sur les biais attentionnels implicites automatiques pour les stimuli reliés à la cocaïne, ce qui contribuerait à la différence entre les groupes à la neuroimagerie seulement. Une étude a démontré que l'intoxication au cannabis avec des ratios CBD : THC élevés réduit les biais attentionnels pour les stimuli reliés aux drogues et la nourriture et cela de façon possiblement

implicite et non-consciente. Nous n'avons toutefois pas de taux de CBD : THC disponibles (Morgan et al., 2010).

Troisièmement, il est possible que le cannabis ait eu un effet sur la réponse neurobiologique aux stimuli reliés à la cocaïne. Tel que discuté plus haut, mis à part son implication dans les réseaux attentionnels, l'activation des lobules pariétaux supérieurs et inférieurs dans les paradigmes d'induction du *craving* par des stimuli reliés aux drogues serait possiblement liée à la représentation des comportements de consommation et à la préparation des actions associées. Il est donc possible que le cannabis ait eu un effet limitant sur la représentation des comportements de consommation et la préparation des actions associées au sein de cet échantillon de consommateurs actifs abstinents depuis au moins 72 heures et présentant un niveau de *craving* à la cocaïne élevée. Tel que mentionné plus haut, l'attente face à une consommation rapprochée et le fait que la substance est perçue comme étant disponible après la session peuvent contribuer à modifier la réactivité aux stimuli et les patrons d'activations cérébrales (Garavan et al., 2000). Il aurait été intéressant d'étudier le délai post session IRMf pour la reprise de la consommation de cocaïne. Cette hypothèse irait dans le sens des études brésiliennes mentionnées plus haut qui rapportent un rôle du cannabis dans la diminution du *craving* et les comportements de recherche de cocaïne (Labigalini et al., 1999).

Il est tout aussi important de souligner que des coactivations d'autres régions impliquées dans le *craving* telles que le cortex préfrontal, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire, le striatum ventral, l'amygdale, l'insula (Craig, 2009) n'ont pas été observées. Il se peut que l'effet du cannabis sur le *craving* à la cocaïne soit subtil chez des utilisateurs actifs en état de *craving* important et qu'il soit difficile de bien le mettre en évidence. Il est possible que l'étude actuelle n'ait pas été suffisamment puissante pour les mettre en évidence, requérant un nombre de sujets supérieur. Le fait que les sujets dans le GCM présentaient un délai variable entre la dernière consommation de cannabis et la session d'imagerie aurait pu introduire une variabilité dans les activations cérébrales des régions frontales, limbiques et cérébelleuses limitant la possibilité de mettre de l'avant des différences d'activations entre les groupes à ce niveau. Tel que mentionné précédemment, chez des utilisateurs réguliers de cannabis, l'exposition aiguë augmente généralement l'activité cérébrale des régions frontales, limbiques et cérébelleuses et l'abstinence récente la diminue (Quickfall & Crockford, 2006). Comme la

majorité des sujets du GCM avait consommé du cannabis dans les dernières douze heures, cela aurait pu atténuer la différence entre les groupes.

Pour terminer, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les données de neuroimagerie et les données cliniques dans nos analyses exploratoires, même lorsque la mesure (POST – REPOS) était utilisée. Tel que mentionné plus haut, cette corrélation entre mesures subjectives et objectives n'est pas toujours présente dans les études d'induction du *craving* et certaines études décrivent même une dissociation de l'évolution dans le temps entre les mesures objectives et subjectives selon la durée d'abstinence (Parvaz et al., 2016).

La littérature dans le domaine à ce point-ci est complexe et incomplète. Les interprétations discutées sont préliminaires. Étant donné qu'il s'agit d'une étude pilote qui avait comme objectif primaire d'analyser la faisabilité, d'autres études devront être menées pour confirmer ou infirmer ces interprétations possibles.

4.3 Forces et limites de l'étude

Cette étude pilote soulève plusieurs défis sous-jacents à l'évaluation du *craving* dans une population non abstinente, non en recherche de traitement et co-utilisatrice de substance.

Parmi les forces de l'étude, notons le fait que les sujets n'étaient pas en recherche de traitement et qu'ils étaient des consommateurs actifs de cocaïne et de cannabis. Il s'agit d'une population difficile à étudier et qui est rarement ciblée par des études similaires. Cela permet une observation plus directe de l'effet du cannabis sur le *craving* à la cocaïne, alors que plusieurs des études antérieures sur le sujet recrutaient des sujets à l'interne dans un milieu contrôlé. L'effet du cannabis sur le *craving* à la cocaïne a été peu étudié et certains résultats contradictoires ont même été rapportés; de ce fait l'étude pilote actuelle permet d'ajouter aux données disponibles qui sont, somme toute, encore limitées. Cette étude pourrait permettre d'apporter des modifications au paradigme standard d'évaluation du *craving* induit par des stimuli et de mieux agencer les mesures de *craving* subjectives à la neuroimagerie. Ceci pourra servir pour de futures études sur le sujet.

Toutefois, cette étude pilote présente plusieurs limites qui doivent être mentionnées. Le recrutement, avec les critères d'inclusion/exclusion explicités ci-haut, chez cette population

difficile d'accès était complexe. De cela découle un petit échantillon et probablement un manque de puissance pour détecter davantage de changements significatifs entre les groupes. Il n'est pas impossible que les sujets perdus de vue ou incapables de maintenir l'abstinence aient un profil de consommation et de *craving* différent des sujets qui sont demeurés dans l'étude, ce qui pourrait avoir engendré un biais de sélection ou d'attrition. Par exemple, les sujets inclus dans l'étude auraient pu être davantage capables d'inhiber le *craving* et les comportements de recherche de drogues, leur permettant de demeurer abstinentes pour la période minimale de 72 heures. La nature volontaire de l'étude, où les sujets sont recrutés par différentes formes de publicités aurait pu entraîner un biais de sélection. Les sujets volontaires pourraient présenter un profil de consommation différent du reste de la population de consommateurs de cocaïne et de cannabis. Le modèle non-randomisé de l'étude doit également être considéré dans l'interprétation des résultats. Il est possible que le GCM ait pu avoir un profil de réactivité aux stimuli différent du GC. Cela pourrait par exemple être le cas si le GCM utilise davantage d'autres substances que le GC ou si le GCM a un profil différent de réponse aux stimuli de stress, ceux-ci pouvant aussi induire du *craving*.

L'outil utilisé pour mesurer le *craving*, une échelle Likert à un item, peut avoir engendré certaines limites dans l'évaluation optimale du *craving* subjectif. Cette échelle n'était peut-être pas suffisamment précise pour mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes. Tel que rapporté par Wiggins (Sayette et al., 2000; Wiggins, 1973), plusieurs facteurs doivent être réunis pour l'obtention d'un outil de mesure précis : les items de *craving* ont un sens commun uniforme entre tous les participants et les chercheurs, le participant est en mesure de bien cerner ses états internes, les mécanismes de défenses sont minimisés, le participant est authentique dans ses réponses, les items de *craving* de l'échelle rejoignent le sens que le chercheur donne à l'expression *craving*. Avec une échelle à un seul item, il est donc probable que tous ces paramètres n'aient pas été optimisés. Nous avons toutefois demandé une mesure de *craving* et d'anxiété de base avant la session d'imagerie tout en aidant les participants à ce moment à clarifier et distinguer les deux concepts. Toutefois, certains participants durant la session d'imagerie auraient pu présenter une difficulté à différencier l'anxiété du *craving*, particulièrement lorsque les deux augmentent en intensité.

L'utilisation d'une échelle multi-items (par exemple le CCQ) aurait pu permettre une plus grande fiabilité, mais se prêtait moins au modèle de l'étude.

Étant donné la nature non contrôlée de l'étude, les paramètres des dernières consommations de cocaïne et de cannabis diffèrent d'un sujet à l'autre. De plus, les durées d'abstinence à la cocaïne au moment de l'IRMf étaient statistiquement différentes entre les deux groupes, ce qui aurait pu entraîner certaines différences au niveau de l'intensité du *craving*. Toutefois, les cotes de CSSA ne démontraient pas de différence statistiquement significative entre les groupes au niveau des symptômes de sevrage et lorsque le délai depuis la dernière consommation est inclus comme covariable dans l'ANOVA, les résultats demeurent significatifs. Pour certains sujets, le fait d'être inclus dans une étude pouvait les motiver à ne pas consommer de cocaïne entre la session 1 et 2, ce qui pourrait expliquer en partie le délai depuis la dernière consommation de cocaïne plus élevé que 72 heures. Ce délai étant plus élevé dans le GCM, il aurait été intéressant d'évaluer si la consommation de cannabis avait augmenté entre les deux sessions, comparativement à la consommation habituelle et si cela avait permis aux sujets de demeurer plus longtemps abstinents de cocaïne.

La longueur des blocs dans la session d'imagerie permettait une plus longue acquisition de données et une plus longue phase de récupération. Cette longueur de blocs a été choisie dans l'optique de permettre un retour du *craving* au niveau de base entre les blocs de présentation de stimuli. Un aspect négatif de cette durée était toutefois le risque de mouvement des sujets durant les acquisitions. Nous avons retiré, lorsque nécessaire, certaines sections des blocs des analyses si les mouvements des sujets étaient trop importants, tout en conservant une période suffisante de données comparables à d'autres études dans la littérature.

La généralisation des résultats est limitée par les critères d'inclusion/exclusion qui étaient restrictifs quant à l'absence d'autres dépendances nécessitant un traitement et l'absence d'autres psychopathologies ou de médication psychotrope pouvant influencer le *craving*. Toutefois, l'inclusion de consommateurs actifs, non en recherche de traitement et abstinents depuis peu, permet une meilleure représentativité de la population de consommateurs de cocaïne et de leur profil de *craving*. Malgré une comorbidité fréquente entre la maladie psychiatrique et les troubles liés à l'utilisation de substances, les résultats de l'étude actuelle ne peuvent être généralisés à cette population. Étant donné le petit échantillon de cette étude,

d'autres études plus puissantes seront nécessaires pour confirmer les observations et interprétations soulevées.

4.4 Orientations futures

Cette étude pilote, malgré les limitations qu'elle comporte, soulève certaines questions sur la faisabilité d'utiliser un paradigme standard de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie pour comparer le *craving* entre deux groupes de consommateurs actifs, notamment dans un contexte de co-utilisation de substances. Des questions méthodologiques entourant l'étude de cette population demeurent à être clarifiées, ces sujets complexes étant moins fréquemment ciblés par les études portant sur le *craving* induit par des stimuli reliés aux drogues. Dans le contexte du déficit en décroissance du *craving* observé dans le GCM durant notre étude, nous croyons qu'il serait pertinent d'inclure, lors de futures études sur le sujet, des mesures de l'effet du temps sur les valeurs de *craving* pré-exposition aux stimuli et des mesures de décroissance du *craving*. Cela permettrait de clarifier cet effet, d'observer s'il se réplique et de mieux interpréter les valeurs de *craving* total rapportées dans les études. De plus, lorsqu'un paradigme de réactivité aux stimuli est utilisé dans un contexte de neuroimagerie chez des consommateurs actifs, l'intégration optimale entre les mesures de *craving* et celles de neuroimagerie doit continuer d'être étudiée. Malgré le fait que plusieurs études sur le *craving* utilisant la neuroimagerie comme mesure objective alternent maintenant la présentation des stimuli neutres et drogues au cours d'une même session, sans effet d'induction soutenue du *craving* ou effet reporté d'un bloc à l'autre, la situation n'est peut-être pas la même lorsque des co-utilisateurs actifs de substances sont étudiés. De plus, notre étude utilisait des temps de présentation de blocs vidéos supérieurs à plusieurs études dans le domaine, ce qui n'a tout de même pas permis un retour optimal du *craving* au niveau de base entre les blocs pour le GCM. Il pourrait donc y avoir lieu, dans de futures études, d'utiliser des mesures de *craving* relatives aux niveaux de base afin de capter l'intensité du *craving* après chacune des inductions par les stimuli. Autrement, un temps de repos individualisé pour assurer le retour du *craving* au niveau de base entre chacune des présentations de stimuli pourrait être alloué. Une autre possibilité serait de limiter la durée de présentation des images vidéos pour en limiter l'induction soutenue, en induisant plutôt le *craving* immédiatement

avant l'acquisition IRMf, en diminuant le nombre de blocs au cours d'une même session ou en séparant les acquisitions dans le temps. Par contre cela complexifierait grandement les protocoles de recherche en neuroimagerie.

Tel que discuté plus haut, le lien entre les activations cérébrales reliées au *craving* induit par les stimuli et le risque de rechute clinique demeure à clarifier dans la littérature. Dans le même ordre d'idée, il serait intéressant d'observer l'association entre un déficit en décroissance du *craving* durant la session de neuroimagerie et le risque subséquent de rechute pour en évaluer la portée clinique. Cela pourrait être fait en intégrant une mesure de temps entre la session d'imagerie et la rechute, puis en corrélant cette donnée à une mesure d'intensité du déficit en décroissance. La détermination de prédicteurs ou d'indices de rechute clinique demeure un champ de recherche en développement, dans le but de cerner les sujets ou les situations à risque pour intervenir plus précocement. Des mesures d'inhibition, d'impulsivité ou de résistance au *craving* pourraient être intégrées pour déterminer s'il y a association entre ces mesures et le déficit en décroissance du *craving*.

Dans un autre ordre d'idées, peu d'études sont disponibles sur l'interaction entre la consommation de cannabis et le *craving* à la cocaïne. Nous avons discuté de certaines interprétations possibles pouvant expliquer l'activation pariétale observée (GC > GCM), mais puisqu'il s'agit d'une étude pilote avec peu de sujets, celles-ci ne sont que très préliminaires et il n'est pas possible avec le modèle de l'étude de déterminer si le cannabis est réellement la cause de cette différence d'activation. Cette observation devra bien certainement être répliquée dans de futures études et, encore là, le lien avec la rechute clinique sera à clarifier. L'hypothèse d'un lien possible entre le déficit en décroissance du *craving* dans le GCM et une activation moins grande que le GC en réponse aux stimuli dans les régions pariétales est aussi préliminaire, mais de futures études sur le sujet pourront continuer de relever les régions cérébrales associées au déficit en décroissance du *craving*, puis clarifier le lien avec la consommation de cannabis. Des mesures sanguines du ratio CBD : THC consommé par les sujets devraient être intégrées aux modèles pour vérifier si l'interaction entre le cannabis et le *craving* à la cocaïne est modulée par les taux de CBD. Le CBD, contrairement au THC, diminuerait ce qui s'apparente au *craving* à la cocaïne dans les modèles animaux, aurait un effet sur les comportements de recherche de drogue, diminuerait la reconsolidation des

mémoires lors de l'exposition à des stimuli de cocaïne, aurait des propriétés anxiolytiques et un faible potentiel d'abus. Il réduirait également les biais attentionnels pour les stimuli reliés aux drogues. De plus en plus d'études s'intéressent actuellement à la possibilité que le CBD puisse être utilisé comme intervention thérapeutique dans certaines dépendances. Mieux caractériser les effets du CBD sur le *craving* à la cocaïne permettrait de continuer la recherche en ce sens, surtout dans le contexte où les options de traitement pour la dépendance à la cocaïne sont actuellement très limitées.

Finalement, il est difficile à ce stade-ci de conclure à des applications cliniques directes découlant des résultats obtenus dans cette étude pilote. Toutefois, si les observations en lien avec le déficit en décroissance du *craving* à la cocaïne chez les utilisateurs de cannabis et de cocaïne sont répliquées dans de futures études, cela pourrait mener à considérer différentes stratégies d'intervention chez ces utilisateurs. Ces stratégies pourraient alors tenir compte d'une plus grande difficulté à inhiber le *craving* à la cocaïne une fois déclenché chez les consommateurs de cannabis et de cocaïne. La présente étude et l'état des connaissances actuelles ne démontrent donc pas de façon claire que le cannabis fumé est efficace pour diminuer le *craving* à la cocaïne.

Conclusion

La dépendance à la cocaïne est un trouble chronique associé à divers changements neurobiologiques et à une sensibilité au long cours à la rechute. Les options thérapeutiques sont limitées. Plusieurs indices laissent penser que le système endocannabinoïde et la prise de cannabis pourraient avoir un rôle à jouer dans la dépendance à la cocaïne et dans la modulation du *craving* associé. La consommation de cannabis est fréquente chez les utilisateurs de cocaïne. Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à cette question de l'interaction entre une utilisation régulière de cannabis et le *craving* à la cocaïne, particulièrement chez des utilisateurs actifs.

Nous avons utilisé un paradigme de réactivité aux stimuli dans un contexte de neuroimagerie fonctionnelle (IRMf) pour comparer le *craving* induit entre deux groupes de consommateurs actifs, un groupe de sujets dépendants à la cocaïne et un groupe de sujets dépendants à la cocaïne et qui abusent ou sont dépendants au cannabis également. L'induction du *craving* a été possible dans ces deux groupes de consommateurs actifs. Par contre, les mesures standards d'évaluation du *craving* se sont avérées incomplètes pour mesurer pleinement les variations de *craving* de façon adéquate dans le GCM. Des adaptations des mesures standards d'évaluation du *craving* sont probablement nécessaires lorsque des utilisateurs actifs de substances sont étudiés, notamment dans un contexte de co-utilisation de substances. Par exemple, nous avons ici utilisé les changements de *craving* à partir de la valeur au REPOS au lieu de la valeur PRÉ-VAS. Nous suggérons d'intégrer aux paradigmes standards d'induction du *craving* par des stimuli reliés aux drogues des mesures de décroissance du *craving* et de l'effet du temps sur les valeurs PRÉ stimuli. Davantage d'études sur le *craving* induit chez des utilisateurs actifs et des co-utilisateurs de substances, qui ne sont pas en recherche de traitement sont nécessaires.

Nous avons observé une activation significative du lobule pariétal gauche dans le GC comparativement au GCM, activation qui ne corrélait pas avec le *craving* subjectif. Il est possible que le cannabis ait eu un effet sur la réponse neurobiologique aux stimuli reliés à la cocaïne et qu'il contribue au déficit en décroissance observé dans les mesures de *craving*. Par contre, il ne s'agit là que d'hypothèses préliminaires. Nous avons conduit une étude pilote qui

nous permettra possiblement de faire certains ajustements au paradigme qui sera utilisé dans de futures études plus puissantes sur le sujet. L'étude actuelle ne peut établir un lien causal entre les phénomènes observés et elle doit être répliquée avec des études plus puissantes. Étant donné l'intérêt grandissant pour le CBD comme possible cible de traitement dans les dépendances, les études s'intéressant à l'interaction entre le système endocannabinoïde, le cannabis et le *craving* à la cocaïne deviendront de plus en plus pertinentes et nécessaires.

Bibliographie

- Adamczyk, P., Miszkiel, J., McCreary, A. C., Filip, M., Papp, M., & Przegalinski, E. (2012). The effects of cannabinoid CB1, CB2 and vanilloid TRPV1 receptor antagonists on cocaine addictive behavior in rats. *Brain Res, 1444*, 45-54. doi:10.1016/j.brainres.2012.01.030
- Aharonovich, E., Garawi, F., Bisaga, A., Brooks, D., Raby, W. N., Rubin, E., Levin, F. R. (2006). Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse, 32*(4), 629-635. doi:10.1080/00952990600919005
- Aharonovich, E., Liu, X., Samet, S., Nunes, E., Waxman, R., & Hasin, D. (2005). Postdischarge cannabis use and its relationship to cocaine, alcohol, and heroin use: a prospective study. *Am J Psychiatry, 162*(8), 1507-1514. doi:10.1176/appi.ajp.162.8.1507
- Ahmadi, J., Kampman, K., & Dackis, C. (2006). Outcome predictors in cocaine dependence treatment trials. *Am J Addict, 15*(6), 434-439. doi:10.1080/10550490600998476
- Alvarez, Y., Perez-Mana, C., Torrens, M., & Farre, M. (2013). Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat, 45*(1), 1-10. doi:10.1016/j.jsat.2012.12.013
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Araujo, R. B., Castro, M. d. G. T. d., Pedroso, R. S., Santos, P. L. d., Leite, L., Rocha, M. R. d., & Marques, A. C. P. R. (2011). Validação psicométrica do Cocaine Craving Questionnaire-Brief - Versão Brasileira Adaptada para o Crack para dependentes hospitalizados. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 60*, 233-239.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*: Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yucel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Nogue, S., Martin-Santos, R. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One, 8*(2), e55821. doi:10.1371/journal.pone.0055821
- Beech, R., & Sinha, R. (2011). Cocaine. In B. A. Johnson (Ed.), *Addiction Medicine: Science and Practice* (pp. 397-416). New York, NY: Springer New York.
- Bell, M., Milstein, R., Beam-Goulet, J., Lysaker, P., & Cicchetti, D. (1992). The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis, 180*(11), 723-728.
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron, 19*(3), 591-611.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Olmstead, R. E., Jou, J., Tiongson, E., Allen, V., Cohen, M. S. (2007). Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry, 62*(6), 642-651. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.026
- Canada, S. (2013). Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes : Santé mentale, 2012; Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues.

- Carpenter, K. M., Schreiber, E., Church, S., & McDowell, D. (2006). Drug Stroop performance: relationships with primary substance of use and treatment outcome in a drug-dependent outpatient sample. *Addict Behav*, *31*(1), 174-181. doi:10.1016/j.addbeh.2005.04.012
- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, *94*(3), 327-340.
- Castells, X., Cunill, R., Perez-Mana, C., Vidal, X., & Capella, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, *9*, CD007380. doi:10.1002/14651858.CD007380.pub4
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(Pt 3), 564-583. doi:10.1093/brain/awl004
- Chaisson, R. E., Bacchetti, P., Osmond, D., Brodie, B., Sande, M. A., & Moss, A. R. (1989). Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA*, *261*(4), 561-565.
- Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *70*(8), 785-793. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.025
- Childress, A. R., Hole, A. V., Ehrman, R. N., Robbins, S. J., McLellan, A. T., & O'Brien, C. P. (1993). Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr*, *137*, 73-95.
- Childress, A. R., Mozley, P. D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., & O'Brien, C. P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, *156*(1), 11-18.
- Childress, A. R. (2002). NEUROIMAGING OF COCAINE CRAVING STATES: CESSATION, STIMULANT ADMINISTRATION, AND DRUG CUE PARADIGMS. In D. C. Kenneth L. Davis, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff (Ed.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*: American College of Neuropsychopharmacology
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, *10*(1), 59-70. doi:10.1038/nrn2555
- Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*, *5*(1), 1-8. doi:10.1097/ADM.0b013e31820c23fa
- de Carvalho, C. R., & Takahashi, R. N. (2017). Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol*, *22*(3), 742-751. doi:10.1111/adb.12366
- De Vries, T. J., Shaham, Y., Homberg, J. R., Crombag, H., Schuurman, K., Dieben, J., Schoffelmeer, A. N. (2001). A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med*, *7*(10), 1151-1154. doi:10.1038/nm1001-1151
- Droungas, A., Ehrman, R. N., Childress, A. R., & O'Brien, C. P. (1995). Effect of smoking cues and cigarette availability on craving and smoking behavior. *Addict Behav*, *20*(5), 657-673.
- Drummond, D. C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, *95 Suppl 2*, S129-144.
- Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, *96*(1), 33-46. doi:10.1080/09652140020016941

- Drummond, D. C., Tiffany, S. T., Glautier, S., & Remington, B. (1995). Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours.
- Duncan, E., Boshoven, W., Harenski, K., Fiallos, A., Tracy, H., Jovanovic, T., Kilts, C. (2007). An fMRI study of the interaction of stress and cocaine cues on cocaine craving in cocaine-dependent men. *Am J Addict*, *16*(3), 174-182. doi:10.1080/10550490701375285
- Eckert, S. L., Diamond, P. M., Miller, A. L., Velligan, D. I., Funderburg, L. G., & True, J. E. (1996). A comparison of instrument sensitivity to negative symptom change. *Psychiatry Res*, *63*(1), 67-75.
- Edwards, G., Arif, A., & Hadgson, R. (1981). Nomenclature and classification of drug- and alcohol-related problems: a WHO Memorandum. *Bull World Health Organ*, *59*(2), 225-242.
- Ehrman, R. N., & Robbins, S. J. (1994). Reliability and validity of 6-month timeline reports of cocaine and heroin use in a methadone population. *J Consult Clin Psychol*, *62*(4), 843-850.
- Ehrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., & O'Brien, C. P. (1992). Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*(4), 523-529.
- Ekhtiari, H., Nasser, P., Yavari, F., Mokri, A., & Monterosso, J. (2016). Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies. *Prog Brain Res*, *223*, 115-141. doi:10.1016/bs.pbr.2015.10.002
- Estrada, A. L. (2002). Epidemiology of HIV/AIDS, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis among minority injection drug users. *Public Health Rep*, *117 Suppl 1*, S126-134.
- Fals-Stewart, W., O'Farrell, T. J., Freitas, T. T., McFarlin, S. K., & Rutigliano, P. (2000). The timeline followback reports of psychoactive substance use by drug-abusing patients: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, *68*(1), 134-144.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*, *101*(4), 556-569. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01322.x
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend*, *97*(1-2), 1-20. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030
- Filip, M., Golda, A., Zaniewska, M., McCreary, A. C., Nowak, E., Kolasiewicz, W., & Przegalinski, E. (2006). Involvement of cannabinoid CB1 receptors in drug addiction: effects of rimonabant on behavioral responses induced by cocaine. *Pharmacol Rep*, *58*(6), 806-819.
- Folstein, M. F., & Luria, R. (1973). Reliability, validity, and clinical application of the Visual Analogue Mood Scale. *Psychol Med*, *3*(4), 479-486.
- Fox, H. C., Tuit, K. L., & Sinha, R. (2013). Stress system changes associated with marijuana dependence may increase craving for alcohol and cocaine. *Hum Psychopharmacol*, *28*(1), 40-53. doi:10.1002/hup.2280
- Franken, I. H. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *27*(4), 563-579. doi:10.1016/S0278-5846(03)00081-2

- French, M. T., McGeary, K. A., Chitwood, D. D., & McCoy, C. B. (2000). Chronic illicit drug use, health services utilization and the cost of medical care. *Soc Sci Med*, *50*(12), 1703-1713.
- Friston, K. J. (2003). Random effects analysis. In *Human Brain Function* (Vol. 2nd edition). Academic Press.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry*, *157*(11), 1789-1798. doi:10.1176/appi.ajp.157.11.1789
- Glautier, S., Drummond, D. C., & Remington, B. (1992). Different drink cues elicit different physiological responses in non-dependent drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, *106*(4), 550-554.
- Goncalves, J. R., & Nappo, S. A. (2015). Factors that lead to the use of crack cocaine in combination with marijuana in Brazil: a qualitative study. *BMC Public Health*, *15*, 706. doi:10.1186/s12889-015-2063-0
- Gonzalez-Saiz, F., Domingo-Salvany, A., Barrio, G., Sanchez-Niubo, A., Brugal, M. T., de la Fuente, L., & Alonso, J. (2009). Severity of dependence scale as a diagnostic tool for heroin and cocaine dependence. *Eur Addict Res*, *15*(2), 87-93. doi:10.1159/000189787
- Gossop, M., Best, D., Marsden, J., & Strang, J. (1997). Test-retest reliability of the Severity of Dependence Scale. *Addiction*, *92*(3), 353.
- Gossop, M., Darke, S., Griffiths, P., Hando, J., Powis, B., Hall, W., & Strang, J. (1995). The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*, *90*(5), 607-614.
- Grant, B. F., & Dawson, D. A. (1998). Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*, *10*(2), 163-173.
- Grant, S., London, E. D., Newlin, D. B., Villemagne, V. L., Liu, X., Contoreggi, C., Margolin, A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(21), 12040-12045.
- Grimm, J. W., Hope, B. T., Wise, R. A., & Shaham, Y. (2001). Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature*, *412*(6843), 141-142. doi:10.1038/35084134
- Heinz, A., Beck, A., Grusser, S. M., Grace, A. A., & Wrase, J. (2009). Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*, *14*(1), 108-118. doi:10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x
- Hester, R., & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci*, *24*(49), 11017-11022. doi:10.1523/JNEUROSCI.3321-04.2004
- Hester, R., Nestor, L., & Garavan, H. (2009). Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, *34*(11), 2450-2458. doi:10.1038/npp.2009.67
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, Publishers.
- Johnson-Frey, S. H., Newman-Norlund, R., & Grafton, S. T. (2005). A distributed left hemisphere network active during planning of everyday tool use skills. *Cereb Cortex*, *15*(6), 681-695. doi:10.1093/cercor/bhh169

- Kampman, K. M., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Spratt, K., Wierzbicki, M. R., & O'Brien, C. P. (2013). A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, *133*(1), 94-99. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.026
- Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., McGinnis, D. E., Alterman, A. I., Weinrieb, R. M., D'Angelo, L., & Epperson, L. E. (1998). Reliability and validity of the Cocaine Selective Severity Assessment. *Addict Behav*, *23*(4), 449-461.
- Karila, L., Seringe, E., Benyamina, A., & Reynaud, M. (2011). The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire-Brief. *Curr Pharm Des*, *17*(14), 1369-1375.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276.
- Kaye, S., & Darke, S. (2002). Determining a diagnostic cut-off on the Severity of Dependence Scale (SDS) for cocaine dependence. *Addiction*, *97*(6), 727-731.
- Kilgus, M. D., & Pumariega, A. J. (1994). Experimental manipulation of cocaine craving by videotaped environmental cues. *South Med J*, *87*(11), 1138-1140.
- Kilts, C. D., Gross, R. E., Ely, T. D., & Drexler, K. P. (2004). The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 233-241. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.233
- Kilts, C. D., Kennedy, A., Elton, A. L., Tripathi, S. P., Young, J., Cisler, J. M., & James, G. A. (2014). Individual differences in attentional bias associated with cocaine dependence are related to varying engagement of neural processing networks. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1135-1147. doi:10.1038/npp.2013.314
- Kolb, W., & Wishaw I.Q. . (2009). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (Vol. 6th Edition): Worth Publishers.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, *59*, 29-53. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093548
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 217-238. doi:10.1038/npp.2009.110
- Kosten, T., Domingo, C., Orson, F., & Kinsey, B. (2014). Vaccines against stimulants: cocaine and MA. *Br J Clin Pharmacol*, *77*(2), 368-374. doi:10.1111/bcp.12115
- Kosten, T. R., Scanley, B. E., Tucker, K. A., Oliveto, A., Prince, C., Sinha, R., Wexler, B. E. (2006). Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, *31*(3), 644-650. doi:10.1038/sj.npp.1300851
- Kuhn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*, *33*(7), 1318-1326. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x
- Labigalini, E., Jr., Rodrigues, L. R., & Da Silveira, D. X. (1999). Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil. *J Psychoactive Drugs*, *31*(4), 451-455. doi:10.1080/02791072.1999.10471776
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. (2005). Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*, *187*, 366-371. doi:10.1192/bjp.187.4.366
- Li, C. S., Huang, C., Yan, P., Bhagwagar, Z., Milivojevic, V., & Sinha, R. (2008). Neural correlates of impulse control during stop signal inhibition in cocaine-dependent men. *Neuropsychopharmacology*, *33*(8), 1798-1806. doi:10.1038/sj.npp.1301568

- Li, C. S., Kemp, K., Milivojevic, V., & Sinha, R. (2005). Neuroimaging study of sex differences in the neuropathology of cocaine abuse. *Gen Med*, 2(3), 174-182.
- Li, C. S., Milivojevic, V., Constable, R. T., & Sinha, R. (2005). Recent cannabis abuse decreased stress-induced BOLD signals in the frontal and cingulate cortices of cocaine dependent individuals. *Psychiatry Res*, 140(3), 271-280. doi:10.1016/j.psychresns.2005.09.002
- Lindsay, J. A., Stotts, A. L., Green, C. E., Herin, D. V., & Schmitz, J. M. (2009). Cocaine dependence and concurrent marijuana use: a comparison of clinical characteristics. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 35(3), 193-198. doi:10.1080/00952990902933860
- Lobbetael, J., Leurgans, M., & Arntz, A. (2011). Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother*, 18(1), 75-79. doi:10.1002/cpp.693
- Lu, L., Grimm, J. W., Dempsey, J., & Shaham, Y. (2004). Cocaine seeking over extended withdrawal periods in rats: different time courses of responding induced by cocaine cues versus cocaine priming over the first 6 months. *Psychopharmacology (Berl)*, 176(1), 101-108. doi:10.1007/s00213-004-1860-4
- Lu, L., Grimm, J. W., Hope, B. T., & Shaham, Y. (2004). Incubation of cocaine craving after withdrawal: a review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, 214-226. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.06.027
- Lubman, D. I., Peters, L. A., Mogg, K., Bradley, B. P., & Deakin, J. F. (2000). Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychol Med*, 30(1), 169-175.
- Lubman, D. I., Yucel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, 99(12), 1491-1502. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00808.x
- Luijten, M., Machielsen, M. W., Veltman, D. J., Hester, R., de Haan, L., & Franken, I. H. (2014). Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci*, 39(3), 149-169.
- Luijten, M., Veltman, D. J., van den Brink, W., Hester, R., Field, M., Smits, M., & Franken, I. H. (2011). Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias. *Neuroimage*, 54(3), 2374-2381. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.064
- Maas, L. C., Lukas, S. E., Kaufman, M. J., Weiss, R. D., Daniels, S. L., Rogers, V. W., Renshaw, P. F. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*, 155(1), 124-126. doi:10.1176/ajp.155.1.124
- Martin, G., Copeland, J., Gates, P., & Gilmour, S. (2006). The Severity of Dependence Scale (SDS) in an adolescent population of cannabis users: reliability, validity and diagnostic cut-off. *Drug Alcohol Depend*, 83(1), 90-93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.10.014
- Martin-Santos, R., Fagundo, A. B., Crippa, J. A., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., McGuire, P. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*, 40(3), 383-398. doi:10.1017/S0033291709990729
- Matochik, J. A., Eldreth, D. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*, 77(1), 23-30. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.06.011

- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & de Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*, 28(7), 1356-1365. doi:10.1038/sj.npp.1300176
- Miller, P. M., & ebrary Inc. (2013). *Principles of addiction Comprehensive addictive behaviors and disorders volume 1* (pp. 1 ressource en ligne (xv, 941 pages)). Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/umontreal/detail.action?docID=10657173> Accès réservé UdeM. Limité à un seul utilisateur à la fois.
- Minozzi, S., Amato, L., Pani, P. P., Solimini, R., Vecchi, S., De Crescenzo, F., Davoli, M. (2015). Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD003352. doi:10.1002/14651858.CD003352.pub4
- Minozzi, S., Cinquini, M., Amato, L., Davoli, M., Farrell, M. F., Pani, P. P., & Vecchi, S. (2015). Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD006754. doi:10.1002/14651858.CD006754.pub4
- Moeller, S. J., Konova, A. B., & Goldstein, R. Z. (2015). Multiple ambiguities in the measurement of drug craving. *Addiction*, 110(2), 205-206. doi:10.1111/add.12726
- Morgan, C. J., Freeman, T. P., Schafer, G. L., & Curran, H. V. (2010). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1879-1885. doi:10.1038/npp.2010.58
- Mulvaney, F. D., Alterman, A. I., Boardman, C. R., & Kampman, K. (1999). Cocaine abstinence symptomatology and treatment attrition. *J Subst Abuse Treat*, 16(2), 129-135.
- Neisewander, J. L., Baker, D. A., Fuchs, R. A., Tran-Nguyen, L. T., Palmer, A., & Marshall, J. F. (2000). Fos protein expression and cocaine-seeking behavior in rats after exposure to a cocaine self-administration environment. *J Neurosci*, 20(2), 798-805.
- Niaura, R. S., Rohsenow, D. J., Binkoff, J. A., Monti, P. M., Pedraza, M., & Abrams, D. B. (1988). Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol*, 97(2), 133-152.
- NSDUH, S. A. a. M. H. S. A. (2013). Results From the 2012 National Survey on Drug Misuse and Health: Summary of National Findings., *Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration*(NSDUH Series H-46).
- Oliere, S., Joliette-Riopel, A., Potvin, S., & Jutras-Aswad, D. (2013). Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant addiction. *Front Psychiatry*, 4, 109. doi:10.3389/fpsyt.2013.00109
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10(3), 799-812. doi:doi:10.2466/pr0.1962.10.3.799
- Paliwal, P., Hyman, S. M., & Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*, 93(3), 252-259. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002
- Pani, P. P., Trogu, E., Vacca, R., Amato, L., Vecchi, S., & Davoli, M. (2010). Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD007024. doi:10.1002/14651858.CD007024.pub2
- Pani, P. P., Trogu, E., Vecchi, S., & Amato, L. (2011). Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD002950. doi:10.1002/14651858.CD002950.pub3
- Parker, L. A., Burton, P., Sorge, R. E., Yakiwchuk, C., & Mechoulam, R. (2004). Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-

- induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 175(3), 360-366. doi:10.1007/s00213-004-1825-7
- Parvaz, M. A., Moeller, S. J., & Goldstein, R. Z. (2016). Incubation of Cue-Induced Craving in Adults Addicted to Cocaine Measured by Electroencephalography. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1127-1134. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2181
- Pavarin, R., Lugoboni, F., Mathewson, S., Ferrari, A. M., Guizzardi, G., & Quaglio, G. (2011). Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy. *European journal of emergency medicine*, 18(4), 208-214.
- Pertwee, R. G., & Ross, R. A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66(2-3), 101-121. doi:10.1054/plef.2001.0341
- Potenza, M. N., Hong, K. I., Lacadie, C. M., Fulbright, R. K., Tuit, K. L., & Sinha, R. (2012). Neural correlates of stress-induced and cue-induced drug craving: influences of sex and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 169(4), 406-414. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020289
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage*, 84, 320-341.
- Quickfall, J., & Crockford, D. (2006). Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(3), 318-332. doi:10.1176/jnp.2006.18.3.318
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2296-2303. doi:10.1038/sj.npp.1301068
- Rawson, R. A., Obert, J. L., McCann, M. J., & Mann, A. J. (1986). Cocaine treatment outcome: cocaine use following inpatient, outpatient, and no treatment. *NIDA Res Monogr*, 67, 271-277.
- Ray, S., Hanson, C., & Hanson, S. J. (2014). Enhanced cue reactivity to cocaine cues in non-treatment seeking cocaine smokers. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*.
- Ries, R. K., Miller, S. C., Fiellin, D. A., & Saitz, R. (2014). *The Asam Principles of Addiction Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95 Suppl 2, S91-117.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3137-3146. doi:10.1098/rstb.2008.0093
- Ross, S., & Peselow, E. (2009). The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*, 32(5), 269-276.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., & Devlin, J. T. (2003). The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage*, 20 Suppl 1, S89-100.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2015a). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry* (11th edition. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

- Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2015b). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry* (Eleventh edition. ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Satel, S. L., Price, L. H., Palumbo, J. M., McDougale, C. J., Krystal, J. H., Gawin, F., Kleber, H. D. (1991). Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *Am J Psychiatry*, *148*(12), 1712-1716. doi:10.1176/ajp.148.12.1712
- Sayette, M. A., Shiffman, S., Tiffany, S. T., Niaura, R. S., Martin, C. S., & Shadel, W. G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction*, *95 Suppl 2*, S189-210.
- Schulte, M. T., & Hser, Y. I. (2014). Substance Use and Associated Health Conditions throughout the Lifespan. *Public Health Rev*, *35*(2).
- Shorter, D., Domingo, C. B., & Kosten, T. R. (2015). Emerging drugs for the treatment of cocaine use disorder: a review of neurobiological targets and pharmacotherapy. *Expert Opin Emerg Drugs*, *20*(1), 15-29. doi:10.1517/14728214.2015.985203
- Sinha, R. (2009). Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addict Biol*, *14*(1), 84-98. doi:10.1111/j.1369-1600.2008.00134.x
- Sinha, R., Talih, M., Malison, R., Cooney, N., Anderson, G. M., & Kreek, M. J. (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology (Berl)*, *170*(1), 62-72. doi:10.1007/s00213-003-1525-8
- Smolka, M. N., Buhler, M., Klein, S., Zimmermann, U., Mann, K., Heinz, A., & Braus, D. F. (2006). Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)*, *184*(3-4), 577-588. doi:10.1007/s00213-005-0080-x
- Sobell, L. C., & Sobell, M. B. (1992). Timeline Follow-Back. In R. Z. Litten & J. P. Allen (Eds.), *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biochemical Methods* (pp. 41-72). Totowa, NJ: Humana Press.
- Socias, M. E., Kerr, T., Wood, E., Dong, H., Lake, S., Hayashi, K., Milloy, M. J. (2017). Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *Addict Behav*, *72*, 138-143. doi:10.1016/j.addbeh.2017.04.006
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration, D. A. W. N., 2011. (2013). National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. *HHS publication no.(SMA)*, *13*, 4760.
- Sussner, B. D., Smelson, D. A., Rodrigues, S., Kline, A., Losonczy, M., & Ziedonis, D. (2006). The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend*, *83*(3), 233-237. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.11.022
- Swift, W., Copeland, J., & Hall, W. (1998). Choosing a diagnostic cut-off for cannabis dependence. *Addiction*, *93*(11), 1681-1692.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain* (Theime Medical, New York).
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Drummond, S. P., Paulus, M. P., Brown, S. A., Yang, T. T., & Frank, L. R. (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology (Berl)*, *194*(2), 173-183. doi:10.1007/s00213-007-0823-y

- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev*, *97*(2), 147-168.
- Tiffany, S. T. (1992). A critique of contemporary urge and craving research: Methodological, psychometric, and theoretical issues. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, *14*(3), 123-139.
- Tiffany, S. T., & Carter, B. L. (1998). Is craving the source of compulsive drug use? *J Psychopharmacol*, *12*(1), 23-30.
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Wearick-Silva, L. E., Rosa, C. S., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, *144*, 153-159. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*, *374*(4), 363-371. doi:10.1056/NEJMra1511480
- Wagner, F. A., & Anthony, J. C. (2002). From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*, *26*(4), 479-488. doi:10.1016/S0893-133X(01)00367-0
- Ward, B. D. (2000). Simultaneous inference for fMRI data.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, *54*(6), 1063-1070.
- Weddington, W. W., Brown, B. S., Haertzen, C. A., Cone, E. J., Dax, E. M., Herning, R. I., & Michaelson, B. S. (1990). Changes in mood, craving, and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts. A controlled, residential study. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(9), 861-868.
- Weinstein, A., Feldtkeller, B., Malizia, A., Wilson, S., Bailey, J., & Nutt, D. J. (1998). Integrating the cognitive and physiological aspects of craving. *J Psychopharmacol*, *12*(1), 31-38.
- Weiss, F., Ciccocioppo, R., Parsons, L. H., Katner, S., Liu, X., Zorrilla, E. P., Richter, R. R. (2001). Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci*, *937*, 1-26.
- Wewers, M. E., & Lowe, N. K. (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*, *13*(4), 227-236.
- Wewers, M. E., Rachfal, C., & Ahijevych, K. (1990). A psychometric evaluation of a visual analogue scale of craving for cigarettes. *Western journal of nursing research*, *12*(5), 672-681.
- Wexler, B. E., Gottschalk, C. H., Fulbright, R. K., Prohovnik, I., Lacadie, C. M., Rounsaville, B. J., & Gore, J. C. (2001). Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry*, *158*(1), 86-95. doi:10.1176/appi.ajp.158.1.86
- Wiggins, J. S. (1973). *Personality and prediction: principles of personality assessment*. Addison-Wesley Pub. Co.
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., & Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*, *7*(3), 211-214. doi:10.1038/nn1200
- Withers, N. W., Pulvirenti, L., Koob, G. F., & Gillin, J. C. (1995). Cocaine Abuse and Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *15*(1), 63-78.

- Xi, Z. X., Gilbert, J. G., Peng, X. Q., Pak, A. C., Li, X., & Gardner, E. L. (2006). Cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 inhibits cocaine-primed relapse in rats: role of glutamate in the nucleus accumbens. *J Neurosci*, *26*(33), 8531-8536. doi:10.1523/JNEUROSCI.0726-06.2006
- Yalachkov, Y., Kaiser, J., & Naumer, M. J. (2010). Sensory and motor aspects of addiction. *Behav Brain Res*, *207*(2), 215-222. doi:10.1016/j.bbr.2009.09.015
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Moreira, F. A., & Guimaraes, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*, *39*(4), 421-429. doi:/S0100-879X2006000400001