



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2021 N° 210

Impact des Psychédéliques sur le Craving : Revue Systématique de la Littérature

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 16/09/2021

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Sophie-Athéna CHAPRON

Née le 13/10/1992 à Laxou

Sous la direction du Professeur Marc AURIACOMBE

PRESIDENT ET MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Benjamin ROLLAND	Président
Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK	Membre du jury
Madame la Professeure Caroline DEMILY	Membre du jury
Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE	Directeur

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Administrateur Provisoire de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Éducation (INSPÉ)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Électrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2020/2021

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Échelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie (<i>en retraite à compter du 01/03/2021</i>)
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
MIOSSEC	Pierre	Rhumatologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire (<i>à la retraite au 01.04.2021</i>)
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Cardiologie (<i>en disponibilité jusqu'au 31.08.21</i>)
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Échelon 1

BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie

EDERY	Charles Patrick	Génétique
GAUCHERAND GUEYFFIER	Pascal François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HONNORAT LERMUSIAUX LINA	Jérôme Patrick Bruno	Neurologie Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MERTENS MORELON MOULIN	Patrick Emmanuel Philippe	Neurochirurgie Néphrologie Endocrinologie
NEGRIER RODE SCHOTT-PETHELAZ	Claude Gilles Anne-Marie	Hématologie ; transfusion Médecine physique et de réadaptation Épidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY TERRA TURJMAN	Eric Jean-Louis Francis	Oto-rhino-laryngologie Psychiatrie d'adultes ; addictologie Radiologie et imagerie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

ADER ARGAUD AUBRUN BADET BERTHEZENE BESSEREAU BRAYE	Florence Laurent Frédéric Lionel Yves Jean-Louis Fabienne	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Réanimation ; médecine d'urgence Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Urologie Radiologie et imagerie médicale Biologie cellulaire Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD CALENDER CHAPURLAT CHARBOTEL COLOMBEL COTTIN COTTON DAVID DEVOUASSOUX DI FILLIPO DUBERNARD DUBOURG	Yesim Alain Roland Barbara Marc Vincent François Jean-Stéphane Mojgan Sylvie Laurence Gil	Hématologie ; transfusion Génétique Rhumatologie Médecine et santé au travail Urologie Pneumologie ; addictologie Radiologie et imagerie médicale Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Anatomie et cytologie pathologiques Cardiologie Physiologie Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMORTIER FANTON FAUVEL FELLAHI FERRY FOURNERET FROMENT (TILIKETE) GUENOT GUICHAUD JACQUIN-COURTOIS JAVOUHEY JUILLARD JULLIEN KODJIKIAN KROLAK SALMON	Jérôme Laurent Jean-Pierre Jean-Luc Tristan Pierre Caroline Marc Laurent Sophie Etienne Laurent Denis Laurent Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Médecine légale Thérapeutique Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Maladies infectieuses ; maladies tropicales Pédopsychiatrie ; addictologie Neurologie Neurochirurgie Radiologie et imagerie médicale Médecine physique et de réadaptation Pédiatrie Néphrologie Dermato-vénéréologie Ophtalmologie Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la

LESURTEL	Mickaël	reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Chirurgie générale
MICHEL	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MURE	Pierre-Yves	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
NICOLINO	Marc	Chirurgie infantile
PICOT	Stéphane	Pédiatrie
PONCET	Gilles	Parasitologie et mycologie
POULET	Emmanuel	Chirurgie viscérale et digestive
RAVEROT	Gérald	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
		Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROSSETTI	Yves	Médecine Physique de la Réadaptation
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
VANHEMS	Philippe	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCLOS	Antoine	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive

MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Pédiatrie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROMAN	Sabine	Gastroentérologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie
VENET	Fabienne	Immunologie

**Professeur des Universités
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

Professeurs associés autres disciplines

BERARD	Annick	Pharmacie fondamentale ; pharmacie clinique
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LAMBLIN	Géry	Gynécologie ; obstétrique

Professeurs émérites

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie

PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SCHEIBER	Christian	Biophysique ; Médecine Nucléaire
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Endocrinologie
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOUTY	Aurore	Chirurgie infantile
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COUTANT	Frédéric	Immunologie

CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothée	Neurochirurgie
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACON REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LEMOINE	Sandrine	Néphrologie
LILLOT	Marc	Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire
VILLANI	Axel	Dermatologie, vénéréologie

Maître de Conférences

Classe normale

DALIBERT	Lucie	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Maitre de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE Marc

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

DE FREMINVILLE	Humbert
PERROTIN	Sofia
PIGACHE	Christophe
ZORZI	Frédéric

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Merci aux membres du jury

A monsieur le professeur Benjamin ROLLAND

Pour avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie également d'avoir contribué à faire du choix de l'addictologie une évidence, et de m'avoir aiguillée dans mes projets, même s'ils se réaliseront malheureusement loin du SUAL. Merci de m'avoir fait bénéficier de votre précieux encadrement, en clinique comme en recherche, sans lequel ce travail n'aurait pas été possible. Votre pratique efficace et aiguisée de l'addictologie restera une source d'inspiration majeure pour ma pratique future.

A madame la professeure Caroline DEMILY

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury, et pour la richesse des enseignements que vous nous avez dispensés au long de ce cursus d'internat.

A monsieur le professeur Nicolas FRANCK

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury. Je vous remercie pour la bienveillance que vous m'avez accordée au long de mon parcours d'interne. Celle-ci m'a notamment permis de découvrir la pratique de la réhabilitation psychosociale, qui a été une étape forte de mon apprentissage.

A monsieur le professeur Marc AURIACOMBE

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre accueil chaleureux au sein du laboratoire SANPSY, puis au sein du CSAPA. Je vous remercie de m'avoir transmis votre vision passionnante et redoutablement pertinente de l'addictologie. Merci également de m'avoir accompagnée et encouragée pour nos travaux en cours, et d'avoir accepté d'y inclure ce sujet inattendu. Je suis honorée de travailler à vos côtés et me réjouis de la poursuite de notre collaboration.

Merci à tous les collègues et encadrants qui ont accompagné mon parcours ces cinq dernières années :

A toute l'équipe de la Chamoise, pour m'avoir permis de débiter mon internat dans la douceur et la confiance.

A toute l'équipe de l'UJA, pour votre accueil chaleureux. Merci Morgane pour tes précieux conseils, et merci à toi Véronique pour ton incroyable bienveillance. Ton humanité m'accompagne et me guide encore maintenant.

A toute l'équipe de l'unité Henri Ey, pour ce semestre riche en apprentissages.

A toute l'équipe de l'UPRM, pour votre accueil, pour votre gentillesse et pour le partage de vos compétences indispensables ; merci Marine pour ta disponibilité et ta bonne humeur.

A toute l'équipe du 3^e de la CMME, et au Professeur Gorwood pour m'y avoir accueillie à deux reprises. Votre travail exceptionnel continue de susciter mon admiration et me motive dans mes propres projets. Merci Yann et Laura pour votre confiance. Merci à l'équipe infirmière pour son accueil !

A toute l'équipe du SUAL, pour votre accueil et votre gentillesse. Merci Christophe pour m'avoir appris à remettre le patient au centre de la pratique addictologique.

A toute l'équipe du laboratoire SANPSY, pour votre accueil chaleureux malgré le contexte particulier. Merci d'être restés disponibles, particulièrement Laura et Jean-Marc, pour m'accompagner dans les tribulations infinies de ce travail, qui n'aurait pas été possible sans votre aide. Merci également à Fuschia, Sarah et Lucie pour votre encadrement et votre bonne humeur !

A toute l'équipe du CSAPA Charles Perrens, pour la place que vous m'avez accordée au sein de votre équipe. Votre grand respect des patients et votre conscience professionnelle m'ont profondément inspirée. Merci Mathieu pour ta disponibilité et ta camaraderie !

A toute l'équipe du centre référent TCA de Lyon, pour ce dernier semestre très riche sur les plans tant clinique qu'humain. Merci particulièrement à Diane, pour ta bienveillance remarquable, et la finesse de tes entretiens dont j'essaie de m'imprégner.

A tou.te.s les patient.e.s que j'ai rencontré.e.s, pour la confiance que vous m'avez accordée.

Merci à ma famille et à mes amis, pierres angulaires de ce travail et bien plus :

A mes parents et à mes sœurs, pour votre présence et votre amour. Rien n'aurait été possible sans « la famille parfaite ». Je mesure chaque jour l'incroyable chance que j'ai d'en faire partie. Merci à Erwan et Nico qui apportent un peu de bière dans tout ça, et à Apolline pour la joie qu'elle nous procure.

A mes grands-parents, pour vos encouragements et votre affection. Vos histoires et votre courage me guident.

A Tatie, Tonton, Jérôme et Juju, pour votre bonne humeur, pour les maisons en pain d'épice, les cris au Monopoly, les démos de danse endiablées !

Aux Pussicats Estelle et Pauline, pour votre soutien inconditionnel malgré les années et la distance !

Aux Roots, anciens et nouveaux, pour la fête et pour le reste ! Merci Thomas pour nos discussions au milieu des cuisines ! Merci Storm, pour avoir peut-être un peu inspiré ce travail avec tes histoires de graines. A Loïc pour ton anticonformisme stimulant. Merci à l'équipe du Poitigeac pour cette semaine de voyage intergalactique renouvelée !

Aux collègues et maintenant amis du Tutorat, pour ces années de cohésion, de soutien et de folies. A Pascal, Méli, Thomas, et les autres, pour m'avoir accueillie dans cette grande famille. A Camille et Marie pour le beau travail réalisé ensemble. A Aurore, pour ton amitié et ta spontanéité qui me font un bien fou. A Aurélien, merci d'avoir embelli ces dures semaines de travail par ta médisance rafraichissante ! A Sam pour ta créativité qui m'inspire. Merci à tous les autres, qui ont fait de ces années de fac des superbes souvenirs.

Aux co-internes de Lyon, que je quitte (géographiquement) à regret. Merci à tous d'avoir ensoleillé ce premier semestre burgien ; merci pour la coloc de folie, pour les parties de tarot, pour les soirées à la cave, pour le ragga dancehall, pour votre ouverture d'esprit et pour nos conversations passionnantes. Merci Marie, Maeva, Charlotte, Harold, Eliaz, Sarah, Oriane, Rachel, Caro, Pablo, Hugo, Thomas, Constance, Martin, Renaud, et les autres... Merci Clémence pour ta présence indéfectible et ta fraîcheur ! Merci Guigui pour ces folles soirées et pour toutes celles à venir malgré tout ! Merci à toi et à Julia pour l'énorme travail que vous avez fourni pour cette revue.

A Diane, ma chamane personnelle. Merci pour nos discussions interminables, pour la perspective que tu ajoutes à ma vie.

A Allan, pour ton hyperactivité épuisante mais tellement indispensable.

A Laura, merci ma belle également pour ce travail, pour ta positivité à toute épreuve et ton sourire antidépresseur !

A Briac et Camille, pour avoir politisé et enjolivé cette année de M2. Merci Camille pour avoir participé à ce travail malgré tes propres obligations !

Aux nouveaux copains de Bordeaux, et à toutes les aventures qui nous y attendent.

A Titouan, merci d'être entré dans ma vie et d'y avoir fait la révolution.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
ABRÉVIATIONS	16
I. INTRODUCTION.....	17
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	22
1) <i>Critères de sélection des études</i>	22
2) <i>Sources d'information</i>	22
3) <i>Stratégie de recherche</i>	22
4) <i>Processus de sélection</i>	23
5) <i>Gestion des données</i>	23
6) <i>Synthèse des données</i>	24
7) <i>Évaluation de la qualité</i>	24
III. RESULTATS	25
1) <i>Sélection des études</i>	25
2) <i>Caractéristiques des études incluses</i>	26
a. <i>Caractéristiques des participants</i>	26
b. <i>Designs et interventions</i>	26
c. <i>Outils de mesure du craving</i>	28
3) <i>Synthèse des résultats</i>	28
a. <i>Changement du niveau de craving</i>	28
b. <i>Évolution des changements du niveau de craving dans le temps</i>	29
4) <i>Effets indésirables</i>	29
5) <i>Évaluation de la qualité des études incluses</i>	30
IV. DISCUSSION	31
RÉFÉRENCES.....	38
ANNEXE	45
CONCLUSIONS.....	92

ABRÉVIATIONS

ACQ : Alcohol Craving Questionnaire

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

AUQ : Alcohol Urge Questionnaire

BSCS : Brief Substance Craving Scale

CARE : CAse Reports checklist

CCQ : Cocaine craving Questionnaire

COREQ : COnsolidated criteria for REporting Qualitative research checklist

DMT : Diméthyltryptamine

DUQ : Drug Urge Questionnaire

DXM : Dextrométhorphone

EVA : Échelle visuelle analogique

HCQ : Heroin Craving Questionnaire

LSD : Diéthyllysergamide

MDMA : Méthylènedioxy-méthamphétamine

NOS : Newcastle-Ottawa Scale

PACS : Penn Alcohol Craving Scale

PCP : Phencyclidine

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QSU : Questionnaire on Smoking Urges

RoB 2.0 : Risk of Bias

ROBINS-I : Risk of Bias In Non-randomized Studies

Ce travail a fait l'objet d'un article rédigé initialement en anglais et actuellement en cours de finalisation, présenté en annexe.

I. INTRODUCTION

L'addiction est une pathologie chronique, caractérisée par un défaut de contrôle de l'usage d'une substance ou d'un comportement gratifiant (1-3). En 2010, 5,7 millions de décès étaient attribués au tabac dans le monde, la consommation atteignant 31,1% chez les hommes et 6,2% chez les femmes en 2012 (4). En 2016, on estimait à 100,4 millions le nombre de personnes souffrant d'un trouble de l'usage d'alcool dans le monde, tandis que 22,1 millions étaient concernés par un trouble d'usage de cannabis, et 26,8 millions par un trouble d'usage des opiacés. 2,8 millions de morts étaient ainsi attribués à l'usage d'alcool, et 452 000 à l'usage de substances (5). De plus, l'actuelle crise des opiacés qui frappe l'Amérique du Nord constitue un problème de santé publique majeur, nécessitant le développement rapide de nouveaux traitements (6). Les substances psychédéliques pourraient représenter d'intéressants candidats à cet égard (7).

De nombreuses études ont mis en évidence l'importance du craving dans la compréhension et le traitement des addictions (8-11). Le craving peut être défini comme l'expérience subjective du désir de faire usage d'une substance (9), souvent décrit comme intense, impérieux (12), et non souhaité (2, 10). Le craving a été associé à une large variété de réactions émotionnelles (telles que l'anxiété et l'irritabilité) et psychophysiologiques (telles qu'une augmentation de la salivation, de la conductance cutanée, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle) (8, 12). Il s'agit d'un phénomène dynamique, présentant des variations importantes au cours d'une même journée (9) ; variations associées aux affects, négatifs comme positifs, au niveau de stress, aux signaux environnementaux évocateurs de la substance, ainsi qu'à l'usage de celle-ci (10). Le craving a été identifié comme un prédicteur majeur de l'usage de substance et de rechute chez les patients abstinents (8-11), ceci confirmant son caractère central dans l'addiction (2, 13), et son statut de cible thérapeutique d'intérêt majeur (14).

Les traitements pharmacologiques actuels des addictions sont peu nombreux ne ciblent qu'un nombre limité de substances, à l'exclusion notamment de la cocaïne (15) et du cannabis (16), ne permettant l'accès à un traitement efficace qu'à une partie des personnes souffrant d'un trouble d'usage. La recherche de nouveaux agents pharmacologiques dans ce domaine apparaît ainsi indispensable ; dans ce contexte, de nombreux auteurs ont souligné le caractère prometteur de plusieurs substances dites psychédéliques (17-22).

Les psychédéliques sont un groupe de substances psychoactives provoquant de profondes modifications de la conscience, via une altération majeure des processus perceptifs, cognitifs et affectifs (23, 24). Le terme « psychédélique » s'applique aux psychédéliques dits classiques, qui exercent principalement une action agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, incluant les tryptamines telles que la diméthyltryptamine (DMT), la psilocybine et le diéthyllysergamide (LSD), et les phénéthylamines, telles que la mescaline (23-25), ainsi qu'aux empathogènes, ou entactogènes, qui sont des libérateurs et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la dopamine, tels que la méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), à des anesthésiques dissociatifs, agissant comme des antagonistes du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), tels que la kétamine et le dextrométhorphan, et aux hallucinogènes atypiques, dont l'alcaloïde indolique ibogaïne (24). Enfin, d'autres substances sont plus rarement considérées parmi les psychédéliques, telles que la salvinorine A, l'atropine, le datura et le cannabis (24). Certains auteurs considèrent impropre l'utilisation du terme psychédélique pour se référer à d'autres substances que les psychédéliques classiques, considérant l'action agoniste 5-HT_{2A} comme un processus clé de l'expérience psychédélique (23, 26), tandis que d'autres soulignent leurs nombreuses analogies en termes d'expérience subjective et d'effets pharmacologiques d'aval (24, 27-31). Considérant ce dernier argument, ainsi que l'intérêt suscité par la plupart de substances psychédéliques, classiques ou non, dans le traitement des addictions, cette revue inclut les psychédéliques dans leur définition la plus large.

La mescaline est le premier des psychédéliques classiques à avoir été isolé chimiquement (24). On la trouve dans plusieurs espèces de cactus, tels que *Lophophora williamsii* (peyotl) (17, 23, 26), et son utilisation religieuse parmi les peuples autochtones d'Amérique du Nord et du Sud remonterait à plus de 5 700 ans (24). La DMT est contenue dans les feuilles de la plante *Psychotria viridis*. Elles composent avec la tige de la plante *Banisteriopsis caapi* l'ayahuasca, une préparation utilisée depuis des siècles par les populations indigènes des pays d'Amazonie à des fins rituelles (17, 26, 32). La psilocybine, précurseur du composé psychoactif psilocine, est contenue dans plus de 100 espèces de champignons, et est également utilisée dans un contexte religieux depuis des siècles en Amérique centrale (24, 33). Le LSD est quant à lui une tryptamine dérivée des alcaloïdes de l'ergot de seigle (34), synthétisé en 1938 par Albert Hofmann, chimiste aux laboratoires Sandoz (24).

Parmi les entactogènes, La MDMA est la drogue de synthèse la plus étudiée (35), et la plus utilisée dans le cadre récréatif (24). Combinant des effets catécholaminergiques et sérotoninergiques, cet analogue de la phénéthylamine provoque des effets subjectifs spécifiques, caractérisés notamment par une forte augmentation du comportement prosocial (24), attribué à son action agoniste 5-HT_{2AR} (23, 24, 35).

Les anesthésiques dissociatifs comprennent notamment la phencyclidine (PCP), la kétamine, le dextrométhorphan (DXM). La kétamine a récemment fait l'objet de nombreuses recherches et d'une mise sur le marché pour le traitement de la dépression et de la crise suicidaire (36, 37). Il a été démontré que des doses subanesthésiques de kétamine induisaient des effets dissociatifs et perceptuels « de type psychédélique » (27, 30, 38), effets influencés par l'environnement et conduisant à une expérience subjective significative, permettant sa classification par certains auteurs parmi les substances psychédéliques (24, 30).

L'ibogaïne est un alcaloïde indolique issu de la racine de l'arbuste *Tabernanthe iboga*, utilisée dans les milieux médicaux et spirituels en Afrique centrale occidentale (39, 40). Son mécanisme d'action, complexe et non totalement élucidé, comporte une action sur les récepteurs nicotiques, NMDA, sigma, kappa- et mu-opioïdes (17, 24, 39, 40). L'efficacité de l'ibogaïne dans le sevrage des opiacés a fait l'objet d'une attention particulière, recherche partiellement interrompue en raison de cas de décès liés à sa toxicité cardiaque (41), et à la suspicion d'une neurotoxicité (24, 39). À partir du milieu des années 1990, l'usage de l'ibogaïne s'est répandu dans les milieux médicaux alternatifs pour le traitement des addictions (40).

Après la première synthèse du LSD en 1938 et particulièrement au cours des années 1950 et 1960, les psychédéliques ont constitué un domaine de recherche florissant, principalement axé sur les effets de la mescaline, du LSD et de la psilocybine (23, 24). À partir de la fin des années 1960, l'usage récréatif du LSD s'est répandu et a largement été associé à la contre-culture des années 1970 (23). Ce contexte a entraîné une forte incrimination médiatique des psychédéliques qui, associée à un souci de maintien de l'ordre de la part des autorités, a freiné l'expansion de la recherche sur les psychédéliques. Le classement des psychédéliques classiques en 1970, puis de la MDMA en 1985 dans l'annexe I du Controlled Substances Act aux États-Unis, et en France la loi du 31 décembre 1970, ont définitivement mis un terme à la recherche sur les psychédéliques, malgré des résultats prometteurs (20, 24). Le domaine est par la suite resté à l'arrêt jusqu'aux années 1990, qui l'ont vu renaître progressivement à travers plusieurs projets de recherche (23, 34). La recherche sur les psychédéliques a connu un grand retour au cours des deux dernières décennies, portant principalement sur la psilocybine, la kétamine et la MDMA (34).

L'impact des psychédéliques classiques et non classiques sur de nombreuses pathologies psychiatriques a fait l'objet d'une recherche croissante au cours des deux dernières décennies. Des résultats prometteurs ont notamment été mis en évidence pour l'anxiété et la dépression résistante avec l'ayahuasca (32, 42, 43), pour le trouble de stress post-traumatique avec la MDMA (44, 45), pour l'anxiété associée aux pathologies mortelles avec le LSD (46, 47), pour l'anxiété (48) et la dépression

associée aux cancers menaçant le pronostic vital (49, 50) et pour les troubles obsessionnels compulsifs (51) avec la psilocybine.

Alors que les psychédéliques sont pour la plupart actuellement classés parmi les substances illicites dans la majorité des régions du monde et notamment en France (52), des travaux de recherche anciens comme actuels suggèrent leur potentiel dans le traitement des addictions (17, 19, 20, 24, 53).

Des années 1950 au début des années 1970, plus de 30 essais visant à tester l'efficacité du LSD dans le traitement de l'addiction à l'alcool ont été conduits (25). Deux récentes revues de la littérature incluant certains de ces essais ont conclu à une efficacité prometteuse du LSD pour le traitement du trouble de l'usage d'alcool, malgré les limites méthodologiques inhérentes aux publications de cette époque qui modèrent la portée de ce résultat (43, 54). La kétamine représente depuis les années 1990 un objet d'une recherche pour le traitement des addictions, une série d'essais sur le traitement des troubles d'usage d'alcool, de la cocaïne et des opiacés ayant été publiée (22, 55). Depuis la fin des années 1990 également, l'ibogaïne a fait l'objet d'une utilisation croissante dans le traitement des addictions, dans plusieurs pays en milieu médicalisé spécialisé, quelques essais suggérant son efficacité dans le traitement des troubles d'usage d'alcool et de substances (56). L'ayahuasca a quant à elle principalement été étudiée dans le contexte du traitement des addictions au cours de cérémonies rituelles en Amérique du Nord (57), notamment au sein d'églises brésiliennes l'utilisant comme sacrement, telles que le Santo Daime (58). Deux récents essais ouverts visant à évaluer l'efficacité de la psilocybine dans le traitement du trouble d'usage d'alcool (59) et du tabac (60) ont ouvert la voie à des essais contrôlés randomisés à plus grande échelle, actuellement en cours de réalisation (61) (NCT04141501). Enfin, à ce jour, un unique essai ouvert a évalué l'innocuité et la tolérabilité de la psychothérapie assistée par la MDMA chez les patients souffrant de trouble d'usage d'alcool (62).

Malgré ce corpus croissant en faveur d'une efficacité des psychédéliques dans le traitement des addictions, leur mécanisme d'action demeure pour l'heure inconnu (19, 20), et leur impact sur le craving a notamment fait l'objet de peu d'études. Compte tenu de l'importance du craving dans les processus de l'addiction, cette information apparaît pourtant utile pour la compréhension des mécanismes d'action des psychédéliques dans cette indication, et aiderait à la définition de recommandations en vue d'un usage futur en pratique clinique. Ainsi, un impact spécifique sur le craving viendrait soutenir l'hypothèse d'une efficacité de ces substances sur les processus addictifs, au-delà d'un impact global et non spécifique sur l'humeur, l'anxiété et la qualité de vie, qui permettrait une amélioration des symptômes de l'addiction. A cet égard, une étude de cet aspect apparaît nécessaire. Il n'existe à notre connaissance aucune revue ayant porté sur l'impact des psychédéliques sur le craving. Nous proposons donc ici d'explorer le lien entre les substances psychédéliques et le craving au travers d'une revue

systematique de la litterature. Nous avons pour ce faire choisi d'etudier les psychedeliques dans leur definition la plus large, afin de ne pas omettre d'information d'interet pour ce domaine emergent.

L'objectif de cette revue systematique est de determiner si l'utilisation de substances psychedeliques est associee a des modifications du craving en population humaine adulte, en milieu medicalise ou non. Cette revue aborde egalement les mecanismes d'action et les potentiels facteurs qui pourraient impacter cet effet des psychedeliques sur le craving, ainsi que la tolerabilite de ces substances.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette revue applique les recommandations de la méthode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (63). Elle a fait l'objet d'un protocole, enregistré sur le registre prospectif international pour les revues systématiques PROSPERO le 18 avril 2021 (protocole numéro CRD42021242856) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

1) Critères de sélection des études

Les critères d'inclusion des études sélectionnées étaient les suivants : (a) Participants : les populations des études sélectionnées incluaient des participants présentant un ou plusieurs trouble(s) d'usage d'alcool, du tabac ou de substances. Sur la base de recherches préliminaires, nous avons fait le choix de nous focaliser sur les addictions avec substances, dans le but de simplifier l'équation de recherche et au vu de l'absence attendue de littérature concernant les addictions sans substance. Les participants des études sélectionnées étaient des adultes de tout âge, genre et origine géographique. (b) Intervention : usage de psychédéliques dans leur plus large définition (psilocybine, DMT, LSD, mescaline, ibogaïne, kétamine ou MDMA), quels que soient la durée, la dose et le contexte d'administration (médicalisé ou non, rituel, récréatif). (c) Type d'étude : les études incluses étaient observationnelles ou interventionnelles, qualitatives ou quantitatives, incluant des essais contrôlés randomisés (ECR), des essais ouverts, des études de cohorte prospectives et rétrospectives, des études cas-contrôle, des études transversales, des séries de cas et des rapports de cas. (d) Résultats : le principal résultat d'intérêt était toute mesure du craving, psychométrique, neuropsychologique ou qualitative.

Les études en population animale ou pédiatrique, ainsi que les études qui ne rapportaient pas de résultats de mesure du craving étaient exclues. Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français étaient exclus de la revue.

2) Sources d'information

Nous avons interrogé les bases de données en ligne PubMed, PsycInfo et Scopus jusqu'au 30 juin 2021. Cette recherche a été complétée par l'examen des articles en cours de publication sur le site <https://psyarxiv.com/> ainsi que des protocoles enregistrés sur le site <https://www.clinicaltrials.gov/>. Une recherche manuelle parmi les références des articles obtenus a également été réalisée en vue de rechercher des études supplémentaires.

3) Stratégie de recherche

Les articles étaient extraits des bases de données en ligne PubMed, PsycInfo et Scopus à l'aide de l'équation de recherche suivante (exemple de l'équation spécifique à la base de données PubMed) :

(psychedelic-assisted therapy) OR (((("Psychedelics") OR ("Hallucinogens"[Mesh]) OR ("Psilocybin"[Mesh]) OR ("N,N-Dimethyltryptamine"[Mesh]) OR ("Banisteriopsis"[Mesh]) OR ("Ayahuasca") OR ("5-MeO-DMT") OR ("Mescaline"[Mesh]) OR ("Ibogaine"[Mesh]) OR ("Lysergic Acid Diethylamide"[Mesh]) OR ("Harmine"[Mesh]) OR ("Bufotenin"[Mesh]) OR ("N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine"[Mesh]) OR ("2,5-Dimethoxy-4-Methylamphetamine"[Mesh]) OR ("Ketamine"[Mesh])) AND (("Craving"[MeSH Terms]) OR ("Inhalant Abuse"[MeSH Terms]) OR ("Marijuana Abuse"[MeSH Terms]) OR ("Alcoholism"[MeSH Terms]) OR ("Tobacco Use Disorder"[MeSH Terms]) OR ("Amphetamine-Related Disorders"[MeSH Terms]) OR ("Cocaine-Related Disorders"[MeSH Terms]) OR ("Opium Dependence"[MeSH Terms]) OR ("Morphine Dependence"[MeSH Terms]) OR ("Heroin Dependence"[MeSH Terms]) OR ("behavior, addictive"[MeSH Terms]))) NOT ((("N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine"[Mesh]) AND ("Amphetamine-Related Disorders"[MeSH Terms]))

Une équation n'utilisant pas les termes MESH a également été utilisée pour retrouver les articles publiés sur la période 2020-2021.

Nous avons exclu dans l'équation de recherche les articles correspondant à la fois au terme « MDMA » et au terme « trouble de l'usage des amphétamines », cette association provoquant l'extraction de tous les articles relatifs à la MDMA. Des recherches préliminaires nous ont permis de constater l'absence d'articles relatifs au traitement du trouble de l'usage des amphétamines par la MDMA.

4) Processus de sélection

L'examen des titres puis des abstracts des articles inclus par au moins deux auteurs a permis l'exclusion des publications ne correspondant pas aux critères d'inclusion (a), (b) ou (c), ou comportant un des critères d'exclusion. Les études ne se référant pas directement au craving au vu de leur titre et abstract, et dont l'objectif principal ne correspondait pas à l'exploration du craving, n'étaient de ce fait pas exclues. Les textes entiers des études retenues étaient obtenus et examinés. Un troisième auteur intervenait en cas de désaccord sur l'inclusion d'une étude à chaque étape de la sélection.

5) Gestion des données

Le logiciel de gestion des références ENDNOTE X9 était utilisé pour extraire et gérer les références.

Les données des articles sélectionnés étaient extraites par un auteur à l'aide d'un formulaire d'extraction standardisé, puis relues et corrigées au besoin par un deuxième auteur. Un troisième auteur était sollicité en cas de désaccord concernant les données extraites. Les données collectées incluaient les informations démographiques, méthodologiques, relatives à l'intervention et aux résultats.

Les variables suivantes étaient notamment extraites : (a) Caractéristiques de l'étude : auteurs, année de publication, revue scientifique. (b) Caractéristiques des participants : taille de l'échantillon, âge, genre, trouble(s) d'usage. (c) Méthodes : design de l'étude, environnement, type de psychédélique étudié, dose, fréquence et durée du traitement, contrôle, durée du suivi. (d) Résultats : résultat principal, outil de mesure du craving et résultats, facteurs associés aux résultats, effets indésirables.

Concernant l'information relative au craving et dans le but de ne pas exclure d'information d'intérêt, nous considérons les périphrases telles que "urge to use" et "desire to use".

Le résultat principal était le changement dans le niveau de craving à la suite de l'usage de psychédéliques, évalué par une échelle de mesure du craving, par auto ou hétéro-questionnaire, ou par toute autre méthode, incluant les interviews qualitatifs. Les résultats secondaires incluaient (a) les facteurs potentiels impactant l'effet des psychédéliques sur le craving. (b) La tolérabilité : effets indésirables rapportés, sévérité.

6) Synthèse des données

Les résultats étaient présentés sous forme d'une synthèse narrative.

7) Évaluation de la qualité

Les études cas-contrôle, transversales et de cohorte étaient évaluées à l'aide de l'échelle "Newcastle-Ottawa Scale" (NOS) (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Les études interventionnelles non randomisées étaient évaluées à l'aide de l'outil standardisé de mesure du risque de biais "Risk of Bias In Non-randomized Studies" (ROBINS-I) (<https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool>) et les études interventionnelles randomisées à l'aide de l'outil "Risk of Bias" (RoB 2.0) (<https://training.cochrane.org/resource/rob-20-webinar>). Les études qualitatives étaient évaluées à l'aide de la checklist "COnsolidated criteria for REporting Qualitative research" (COREQ) (64), et les rapports de cas à l'aide de la checklist "CAse Reports" (CARE) (65).

III. RÉSULTATS

1) Sélection des études

La **figure 1**, en annexe (page 56), présente le procédé de sélection des études sous forme d'un diagramme de flux (flow chart) (Liberati, Altman et al. 2009). La stratégie de recherche dans les bases de données précédemment décrite nous a permis d'identifier 2024 articles, neuf articles supplémentaires ont été identifiés via d'autres sources (recherche « manuelle », par exemple parmi les références des articles identifiés), et un article a été identifié dans les suites via alerte email EBSCOhost. Après exclusion des duplicatas et des articles jugés non pertinents au regard des critères d'inclusion et d'exclusion sur la base de leurs titre et abstract, 103 articles ont fait l'objet d'une évaluation sur texte intégral afin d'en déterminer l'éligibilité. 32 de ces articles correspondaient aux critères d'inclusion à la lecture du texte intégral et ont été inclus dans la revue, correspondant à 26 études différentes (59, 60, 62, 66-88). Le taux de concordance (kappa de Cohen) entre les auteurs pour la sélection sur texte entier était de 0,79. Dix des articles inclus correspondaient à quatre études différentes ayant donné lieu à plusieurs articles (70, 89), (60, 90, 91), (85, 92, 93) et (57, 88). Par souci de clarté, nous nous référons à ces études à l'aide de l'article principal correspondant (60, 70, 85, 88).

2) Caractéristiques des études incluses

Le **tableau 1**, en annexe (table 1, page 57), propose un résumé des caractéristiques méthodologiques et des résultats des études incluses.

a. *Caractéristiques des participants*

La taille des échantillons des études incluses était en moyenne de 78 participants et variait de un participant dans deux rapports de cas (67, 82) à 444 participants dans une étude transversale par sondage en ligne (75). Au total, les 26 études incluaient 2028 participants. L'âge moyen des participants était de 37,2 ans et variait de 22,3 ans (79) à 53 ans (72). Trois études n'incluaient que des hommes (67, 81, 86) et une étude incluait uniquement des femmes (82). La plupart des études présentaient des échantillons mixtes, avec 31,2 % de femmes au total.

Sept études évaluaient l'impact des substances psychédéliques sur des participants présentant un trouble de l'usage d'alcool (59, 62, 67, 72, 76, 81, 86), cinq études un trouble de l'usage des opiacés (68, 79, 80, 82, 84), quatre un trouble de l'usage de la cocaïne (69-71, 73) et deux un trouble de l'usage du tabac (60, 78). Sept études incluaient des participants présentant au moins deux troubles d'usage (66, 75, 77, 83, 85, 87, 88), tandis qu'une étude incluait des participants présentant une consommation d'alcool à risque (selon l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)) sans trouble d'usage toutefois (74).

b. *Designs et interventions*

Douze des études incluses étaient interventionnelles, dont huit essais contrôlés randomisés en double aveugle, tous évaluant l'efficacité de la kétamine dans différents troubles d'usage (70-74, 79-81). Parmi les comparateurs, on retrouvait du sérum physiologique (74, 81), une injection intramusculaire de kétamine à dose sub-psychédélique (0,20 mg/kg) (79), une injection unique versus des injections répétées dans le temps (80), du lorazepam 2 mg (71), du midazolam 0,025 mg/kg (70, 72, 73) et enfin une procédure modifiée (utilisant un stimulus neutre, par du jus d'orange, au lieu d'alcool) de récupération/déstabilisation des souvenirs de récompense inadaptés à l'alcool (74).

Les quatre autres études interventionnelles étaient des essais ouverts (59, 60, 62, 86).

Les autres études étaient des études transversales quantitatives (84), mixtes (88) ou qualitatives, incluant des études qualitatives de terrain au sein de communautés ou de retraites utilisant l'ayahuasca à visée rituelle ou de guérison (69, 83, 87, 88), des sondages en ligne (75-78) et des extractions de discussions de forum en ligne (66), des rapports de cas (82) et des séries de cas (85), ainsi qu'une étude observationnelle de cohorte (68).

La substance psychédélique la plus évaluée était la kétamine, dans neuf études (70-74, 79-82), suivie par l'ibogaïne dans cinq études (66, 68, 77, 84, 85), l'ayahuasca dans quatre études (69, 83, 87, 88), la psilocybine dans deux études (59, 60) et enfin la MDMA dans une étude (62). Cinq études évaluaient plusieurs substances, parmi lesquelles l'ayahuasca, la DMT, l'ibogaïne, la mescaline, le LSD, les graines de gloire du matin (graines de liseron) et la psilocybine (67, 75, 76, 78, 86).

La voie d'administration n'était pas rapportée dans plus de la moitié des études. Lorsque spécifiée, la voie orale était utilisée pour l'ayahuasca (88), la kétamine (82), l'ibogaïne (84, 85), la MDMA (62) et la psilocybine (59), tandis que les voies intramusculaire (79, 80) et intraveineuse (70-73, 81) étaient utilisées pour la plupart des administrations de kétamine. Une étude faisait état d'une administration intramusculaire de LSD et de psilocybine (86), et une autre d'un usage de DMT par voie inhalée (67). Les doses utilisées variaient de 100 à 800 µg pour le LSD en intramusculaire (86), de 0,3 to 0,4 mg/kg pour la psilocybine par voie orale (59, 60), et de 0,1 (81) à 0,7 mg/kg pour la kétamine par voie intraveineuse (70-72). La kétamine utilisée par voie intramusculaire était administrée à la dose de 2 mg/kg (79, 80), et par voie orale à la dose de 1 mg/kg (82). L'ibogaïne utilisée par voie orale était administrée à des doses variant de 8 (85) à 20 (84) mg/kg. La DMT était utilisée à des doses allant de 5 à 7 mg (67). La MDMA était administrée à la dose de 187,5 mg (62).

Neuf études évaluaient l'impact d'une administration unique de psychédéliques (68, 70, 72-76, 79, 85); cinq études rapportaient deux administrations (59, 62, 67, 71, 81), deux études trois administrations (60, 80) et une étude évaluait l'impact de 6 à 30 administrations de psilocybine et LSD, en alternance (86). Une étude avait pour objectif la comparaison d'une unique administration versus plusieurs (trois) administrations répétées dans le temps de kétamine, accompagnées d'une psychothérapie spécifique (80).

La plupart des études évaluaient l'utilisation de psychédéliques en milieu médical, tandis que quatre décrivaient des usages d'ayahuasca en contextes rituels. (69, 83, 87, 88). Les quatre études utilisant des sondages en ligne (75-78) et celle examinant des forums de discussion en ligne (66) évaluaient l'usage de psychédéliques dans des contextes variés.

Les participants bénéficiaient généralement de co-interventions en plus de l'administration de psychédéliques, incluant des prises en charge hospitalières (70, 73, 82, 85, 86), des séances de psychothérapie (79, 86), comprenant des séances de préparation psychologique à l'administration de psychédéliques (59, 79, 80), de suivi après l'expérience (67, 79, 80), de thérapie motivationnelle (59, 60, 62, 72, 85), de soutien psychologique focalisé sur l'addiction (80), de pleine conscience, et des exercices de méditation (71, 72, 88), des thérapies de groupe (60, 86, 88), ainsi que des thérapies cognitives (60, 62). Dans une des études, (74), l'administration de kétamine faisait suite à une procédure de récupération/déstabilisation des souvenirs de récompense inadaptes à l'alcool. Les participants

devaient également parfois adopter des régimes alimentaires spécifiques (67, 73, 88). Dans les études portant sur des usages rituels de psychédéliques, le soutien de la communauté était souvent décrit comme une réelle co-intervention (69, 87, 88).

Dans certains cas, les participants étaient abstinents depuis plusieurs jours (67, 71-73) ou semaines (79, 80) avant l'usage de psychédéliques. Dans d'autres cas, la consommation était progressivement diminuée durant le traitement par psychédélique (82), ou interrompue à l'initiation de celui-ci (60, 68, 84, 85), parfois après un switch vers un traitement de substitution de demi-vie courte (68, 84, 85).

c. Outils de mesure du craving

L'ensemble des études incluses évaluait le craving comme résultat secondaire, à l'exception d'une pour laquelle le craving était le critère de jugement principal (74). Le craving était évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) dans sept études (tous les essais contrôlés sauf un) (70-73, 79-81), par des entretiens semi-structurés dans six études (67-69, 83, 87, 88), et par des auto-questionnaires variés incluant la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (59, 62), le Questionnaire on Smoking Urges (QSU) (60, 78), la Brief Substance Craving Scale (BSCS) (84), le Heroin Craving Questionnaire (HCQ) et le Cocaine craving Questionnaire (CCQ) (85), le Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) (74), le Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (76), le Drug Urge Questionnaire (DUQ, derived from the AUQ) (75), ainsi qu'un auto-questionnaire en ligne non validé (77). Une étude examinait des discussions de forums en ligne (66). Enfin, deux des études incluses ne rapportaient pas leur méthode de mesure du craving (82, 86).

3) Synthèse des résultats

a. Changement du niveau de craving

Parmi les 26 études incluses, neuf mettaient en évidence une diminution significative des scores de craving après l'administration de psychédéliques, incluant cinq essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la kétamine dans le traitement des troubles d'usage de cocaïne (70, 71, 73), des opiacés (79) ou de l'alcool (74), deux essais ouverts évaluant l'efficacité de la psilocybine dans le traitement des troubles d'usage du tabac (60) et de l'alcool (59), une étude observationnelle évaluant l'impact de l'administration d'ibogaïne sur le trouble d'usage des opiacés (84) et une série de cas issue d'un essai ouvert visant à évaluer la tolérabilité et l'efficacité de l'ibogaïne dans le traitement du trouble d'usage de cocaïne et des opiacés (85).

Huit études rapportaient une diminution statiquement non significative des scores de craving après l'administration de psychédéliques (ou ne rapportaient pas de résultats d'analyse statistique), incluant un essai contrôlé randomisé utilisant la kétamine dans le traitement du trouble de l'usage des

opiacés (80), deux essais ouverts utilisant la MDMA (62) et le LSD et la psilocybine (86) dans le traitement du trouble de l'usage d'alcool, un rapport de cas sur l'usage de kétamine dans le traitement du trouble d'usage des opiacés (82), et quatre sondages en ligne évaluant l'impact de l'ibogaïne sur les troubles d'usage de l'alcool ou de substances (77), et de divers psychédéliques sur le trouble d'usage du tabac (78), de l'alcool (76), ou du cannabis, des opiacés et des stimulants (75).

Dans sept études qualitatives, les participants rapportaient une diminution du craving après un usage d'ayahuasca dans le contexte de troubles d'usage de cocaïne (69, 83, 87, 88), de l'alcool (83, 87, 88), du tabac (87, 88), et des opiacés (87, 88) ; après un usage d'ibogaïne dans le contexte de troubles d'usage des opiacés (68) et de substances (66), et après un usage d'ayahuasca et de DMT pour le traitement d'un trouble de l'usage d'alcool (rapport de cas) (67).

Deux essais contrôlés randomisés mettaient en évidence une augmentation non significative (81) et une absence de modification (72) des niveaux de craving pour l'alcool après administration de kétamine.

b. *Évolution des changements du niveau de craving dans le temps*

Parmi les études rapportant une diminution du niveau de craving après l'administration de psychédéliques, 10 mettaient en évidence le maintien d'une diminution statistiquement non significative des scores de craving (ou ne rapportaient pas de résultats d'analyse statistique) à un (67, 73), plusieurs (77), six (88), neufs mois (62), et un an ou plus (68, 75, 76, 78, 80) après l'usage de psychédéliques. Cinq études rapportaient le maintien d'une diminution statistiquement significative des scores de craving à un (85), six (60), neuf mois (59, 74), et deux ans (79).

A l'inverse, une étude mettait en évidence une diminution du craving à 24h mais pas aux points de mesure suivants, à la suite d'une administration de kétamine dans le traitement d'un trouble de l'usage de la cocaïne (70). Une autre étude indiquait le besoin de certains participants de « doses de rappel » d'ibogaïne dans le but d'assurer une diminution du craving à long terme (66).

Sept études ne rapportaient pas d'évaluation du craving à long terme (69, 71, 82-84, 86, 87).

4) Effets indésirables

La plupart des études incluses ne rapportaient pas d'effets indésirables (68, 70, 79, 80, 86), ou des effets indésirables d'intensité légère (59, 60, 62, 71, 73, 75, 76) à modérée (85) à la suite de l'usage de psychédéliques. Les effets indésirables rapportés comprenaient des nausées et vomissements (69), moins fréquemment une diarrhée (69) à la suite de l'usage d'ayahuasca ; une légère sédation (71-73, 82) ou, dans une étude, une légère agitation à la suite de l'usage de kétamine (72) ; une anxiété (60), des céphalées (59, 60), une tension artérielle augmentée, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une insomnie à la suite de l'usage de psilocybine (59) ; des nausées (85), vomissements (67, 77, 85),

une ataxie (67, 85), des troubles moteurs, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, une diarrhée, une « détresse émotionnelle » (77), des céphalées, une hypotension, une bradycardie (85) à la suite de l'usage d'ibogaïne ; des nausées à la suite de l'usage de DMT (67) ; une légère augmentation de la tension artérielle, de la température et de la fréquence cardiaque à la suite de l'administration de MDMA (62) ; et enfin une anxiété (75, 76, 78), une dysphorie (60), un sentiment transitoire de paranoïa (75), des céphalées (76) et des troubles gastro-intestinaux (60) à la suite de l'usage de psychédéliques divers, retrouvés à l'aide de questionnaires en ligne.

Les nausées et les vomissements survenant dans la plupart des cas d'usage d'ayahuasca étaient souvent davantage considérés comme faisant partie de l'expérience et du processus de guérison plutôt que comme des événements indésirables (69, 87, 88). Deux études faisaient état d'événements indésirables « extrêmement sévères », tels que des hallucinations persistantes, des épisodes de paranoïa, des terreurs nocturnes, ou une anxiété persistante pendant plusieurs années après l'utilisation de divers psychédéliques, dans 1,1% de l'échantillon total d'une étude par sondage en ligne (75), ainsi que deux épisodes psychotiques et un suicide survenu à la suite de l'administration d'ayahuasca dans un cadre rituel (83). Aucune étude ne signalait l'apparition d'un trouble de l'usage ou d'un mésusage des substances psychédéliques utilisées, sur des périodes de suivi allant jusqu'à 24 mois (79).

5) Évaluation de la qualité des études incluses

Huit études ont été évaluées à l'aide de l'outil Risk of Bias (RoB-2) (94) (70-74, 79-81). Cinq études ont été évaluées à l'aide de l'outil Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) (95) (59, 60, 62, 85, 86). Une étude a été évaluée à l'aide de la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (96) pour les études de cohorte (68) ; six études ont été évaluées à l'aide de la NOS pour les études transversales (75-78, 84, 88), adaptée de la NOS pour les études de cohorte (97). Trois études ont été évaluées à l'aide de la checklist CONSolidated criteria for REporting Qualitative research (COREQ) (64) (66, 83, 87). Deux études ont été évaluées à l'aide de la checklist CAse REports (CARE) (65) (67, 82). Les résultats de l'évaluation de la qualité des études incluses sont présentés dans le **Tableau 2**, en annexe (Table 2, page 71).

IV. DISCUSSION

L'objectif principal de cette revue systématique était de déterminer si l'utilisation des psychédéliques pour le traitement des troubles de l'usage de substance était associée à des changements du niveau de craving chez les humains. Vingt-quatre des 26 études incluses, impliquant 97,3 % de l'échantillon total, rapportaient une diminution significative (59, 60, 70, 71, 73, 74, 79, 84, 85) ou non significative des niveaux de craving, dans ce dernier cas via évaluation par auto-questionnaires (62, 75-78, 80, 82, 86) ou entretiens semi-structurés (66-69, 83, 87, 88). Cette diminution des niveaux de craving semble persister au cours des mois suivant l'administration de psychédéliques. Ces résultats viennent renforcer l'hypothèse d'une action anticraving des substances psychédéliques, contribuant ainsi à ouvrir la voie au développement d'une thérapie assistée par les psychédéliques pour le traitement de l'addiction. De plus, toutes les études incluses sauf quatre, y compris l'une des deux études négatives au regard des résultats concernant le craving (81), mettaient en évidence des améliorations non (62, 67, 69, 74-76, 78, 79, 82, 83, 85, 86, 88) ou statistiquement significatives (59, 60, 68, 70-73, 80, 84) des autres symptômes de l'addiction, tels que le niveau d'usage (59, 60, 62, 69, 72-74, 78-80, 83, 86, 88) ou le syndrome de sevrage (82, 84, 85), et des scores psychométriques (68, 71, 75, 76), et mesures en laboratoire (70) évaluant la sévérité de l'addiction.

Du fait de la faible proportion d'études négatives, la comparaison de leurs caractéristiques avec celles des études positives dans l'objectif d'identifier des facteurs potentiels affectant l'impact des psychédéliques sur le craving est modérément informative. Les deux études ne rapportant pas de différence significative des niveaux de craving utilisaient la kétamine chez des participants souffrant d'un trouble d'usage de l'alcool, pour évaluer si la kétamine produisait des effets subjectifs de type éthanol (81), si une unique administration de kétamine permettait une augmentation de l'abstinence, en comparaison avec le midazolam (72). Ces études présentaient des qualités relativement satisfaisantes en comparaison avec le reste des études incluses, ceci encourageant à la considération de leurs résultats.

Lorsque l'on compare les caractéristiques des participants des études positives et négatives, on retrouve un âge sensiblement plus élevé au sein des études négatives (72, 81), atteignant 48,5 ans, contre 38,6 ans au sein des cinq essais contrôlés randomisés ayant mis en évidence une diminution du craving à la suite de l'administration de kétamine (70, 71, 73, 74, 79). Cette différence suggérerait une meilleure efficacité des psychédéliques pour la diminution du craving chez les participants plus jeunes. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact de l'âge moyen des participants sur les effets des psychédéliques. De plus, la durée d'évolution du trouble pourrait, davantage que l'âge des participants, entraîner des différences de résultats de ce traitement. Ainsi, dans l'étude de Krystal et al., qui retrouvait une absence d'impact des psychédéliques sur le craving, les participants présentaient une durée

d'évolution du trouble d'usage d'alcool de 23 ans (SD = 10,1) en moyenne (81), contre 34,5 mois d'addiction à l'héroïne dans l'étude de Krupitsky et al. (79).

A l'inverse, nos résultats ne sont pas en faveur d'une influence du genre sur l'impact des psychédéliques sur le craving. En effet, les études positives et négatives présentaient une répartition hommes/femmes comparable, avec 26,5 % de femmes dans les deux études négatives contre 28,67 % dans les échantillons des cinq essais contrôlés randomisés positifs utilisant la kétamine. (70, 71, 73, 74, 79).

Il est peu probable que la substance psychédélique utilisée (la kétamine) soit responsable de l'absence d'efficacité du traitement sur le craving, étant donné les résultats positifs des cinq autres essais utilisant la kétamine sur le craving (70, 71, 73, 74, 79).

De même, la voie d'administration, la dose et les administrations répétées de psychédéliques ne semblent pas avoir d'impact sur les résultats sur le craving dans notre échantillon, ces paramètres étant comparables entre les études aux résultats positifs et négatifs sur le craving. Il semble notamment qu'un nombre limité de sessions d'administration de psychédéliques (un ou deux sessions) permettent une réduction durable du craving chez les participants (70, 73, 74, 79). Appuyant cette hypothèse, Rydzynski et al. rapportaient un arrêt du craving après seulement deux séances d'administration de psychédéliques, dans leur étude évaluant le LSD et la psilocybine dans le traitement du trouble d'usage de l'alcool, qui comportait un suivi de 18 mois (86). De la même manière, l'étude de Krupitsky et al. mettait en évidence l'absence de différences dans les scores de craving après une seule versus trois injections de kétamine, ceci contrastant cependant avec le taux accru d'abstinence dans le groupe ayant bénéficié d'injections répétées (80).

Selon Krupitsky et al., cette augmentation du taux d'abstinence pourrait résulter d'autres facteurs non mesurés dans leur étude. Parmi ces facteurs, l'effet à moyen terme des psychédéliques, dénommé par certains auteurs par le terme « afterglow » et caractérisé par une humeur élevée et une diminution de l'anxiété pendant des jours ou des mois après une expérience psychédélique, pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'efficacité des psychédéliques sur les symptômes de l'addiction (98, 99). Cet effet conduirait à « un changement spécifique dans l'esprit du participant et dans son attitude à l'égard de la vie » (80). Cette hypothèse impliquerait ainsi une capacité accrue à gérer le craving à la suite de l'expérience psychédélique, craving dont le niveau resterait similaire après une diminution initiale éventuelle. D'autres auteurs ont souligné les propriétés psychothérapeutiques des psychédéliques, et leur importance dans le processus de guérison. L'étude de Thomas et al. a ainsi mis en évidence une amélioration significative des sentiments de pleine conscience, d'autonomisation, d'espoir, de la qualité du sens de la vie et des perspectives de vie après deux séances d'ayahuasca dans un cadre rituel. Les participants rapportaient « une connexion accrue avec la nature/l'esprit, soi-même et les autres, ce qui était décrit comme un élément clé, associé à des réductions significatives de la consommation problématique de substances et du craving » (88). Ces propriétés ne semblent pas se

limiter aux psychédéliques classiques. En effet, dans leur étude portant sur l'utilisation de la kétamine dans le traitement du trouble d'usage de la cocaïne, Dakwar et al. indiquait : « un sentiment couramment exprimé lors de l'entretien de sortie était l'impression d'avoir subi un changement bénéfique dans les perspectives et les valeurs ; les participants ont décrit se sentir rachetés, libérés ou avoir eu l'occasion de recommencer à zéro » (71).

L'absence de corrélation entre la réduction du craving post ibogaïne et les résultats de l'échelle d'évaluation des états de conscience modifiés rapportée par Heink et al. (77) soutient l'indépendance de l'expérience subjective et les effets des psychédéliques sur le craving. Cependant, dans la même étude, les effets de l'ibogaïne sur le craving étaient négativement corrélés avec la perception, par le participant, de l'importance qu'avaient eu les états modifiés de conscience sur sa capacité à initier des changements dans sa vie, suggérant une relation indirecte entre cette expérience subjective et le craving. La même étude rapportait également une corrélation positive entre les symptômes de sevrage et les effets de l'ibogaïne sur le craving.

De plus, et à l'inverse des précédents résultats, d'autres études ont mis en évidence une association entre l'expérience psychédélique et les changements dans les scores de craving. Loizaga-Velder et al. signalaient ainsi : « certains des thérapeutes ont émis l'hypothèse que le mécanisme anti-craving observé soit principalement une conséquence de processus psychologiques ou spirituels déclenchés par l'état de conscience non ordinaire induit par l'ayahuasca, une hypothèse également partagée par les participants au rituel ». De même, Bogenschutz et al. rapportaient d'importantes corrélations entre l'intensité de l'effet aigu, telle que mesurée par l'échelle d'évaluation des hallucinogènes (HRS) et le questionnaire sur l'expérience mystique, et les changements de niveaux du craving après l'administration de psilocybine dans le traitement de la dépendance à l'alcool (59). De même, Johnson et al. rapportaient une corrélation significative entre les scores moyens du questionnaire portant sur les états de conscience (SOCQ) et les scores du questionnaire mesurant le craving pour le tabac (QSU) après l'administration de psilocybine dans le traitement du trouble d'usage du tabac, concluant à la prédiction d'une diminution du craving par l'expérience mystique (60). Cette corrélation est également soutenue par les résultats de Dakwar et al., qui rapportaient une médiation de l'envie de cocaïne, ainsi que de son usage, par les scores à l'échelle des expériences mystiques (HMS) à la suite de l'usage de kétamine (70). À l'inverse, des expériences spirituelles/mystiques légères n'ayant été associées à la consommation de MDMA que chez 10 à 15 % des utilisateurs (18), leur rôle dans la thérapie assistée par MDMA pour les addictions semble discutable. Sessa et al. suggéraient cependant que la MDMA puisse procurer une expérience subjective minimale, offrant ainsi une forme moins intense et mieux tolérée de ce type de thérapie (62). De plus, il a été suggéré que les expériences mystiques aiguës induites par les psychédéliques pourraient concourir à leur efficacité maximale, tout en n'étant pas indispensables à la réponse thérapeutique (100).

L'augmentation de l'insight pourrait également avoir contribué aux résultats observés sur le craving. Plusieurs des études incluses mettaient ainsi en évidence une augmentation du craving après l'usage d'ayahuasca (69, 83) et d'ibogaïne (77, 85). De nombreux participants décrivaient des visions intenses au cours de la phase aiguë de l'expérience, souvent comparées à des rêves éveillés (69, 77, 83, 85), qui pourraient participer à l'amélioration de l'insight et ainsi des chances de maintenir une abstinence prolongée (101).

De même, les participants aux sondages en ligne avaient classé l'expérience psychédélique à laquelle ils imputaient la réduction de leur consommation d'alcool (76) ou de substances (75) parmi les 10 expériences les plus révélatrices (« insightful ») de leur vie, pour 74% et 71 % des échantillons, respectivement. Dans l'une de ces deux études, les scores de consommation au test d'identification des troubles d'usage de substances (DUDIT-C) étaient significativement associés au fait de considérer l'expérience comme étant personnellement forte de sens (« meaningful ») (75). Cette amélioration de l'insight à la suite de l'usage de psychédéliques avait déjà été notée par les pionniers de la recherche sur les psychédéliques.

En effet, dans leur étude « LSD treatment in Alcoholism » publiée en 1969, Ludwig et al. spécifiaient : « Il était assez courant pour les patients d'exprimer d'importantes réflexions concernant leurs problèmes, de sentir qu'on leur avait donné un nouveau souffle et de prendre la ferme résolution d'arrêter de boire. » (102).

Pour l'heure, il n'a pas été déterminé si l'amélioration de l'insight contribue à la diminution du craving, ou si elle représenterait un mécanisme d'action distinct des psychédéliques. Cependant, certains auteurs, tels que Johnson et al., plaident pour une voie commune reliant ces deux phénomènes : « des réflexions puissantes concernant sa propre identité et ses comportements tabagiques diminuaient, à leur tour, le désir de fumer » (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), de même que Bogenschutz et al., qui présente l'amélioration du craving comme un des facteurs potentiellement médiateurs de la diminution du craving dans leur modèle des mécanismes de changement possibles dans le traitement des addictions assisté par hallucinogènes (« Model of Possible Change Mechanisms in Hallucinogen-Assisted Treatment of addictions ») (25).

Les expériences subjectives induites par les psychédéliques mentionnées ci-dessus, sont souvent comparées à des expériences mystiques, et ont été décrites comme « des expériences riches en sentiment d'unicité, d'harmonie avec soi-même et avec son environnement, en compréhension (« insightfulness »), en prise de conscience de la réalité ultime, et en sentiment de sacré, spirituel ou

religieux » (61). Ces expériences seraient riches en signification personnelle et spirituelle chez les volontaires en bonne santé, conduisant à des changements positifs persistants dans leurs attitudes et comportements (103). Le lien entre l'expérience psychédélique, l'amélioration de l'insight et la diminution du craving apparaît comme un rationnel intéressant de l'efficacité des psychédéliques dans le traitement des troubles addictifs, bien qu'il ne constitue probablement pas le seul mécanisme d'action de ces composés.

La plupart des études incluses dans cette revue se basaient sur des résultats psychométriques, rendant ainsi délicate l'élaboration d'hypothèses concernant les mécanismes d'action neurobiologiques de l'action des psychédéliques sur le craving. Néanmoins, ce mécanisme d'action, au moins pour les psychédéliques classiques, pourrait correspondre en partie à la modulation de plusieurs réseaux cérébraux, y compris le circuit de la récompense mésolimbique, via des modifications durables de la plasticité neuronale (20, 29, 32). Cette promotion de la plasticité neuronale a également été mise en évidence à la suite de l'administration de kétamine, permettant de « promouvoir rapidement la plasticité et produire des changements de comportement bénéfiques et durables », ce qui pourrait au moins en partie expliquer son efficacité dans le traitement des addictions (25, 100, 104). Bogenschutz et al. suggéraient également un effet indirect des psychédéliques sur le craving via l'activation persistante des voies sérotoninergiques, ce qui améliorerait l'humeur et réduirait les biais attentionnels, la réponse au stress et l'anxiété. Ils proposent enfin l'implication de la perturbation des réponses conditionnées aux stimuli liés aux substances et les changements de personnalités comme acteurs probables de l'efficacité des psychédéliques sur les addictions (25). Un autre mécanisme d'action proposé serait la réduction de l'activité au sein des hubs clés du réseau du mode par défaut (DMN), plus directement impactée par les composés psychédéliques que le circuit de la récompense selon des études de neuroimagerie (105). Ce dernier mécanisme semble particulièrement important dans les troubles d'usage de l'alcool, cela étant possiblement en lien avec la connectivité fonctionnelle accrue du DMN induite par l'alcool, qui serait corrélée avec la sévérité du trouble (105).

Au sein de notre échantillon, les effets secondaires rapportés des substances psychédéliques étaient pour la plupart d'intensité légère (59, 60, 62, 71, 73, 75, 76) ou modérée (85), et aucune étude ne signalait de cas d'addiction aux substances psychédéliques survenue après l'intervention, qui n'a toutefois pas fait l'objet d'une surveillance spécifique. Ces résultats sont cohérents avec la littérature existante, qui souligne le plus souvent le bon profil de tolérabilité des psychédéliques (26, 32, 103), qui ont notamment été associés à un faible risque d'addiction (33). Une étude portant sur 135 095 adultes américains sélectionnés au hasard démontrait ainsi que l'usage de psychédéliques vie entière n'était pas associé à une détresse psychologique grave, à un traitement psychiatrique, à une suicidalité accrue, à la dépression ni à l'anxiété (106). Pourtant, dans leur étude portant sur l'utilisation rituelle de l'ayahuasca

dans le traitement du trouble de l'usage de substances, Loizaga et al. rapportaient deux épisodes psychotiques et un suicide survenu le lendemain de la cérémonie. Les thérapeutes interrogés attribuaient le suicide à un encadrement insuffisant à la suite de l'usage d'ayahuasca (Loizaga-Velder and Verres 2014).

De même, il a parfois été démontré que l'usage de psychédéliques pouvait entraîner des symptômes psychotiques chez les patients souffrant de dépression et de schizophrénie (33). Par conséquent, bien que modéré, le risque lié à l'utilisation de psychédéliques doit faire l'objet d'une attention particulière ; leur administration requiert milieu médicalisé (26, 103), et une sélection prudente des patients.

Cette revue systématique présente plusieurs limites qui doivent être discutées. La plupart des études incluses ne rapportaient pas de résultats statistiquement significatifs, soit par manque d'analyse statistique, soit parce que ces dernières ne mettaient en évidence qu'une diminution non statistiquement significative du craving. Ainsi, bien qu'encourageants, ces résultats ne permettent pas de conclure à l'efficacité des psychédéliques sur le craving. De plus, toutes les études incluses sauf une ont été évaluées comme présentant un risque de biais élevé (« high »), grave (« serious ») ou très grave (« critical ») pour les essais, comme présentant une qualité insatisfaisante pour les études transversales et de cohorte, et satisfaisaient au mieux 73,3 % des items des checklists COREQ et CARE pour les études qualitatives et les rapports de cas. Ces éléments incitent ainsi à la prudence dans la prise en compte de leurs résultats.

Nos résultats viennent renforcer l'hypothèse de propriétés anti-addictives des substances psychédéliques et suggèrent l'implication du craving dans cette efficacité. Ils tendent également à valider en partie le modèle des mécanismes de changement possibles dans le traitement des addictions assisté par les hallucinogènes de Bogenschutz et al., selon lequel le craving, ainsi que l'augmentation de la confiance des participants dans leur capacité à l'abstinence et l'augmentation de leur motivation, comme des mécanismes clés de la réduction de l'usage de substances après une expérience psychédélique. Le rôle des effets psychologiques aigus, incluant les expériences de type mystique et l'augmentation de l'insight, est également mentionné comme un mécanisme d'action d'amont (25). Ainsi, si cette revue met en évidence l'implication du craving dans l'efficacité des psychédéliques dans le traitement des troubles addictifs, le mécanisme de cette action reste à préciser. En effet, nous ne pouvons à ce jour déterminer si les psychédéliques exercent un effet direct sur le craving, ou si cet effet est la conséquence de l'amélioration de facteurs plus généraux tels que la réduction du stress ou de l'anxiété, l'amélioration de l'humeur ou de la qualité de vie, comme le suggèrent en partie nos résultats. Notre point de vue est que de tels mécanismes d'action ne sont pas exclusifs et qu'il est possible que

l'usage de psychédéliques soit à l'origine de plusieurs changements qui conduisent ensemble à l'amélioration du craving et de l'addiction.

La poursuite de la recherche dans ce domaine apparaît d'un intérêt majeur, afin de confirmer ou non ces résultats par des essais contrôlés randomisés à plus grande échelle, de meilleure qualité méthodologique, et pour mieux caractériser les facteurs impactant la diminution du craving. De tels essais, utilisant l'ibogaïne (NCT04003948), la kétamine (NCT04084860) et la psilocybine (NCT02061293) dans le traitement des troubles d'usage des opiacés et de l'alcool, sont en cours de réalisation. Ils permettront, nous l'espérons, de contribuer à la compréhension de l'action des psychédéliques sur les processus de l'addiction.

En conclusion, la plupart des études incluses mettaient en évidence une diminution du craving à la suite de l'usage de psychédéliques, sur une période allant de quelques heures (70) à plusieurs années (79). Ce résultat apparaît constant, indépendamment du type de substance psychédélique utilisée, des modalités et du milieu d'administration, et des troubles d'usage ciblés. Par conséquent, il est probable que l'utilisation des psychédéliques ait un impact sur le craving, au-delà de leur effet sur la capacité des participants à gérer le craving. D'autres essais à plus grande échelle sont nécessaires pour mieux clarifier le mécanisme d'action des substances psychédéliques dans le traitement des addictions (98, 107).

RÉFÉRENCES

1. American Psychiatric Association. Substance-related and addictive disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC2013.
2. Auriacombe M, Serre F, Denis C, Fatseas M. Diagnosis of addictions. In: Pickard H, Ahmed S, editors. The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction. London and New York: Routledge; 2018. p. 132-44.
3. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(8):834-51.
4. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *Jama*. 2014;311(2):183-92.
5. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, Santomauro D, Erskine H, Mantilla-Herrera A, et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987-1012.
6. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Molecular psychiatry*. 2021;26(1):218-33.
7. Argento E, Tupper KW, Socias ME. The tripping point: The potential role of psychedelic-assisted therapy in the response to the opioid crisis. *International Journal of Drug Policy*. 2019;66:80-1.
8. Skinner MD, Aubin H-J. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;34(4):606-23.
9. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1248:1.
10. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2015;148:1-20.
11. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Current opinion in pharmacology*. 2005;5(1):9-19.
12. Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clinical psychology review*. 2009;29(6):519-34.
13. Sayette MA. The role of craving in substance use disorders: theoretical and methodological issues. *Annual review of clinical psychology*. 2016;12:407-33.
14. Sinha R. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addiction biology*. 2009;14(1):84-98.
15. Brandt L, Chao T, Comer SD, Levin FR. Pharmacotherapeutic strategies for treating cocaine use disorder—what do we have to offer? *Addiction*. 2021;116(4):694-710.
16. Weinstein A, Gorelick DA. Pharmacological Treatment of Cannabis Dependence. *Current pharmaceutical design*. 2011;17(14):1351.
17. Winkelman M. Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Current drug abuse reviews*. 2014;7(2):101-16.
18. Sessa B. Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now? *Neuropharmacology*. 2018;142:83-8.

19. Bogenschutz MP, Johnson MW. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:250-8.
20. DiVito AJ, Leger RF. Psychedelics as an emerging novel intervention in the treatment of substance use disorder: a review. *Molecular Biology Reports*. 2020:1-9.
21. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2016;6(3):193-213.
22. Jones JL, Mateus CF, Malcolm RJ, Brady KT, Back SE. Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:277.
23. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & therapeutics*. 2019;197:83-102.
24. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2016;24(4):229.
25. Bogenschutz MP, Pommy JM. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. *Drug testing and analysis*. 2012;4(7-8):543-55.
26. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacological reviews*. 2016;68(2):264-355.
27. Kadriu B, Greenwald M, Henter ID, Gilbert JR, Kraus C, Park LT, et al. Ketamine and serotonergic psychedelics: common mechanisms underlying the effects of rapid-acting antidepressants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021;24(1):8-21.
28. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(9):642-51.
29. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell reports*. 2018;23(11):3170-82.
30. Krupitsky E, Grinenko A. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *Journal of psychoactive drugs*. 1997;29(2):165-83.
31. Schenberg EE. Psychedelic-assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:733.
32. Dos Santos RG, Hallak JEC. Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy & Behavior*. 2021;121:106300.
33. De Veen BT, Schellekens AF, Verheij MM, Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? Expert review of neurotherapeutics. 2017;17(2):203-12.
34. Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? *Dialogues in clinical neuroscience*. 2019;21(2):139.
35. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A review of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:138.
36. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2014;231(18):3663-76.
37. Grunbaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(4):327-35.

38. Bowdle AT, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(1):82-8.
39. Wasko MJ, Witt-Enderby PA, Surratt CK. DARK classics in chemical neuroscience: ibogaine. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(10):2475-83.
40. Alper KR. Chapter 1 Ibogaine: A review. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. 56: Academic Press; 2001. p. 1-38.
41. Koenig X, Hilber K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: a delicate relation. *Molecules*. 2015;20(2):2208-28.
42. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*. 2019;49(4):655-63.
43. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Frontiers in psychiatry*. 2020;10:943.
44. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of \pm 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*. 2011;25(4):439-52.
45. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology*. 2013;27(1):40-52.
46. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(1):57-68.
47. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of nervous and mental disease*. 2014;202(7):513.
48. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(1):71-8.
49. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology*. 2016;30(12):1165-80.
50. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*. 2016;30(12):1181-97.
51. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(11):0-.
52. Marchant A. Petite histoire de la prohibition des stupéfiants en France. *Deliberée*. 2018(1):10-5.
53. Mash DC, Kovera CA, Buck BE, Norenberg MD, Shapshak P, Hearn WL, et al. Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;844(1):274-92.
54. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(7):994-1002.

55. Ezquerro-Romano II, Lawn W, Krupitsky E, Morgan C. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*. 2018;142:72-82.
56. Corkery JM. Ibogaine as a treatment for substance misuse: potential benefits and practical dangers. *Progress in brain research*. 2018;242:217-57.
57. Argento E, Capler R, Thomas G, Lucas P, Tupper KW. Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada. *Drug and Alcohol Review*. 2019;38(7):781-9.
58. Liester MB, Prickett JI. Hypotheses regarding the mechanisms of ayahuasca in the treatment of addictions. *Journal of psychoactive drugs*. 2012;44(3):200-8.
59. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29(3):289-99.
60. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology*. 2014;28(11):983-92.
61. Bogenschutz MP, Podrebarac SK, Duane JH, Amegadzie SS, Malone TC, Owens LT, et al. Clinical interpretations of patient experience in a trial of psilocybin-assisted psychotherapy for alcohol use disorder. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:100.
62. Sessa B, Higbed L, O'Brien S, Durant C, Sakal C, Titheradge D, et al. First study of safety and tolerability of 3, 4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(4):375-83.
63. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372.
64. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *International journal for quality in health care*. 2007;19(6):349-57.
65. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Wiley Online Library*; 2013.
66. Barber M, Gardner J, Savic M, Carter A. Ibogaine therapy for addiction: Consumer views from online fora. *International Journal of Drug Policy*. 2020;83:102857.
67. Barsuglia JP, Polanco M, Palmer R, Malcolm BJ, Kelmendi B, Calvey T. A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder. *Progress in brain research*. 242: Elsevier; 2018. p. 121-58.
68. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2018;44(1):24-36.
69. Cruz JI, Nappo SA. Is Ayahuasca an Option for the Treatment of Crack Cocaine Dependence? *J Psychoactive Drugs*. 2018;50(3):247-55.
70. Dakwar E, Hart C, Levin F, Nunes E, Foltin R. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Molecular psychiatry*. 2017;22(1):76-81.
71. Dakwar E, Levin F, Foltin RW, Nunes EV, Hart CL. The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. *Biological psychiatry*. 2014;76(1):40-6.

72. Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, et al. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(2):125-33.
73. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, Foltin RW, Mathew SJ, Carpenter KM, et al. A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: a randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(11):923-30.
74. Das RK, Gale G, Walsh K, Hennessy VE, Iskandar G, Mordecai LA, et al. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nature Communications*. 2019;10(1).
75. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR, Johnson MW. Persisting reductions in cannabis, opioid, and stimulant misuse after naturalistic psychedelic use: An online survey. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;10.
76. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(9):1088-101.
77. Heink A, Katsikas S, Lange-Altman T. Examination of the phenomenology of the ibogaine treatment experience: Role of altered states of consciousness and psychedelic experiences. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2017;49(3):201-8.
78. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Johnson PS, Griffiths RR. An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(7):841-50.
79. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *Journal of substance abuse treatment*. 2002;23(4):273-83.
80. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *Journal of psychoactive drugs*. 2007;39(1):13-9.
81. Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, Cooney NL, Karper LP, Namanworth S, et al. Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(4):354-60.
82. Lalanne L, Nicot C, Lang JP, Bertschy G, Salvat E. Experience of the use of Ketamine to manage opioid withdrawal in an addicted woman: A case report. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1).
83. Loizaga-Velder A, Verres R. Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence—qualitative results. *Journal of psychoactive drugs*. 2014;46(1):63-72.
84. Malcolm BJ, Polanco M, Barsuglia JP. Changes in withdrawal and craving scores in participants undergoing opioid detoxification utilizing ibogaine. *Journal of psychoactive drugs*. 2018;50(3):256-65.
85. Mash DC, Duque L, Page B, Allen-Ferdinand K. Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(JUN).
86. Rydzyński Z, Cwynar S, Grzelak L, Jagiello W. Preliminary report on the experience with psychosomimetic drugs in the treatment of alcoholism. *Act Nerv Super (Praha)*. 1968;10(3):273.
87. Talin P, Sanabria E. Ayahuasca's entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from 'addiction'. *International Journal of drug policy*. 2017;44:23-30.
88. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev*. 2013;6(1):30-42.

89. Dakwar E, Nunes E, Hart C, Hu M, Foltin R, Levin F. A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. *Neuropharmacology*. 2018;142:270-6.
90. Garcia-Romeu A, R Griffiths R, W Johnson M. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*. 2014;7(3):157-64.
91. Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: qualitative analysis of participant accounts. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(7):756-69.
92. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale R, Ervin FR, Kamlet JD, et al. Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. 2001.
93. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale RF, Ervin FD, Williams IC, et al. Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;914(1):394-401.
94. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019;366.
95. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *bmj*. 2016;355.
96. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
97. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC public health*. 2013;13(1):1-17.
98. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(3):241-53.
99. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *Jama*. 1970;212(11):1856-63.
100. Olson DE. The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2020.
101. Donnelly JR. The need for ibogaine in drug and alcohol addiction treatment. *The Journal of legal medicine*. 2011;32(1):93-114.
102. Ludwig A, Levine J, Stark L, Lazar R. A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. 1969;126(1):59-69.
103. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):268-83.
104. Olson DE. Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *Journal of experimental neuroscience*. 2018;12:1179069518800508.
105. Tófoli L, de Araujo D. Treating addiction: Perspectives from EEG and imaging studies on psychedelics. *International review of neurobiology*. 129: Elsevier; 2016. p. 157-85.
106. Johansen P-Ø, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29(3):270-9.

107. Worrell SD, Gould TJ. Therapeutic Potential of Ketamine for Alcohol Use Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021.

Impact of psychedelics on substance craving: A systematic review

—

Sophie-Athéna Chapron^{1,2,8}, Guilhem Bonazzi¹, Julia de Ternay¹, Laura Di Lodovico³, Camille Landmann⁴, Mikail Nourredine¹, Albert Garcia-Romeu⁵, Ben Sessa⁶, David Nutt^{6,7} and Marc Auriacombe^{2,8,9*}

Affiliations

¹ University of Lyon 1, Lyon, France.

² University of Bordeaux, Bordeaux, France.

³ University of Paris, Paris, France.

⁴ University of Lille, Lille, France.

⁵ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

⁶ Imperial College London, Centre for Neuropsychopharmacology, Division of Brain Sciences, Faculty of Medicine, London, UK.

⁷ Drug Science, London, UK.

⁸ Addiction psychiatry, SANPSY, CNRS USR 3413, Bordeaux, France.

⁹ Department of psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

*Corresponding author

Marc Auriacombe

E-mail: marc.auriacombe@u-bordeaux.fr

SANPSY Addiction, Pôle Addictologie, CHCP, 121 rue de la Béchade, 33076 Bordeaux Cedex, France

Tel: +33 556 561 738

Fax: +33 556 561 727

Number of Words: 234 (Abstract), 16230 (Main text)

Number of Tables: 2

Number of Figures: 1

ABSTRACT

Background: in the context of the need to increase treatment options for addictions, recent evidence suggests the promising treatment potential of psychedelics. However, little is known about their mechanism of action and notably their impact on craving, a core symptom of addictive disorders and major predictor over substance use and relapse.

Objective: to determine if psychedelics are associated with changes in craving in humans.

Methods: We conducted a systematic review of the literature, using PubMed, PsycInfo, and Scopus databases up to 06.30.2021. We included all studies assessing the impact of psychedelics on addiction, regardless of type of addictive disorder, the setting (clinical or not), and the treatment modalities. We extracted all information regarding craving results.

Results: Among the 2024 articles retrieved from databases, 32 met criteria for inclusion, corresponding to 26 studies and 2028 participants. Addictive disorder types were alcohol, opioid, cocaine, and tobacco use disorders. The main assessed psychedelic substances were ketamine, ibogaine, ayahuasca, psilocybin, and MDMA. Nine and fifteen studies reported respectively a significant or non-significant decrease in craving after psychedelic use. All studies but one reported no or mild adverse events, whereas the latter reported two psychotic episodes and one suicide after ayahuasca use in a ritual setting.

Conclusion: Psychedelics show promising anti-craving effects. It is unknown whether this effect is mediated by the subjective psychedelic experience or a specific anticraving effect. For safety, their use requires a supervised, supporting setting.

Keywords: Psychedelics; hallucinogens; craving; addiction; use disorder; systematic review.

INTRODUCTION

Addiction is a chronic condition characterized by an impaired control of use of a rewarding substance or behavior (American Psychiatric Association 2013, Hasin, O'Brien et al. 2013, Auriacombe, Serre et al. 2018). In 2010, 5.7 million deaths were attributed to smoking with a prevalence of smoking of 31.1% for men and 6.2% for women in 2012 (Ng, Freeman et al. 2014). In 2016, there were also 100.4 million of estimated cases of alcohol, 22.1 millions of cannabis and 26.8 millions of opioid use disorder worldwide, leading to 2,8 millions of deaths attributed to alcohol use and 452 000 to drug use (Degenhardt, Charlson et al. 2018). Furthermore, the current opioid crisis in North America constitutes a primary public health concern and strongly calls for new medications (Volkow and Blanco 2021), for which psychedelic substances could be candidates (Argento, Tupper et al. 2019).

Many studies have highlighted the high clinical significance of craving in the understanding and the treatment of addictions (Weiss 2005, Skinner and Aubin 2010, Tiffany and Wray 2012, Serre, Fatseas et al. 2015). Craving can be defined as “the subjective experience of wanting to use a drug” (Tiffany and Wray 2012), often described as intense, compelling (Rosenberg 2009) and unwanted (Serre, Fatseas et al. 2015, Auriacombe, Serre et al. 2018). It involves emotional, cognitive, physiological and behavioral components, having notably been associated with a wide range of emotional (such as anxiety and irritability) and psychophysiological (such as increased salivation, skin conductance, heart rate and blood pressure) reactions (Rosenberg 2009, Skinner and Aubin 2010). Craving is a dynamic phenomenon, displaying several acute variations in a single day (Tiffany and Wray 2012). Its level was found to be associated with positive and negative affects, stress, substance-related cues, and previous substance use, amongst others (Serre, Fatseas et al. 2015). Craving has been identified as a major predictor of substance use and relapse (Weiss 2005, Skinner and Aubin 2010, Tiffany and Wray 2012, Serre, Fatseas et al. 2015), making it a construct at the core of addiction (Sayette 2016, Auriacombe, Serre et al. 2018) as well as a treatment target of primary interest (Sinha 2009).

Although it is suggested that currently available pharmacological treatments for addictions may show comparable effect sizes to that of pharmacological treatments in other areas of medicine (Leucht, Hierl et al. 2012, van den Brink, Mann et al. 2014), they only target a limited number of substance addictions and are very limited in number leaving many patients unresponsive to what is currently available. Consequently, there is a strong need for new medications in this field, a role some authors have recently proposed several substances classified as psychedelics could fill (Winkelman 2014, Bogenschutz and Johnson 2016, Dos Santos, Osório et al. 2016, Jones, Mateus et al. 2018, Sessa 2018, DiVito and Leger 2020).

Psychedelics are a group of psychoactive substances causing profound alterations of consciousness through deep alterations in perceptual, cognitive and affective processes (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019). The term ‘psychedelic’ has been applied to classic psychedelics, that operate predominantly via agonist activity at 5-HT_{2A} serotonergic receptors, including tryptamines such as dimethyltryptamine (DMT), psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD) and phenethylamines such as mescaline (Bogenschutz and Pommy 2012, Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019), to empathogens or entactogens, which are mixed serotonin and dopamine reuptake inhibitors and releasers, such as 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), to dissociative anaesthetics, acting as N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists, such as ketamine and dextromethorphan, and to atypical hallucinogens, including the indole alkaloid ibogaine (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016). Finally, other substances are more rarely studied as psychedelics, such as salvinorin A, atropine, datura and cannabis (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016). Some authors consider psychedelics other than classic psychedelics as a misnomer, arguing 5-HT_{2A} agonism is a key process in the psychedelic experience (Nichols 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019) whereas others underline their shared patterns of subjective experiences and downstream pharmacological effects (Krupitsky and Grinenko 1997, Vollenweider and Kometer 2010, Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Ly, Greb et al. 2018, Schenberg 2018, Kadriu, Greenwald et al. 2021). Considering this latter argument and given the interest raised by most of these compounds for the treatment of addictions, the scope of this review will include psychedelics in their broadest definition.

Classic psychedelics include N,N-dimethyltryptamine (DMT), psilocybin, mescaline and lysergic acid diethylamide (LSD) (Nichols 2016). DMT is a tryptamine compound found in the leaves of *Psychotria viridis*. Mixed with *Banisteriopsis caapi* stem, they form ayahuasca, a preparation used for centuries by indigenous populations from Amazonian countries for ritual purposes (Winkelman 2014, Nichols 2016, Dos Santos and Hallak 2021). Psilocybin is contained in more than 100 species of mushrooms and has also been used in religious context for centuries in central America (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, De Veen, Schellekens et al. 2017). It is the prodrug of the psychoactive compound psilocin, responsible for its 5-HT receptor agonism (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, De Veen, Schellekens et al. 2017). Mescaline was the first chemically isolated psychedelic (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016). Contained in several cacti species, such as *Lophophora williamsii* (peyote) (Winkelman 2014, Nichols 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019), its religious use among the indigenous peoples of North and South America has been estimated to be older than 5,700 years (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016). Lysergic acid diethylamide (LSD) is a tryptamine derived from ergot alkaloids (Nutt 2019), synthesised in 1938 by Albert Hofmann, a medicinal chemist at Sandoz Laboratory (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016).

Entactogens mainly relate to the synthetic drugs 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), which is the most widely studied (Sessa, Higbed et al. 2019) and recreationally used (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016). This substance combines catecholaminergic and serotonergic effects and is an analogue of phenethylamine, presenting specific subjective effects notably characterised by prosocial and interpersonal effects (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016), attributed to its 5-HT_{2A}R agonism (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019, Sessa, Higbed et al. 2019).

Dissociative anaesthetics include phencyclidine (PCP), ketamine, dextromethorphan (DXM), among others. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antagonist, has recently been the most studied compound of this class, notably in the treatment of depression and suicidal thoughts (Fond, Loundou et al. 2014, Grunebaum, Galfalvy et al. 2018). Subanaesthetic doses of ketamine have been showed to induce dissociative and perceptual, “psychedelic-like” effects (Krupitsky and Grinenko 1997, Bowdle, Radant et al. 1998, Kadriu, Greenwald et al. 2021), influenced by the environment and leading to personal meaningfulness, allowing its classification by some authors as psychedelic drugs (Krupitsky and Grinenko 1997, Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016).

Ibogaine is an indole alkaloid found in the root of the shrub *Tabernanthe iboga* with an history of use in medicinal and spiritual settings in West Central Africa (Alper 2001, Wasko, Witt-Enderby et al. 2018). Ibogaine has a complex and not fully elucidated mechanism of action, including action on nicotinic, N-methyl-D-aspartate (NMDA), sigma, kappa- and mu-opioid receptors (Alper 2001, Winkelman 2014, Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Wasko, Witt-Enderby et al. 2018). A great attention has focused on Ibogaine’s efficacy in opioid detoxification, but research was however affected by reports of fatalities linked to cardiac toxicity (Koenig and Hilber 2015) and concerns of neurotoxicity (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Wasko, Witt-Enderby et al. 2018). From mid 1990, ibogaine has become growingly available in non-medical and medical settings for the treatment of addictions (Alper 2001).

After LSD was first synthesized in 1938, psychedelics constituted in the 1950s and 1960s a flourishing field of research, mainly focusing on the effects of mescaline, LSD and psilocybin (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, Johnson, Hendricks et al. 2019). In the late 60s, LSD became increasingly used in recreational settings, largely associated with the counterculture (Johnson, Hendricks et al. 2019). This context led to a media uproar and associated safety and policing concerns from the authorities, thus threatening ongoing research works. The classification into Schedule I of the Controlled Substances Act in 1970 for the classic psychedelics and in 1985 for MDMA definitely stopped research on psychedelics, despite its promising results (Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, DiVito and Leger 2020). The field then remained in the shadows until the

1990s, when the beginning of a new shift in paradigms allowed its rebirth through several research projects (Johnson, Hendricks et al. 2019, Nutt 2019). The last two decades have witnessed a large comeback of the research on psychedelics, mainly psilocybin, ketamine and MDMA (Nutt 2019).

The efficacy of classic and non-classic psychedelics for many psychiatric disorders have been growingly studied during the two past decades. Notably, promising improvement have been highlighted in anxiety and resistant depression with ayahuasca (Palhano-Fontes, Barreto et al. 2019, Fuentes, Fonseca et al. 2020, Dos Santos and Hallak 2021), post-traumatic stress disorder with MDMA (Mithoefer, Wagner et al. 2011, Oehen, Traber et al. 2013), anxiety associated with life-threatening diseases with LSD (Gasser, Holstein et al. 2014, Gasser, Kirchner et al. 2015), anxiety (Grob, Danforth et al. 2011) and depression associated with life-threatening cancer (Griffiths, Johnson et al. 2016, Ross, Bossis et al. 2016) and Obsessive Compulsive Disorder (Moreno, Wiegand et al. 2006) with psilocybin, amongst others.

While the majority of psychedelics are currently classified as substances of abuse in most parts of the world, ancient and more recent findings suggest their promising potential in the treatment of addictions (Mash, Kovera et al. 1998, Winkelman 2014, Bogenschutz and Johnson 2016, Garcia-Romeu, Kersgaard et al. 2016, DiVito and Leger 2020).

From the 50s to the early 70s, over 30 trials aimed to test the efficacy of LSD in the treatment of alcohol addiction (Bogenschutz and Pommy 2012). Two recent systematic reviews including some of these trials concluded to the promising potential of LSD for the treatment of alcohol use disorder, despite methodological concerns limiting the significance of their results (Krebs and Johansen 2012, Fuentes, Fonseca et al. 2020). Ketamine has been studied since the 1990s for the treatment of addictions, with few teams having performed a series of trial mainly for the treatment of alcohol, cocaine and opioid use disorders (Ezquerro-Romano, Lawn et al. 2018) (Jones, Mateus et al. 2018). Since the late 1990s, Ibogaine has been increasingly used in medically monitored addiction treatment clinics in several countries, with few trials suggesting its efficacy in the treatment of alcohol and substances use disorders (Corkery 2018). For its part, ayahuasca mainly showed results in treating addictions in ceremonial or ritualistic settings (Argento, Capler et al. 2019), notably within several Brazilian churches using this compound as sacrament, such as the Santo Daime (Liestner and Prickett 2012). Two recent open-label studies evaluating the efficacy of psilocybin in the treatment of alcohol (Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015) and tobacco (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014) addictions opened the way to currently ongoing larger scale, randomized and controlled trials (Bogenschutz, Podrebarac et al. 2018) (NCT04141501). Finally, to date, only one open label trial evaluated the safety and tolerability of MDMA-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder (Sessa, Higbed et al. 2021).

Despite this growing body of evidence, the mechanisms of action of psychedelics in the treatment of addictions remains unknown (Bogenschutz and Johnson 2016, DiVito and Leger 2020) and little work has focused on their impact on craving. Given the significance of craving in addictive processes, this information would contribute to the understanding of these as potential therapeutics and help defining guidelines for future clinical use. Indeed, a specific impact on substance craving would support a specific impact of these compounds on the addiction process and not only contribute to a global unspecific improvement in mood, anxiety and quality of life that could in turn reduce some addiction symptoms. In this regard, further investigation is strongly warranted. To our knowledge, there has been no review specifically focusing on the impact of psychedelics on craving. We therefore propose to investigate the link between psychedelics and craving through a systematic review of the literature. We chose an inclusive definition of psychedelic regarding substances studied to highlight any information of interest from this emerging field.

The objective of this systematic review was to determine if psychedelics are associated with changes in craving in humans. The review was to also address the proposed mechanisms of action and potential factors mediating the effect on craving in addition to tolerability of these treatments. This effect was to be assessed across clinical and non-clinical settings.

METHODS

This systematic review follows the recommendations from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (Page, McKenzie et al. 2021). Its protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) on 04.18.2021 (registration number CRD42021242856) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

Study selection criteria

Inclusion criteria for selecting studies were as follow: (a) participants: selected human populations included individuals with any substance use disorder. Based on preliminary searches, we chose to focus on substance use disorder, to simplify the search equation. Studies pertaining to adults, regardless of their age, gender, and geographic origin were selected. (b) Intervention: the use of psychedelics in their broadest definition (i.e., either psilocybin, DMT, LSD, mescaline, ibogaine, ketamine or MDMA), regardless of the treatment duration, the doses administered and the setting (clinical, non-clinical, ritual, recreational). (c) Study type: included studies were either observational or interventional, qualitative, or quantitative, including randomised controlled trials (RCTs), open-label trials, prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, case series and case reports. (d) Outcomes: the primary outcome of interest was any measure of craving whether psychometric, neuropsychological, or qualitative.

Animal or pediatric population studies, and studies with a lack of available information on craving were excluded. Articles reported in other languages than French or English were excluded.

Information sources

The relevant literature was selected using headings related to psychedelics and craving from online PubMed, PsycInfo and Scopus databases up to June 30, 2021. This search was completed by searching for preprints from <https://psyarxiv.com/> and for registered protocols from <https://www.clinicaltrials.gov/>. Reference lists of selected studies were scanned for inclusion of further studies.

Search strategy

Articles were retrieved from online PubMed, PsycInfo and Scopus databases using the search equation (PubMed database):

(psychedelic-assisted therapy) OR (((("Psychedelics") OR ("Hallucinogens"[Mesh]) OR ("Psilocybin"[Mesh]) OR ("N,N-Dimethyltryptamine"[Mesh]) OR ("Banisteriopsis"[Mesh]) OR ("Ayahuasca") OR ("5-MeO-DMT") OR ("Mescaline"[Mesh]) OR ("Ibogaine"[Mesh]) OR

("Lysergic Acid Diethylamide"[Mesh]) OR ("Harmine"[Mesh]) OR ("Bufotenin"[Mesh]) OR ("N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine"[Mesh]) OR ("2,5-Dimethoxy-4-Methylamphetamine"[Mesh]) OR ("Ketamine"[Mesh])) AND (("Craving"[MeSH Terms]) OR ("Inhalant Abuse"[MeSH Terms]) OR ("Marijuana Abuse"[MeSH Terms]) OR ("Alcoholism"[MeSH Terms]) OR ("Tobacco Use Disorder"[MeSH Terms]) OR ("Amphetamine-Related Disorders"[MeSH Terms]) OR ("Cocaine-Related Disorders"[MeSH Terms]) OR ("Opium Dependence"[MeSH Terms]) OR ("Morphine Dependence"[MeSH Terms]) OR ("Heroin Dependence"[MeSH Terms]) OR ("behavior, addictive"[MeSH Terms]))) NOT (("N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine"[Mesh]) AND ("Amphetamine-Related Disorders"[MeSH Terms]))

An equation without MESH terms was used for the 2020-2021 period to retrieve the most recent articles.

The exclusion of articles related to N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and amphetamine-related disorders allowed to exclude articles only dealing with MDMA solely. Preliminary searches found no article related to MDMA treatment for amphetamine-related disorders.

Selection process

At least two review authors independently screened the titles obtained by the search. Based on titles, publications not fitting the (a), (b) or (c) inclusion criteria or endorsing exclusion criteria were excluded. Abstracts of retained studies were obtained and examined following the same process. Studies not directly pertaining to craving in their title and abstract were not excluded. Full text of retained studies were then obtained and examined. Even if declared aim was not focused on exploring craving, the methods and data analysis sections were screened to identify any craving measures. A third review author solved discrepancies at every stage of the process.

Data management

Reference management software ENDNOTE X9 was used to extract and manage references. Two review authors extracted data independently using standardized extraction sheets. Collected data included demographic information, methodology, intervention details and outcomes. A third author solved disagreements.

The following variables were extracted: a) study characteristics: authors, year of publication, journal. (b) Participant's characteristics: sample size, age, gender, substances used. (c) Methods: study design, setting, type of psychedelic assessed, dosage, treatment frequency and duration, control used, follow-up. (d) Outcomes: primary outcome results, craving measures,

associated factors, side effects. For craving information, we considered other wording such as “urge to use” and “desire to use”.

The primary outcome was change in craving level following psychedelics use, assessed by a craving rating scale, questions from an auto or hetero questionnaire or any methods, including qualitative interview. The secondary outcomes included: (a) potential factors mediating the effect of psychedelics on craving. (b) Tolerability: number of participants dropped out, reporting side-effects, type and severity of side effects.

Data synthesis

A systematic narrative synthesis with information presented in the text and tables was generated to summarise and explain the characteristics and findings of the included studies.

Quality assessment

Risk of bias of individual studies

Case control and cohort studies were assessed using the “Newcastle-Ottawa Scale” (NOS) (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Non-randomized interventional studies were assessed using the “Risk of Bias In Non-randomized Studies” (ROBINS-I) tool (<https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool>) and randomized interventional studies using the Cochrane consortium “Risk of Bias” (RoB 2.0) tool (<https://training.cochrane.org/resource/rob-20-webinar>). The assessment of the risk of bias was performed at the outcome level.

RESULTS

Study selection

The flow chart of the selection process is presented in **Figure 1**. A total of 2024 articles were identified following the predefined search strategy. Nine articles were identified through other sources (hand search, i.e., search through the references of identified articles) and one article was identified afterwards through EBSCOhost email search alert. After removal of duplicates and screening based on title and abstract, 107 articles were sought for retrieval and 103 full texts were obtained. 32 of these articles met the inclusion criteria based on examination of their full text and were included in the review, corresponding to 26 distinct studies (Rydzyński, Cwynar et al. 1968, Krystal, Petrakis et al. 1998, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Thomas, Lucas et al. 2013, Dakwar, Levin et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Loizaga-Velder and Verres 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Lalanne, Nicot et al. 2016, Dakwar, Hart et al. 2017, Heink, Katsikas et al. 2017, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Talin and Sanabria 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Brown and Alper 2018, Cruz and Nappo 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Barber, Gardner et al. 2020, Dakwar, Levin et al. 2020, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021). The agreement (Cohen's kappa) between review authors on full text selection was 0.79. Ten reports pertained to four distinct studies (Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2018), (Garcia-Romeu, R Griffiths et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Noorani, Garcia-Romeu et al. 2018), (Mash, Kovera et al. 2000, Mash, Kovera et al. 2001, Mash, Duque et al. 2018), and (Thomas, Lucas et al. 2013, Argento, Capler et al. 2019). For clarity, we will refer to these studies using their main reports (Thomas, Lucas et al. 2013, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Mash, Duque et al. 2018).

Characteristics of the studies included

Included studies are described in **Table 1**, providing a summary of their characteristics, methods, and results.

Figure 1 : Flow chart

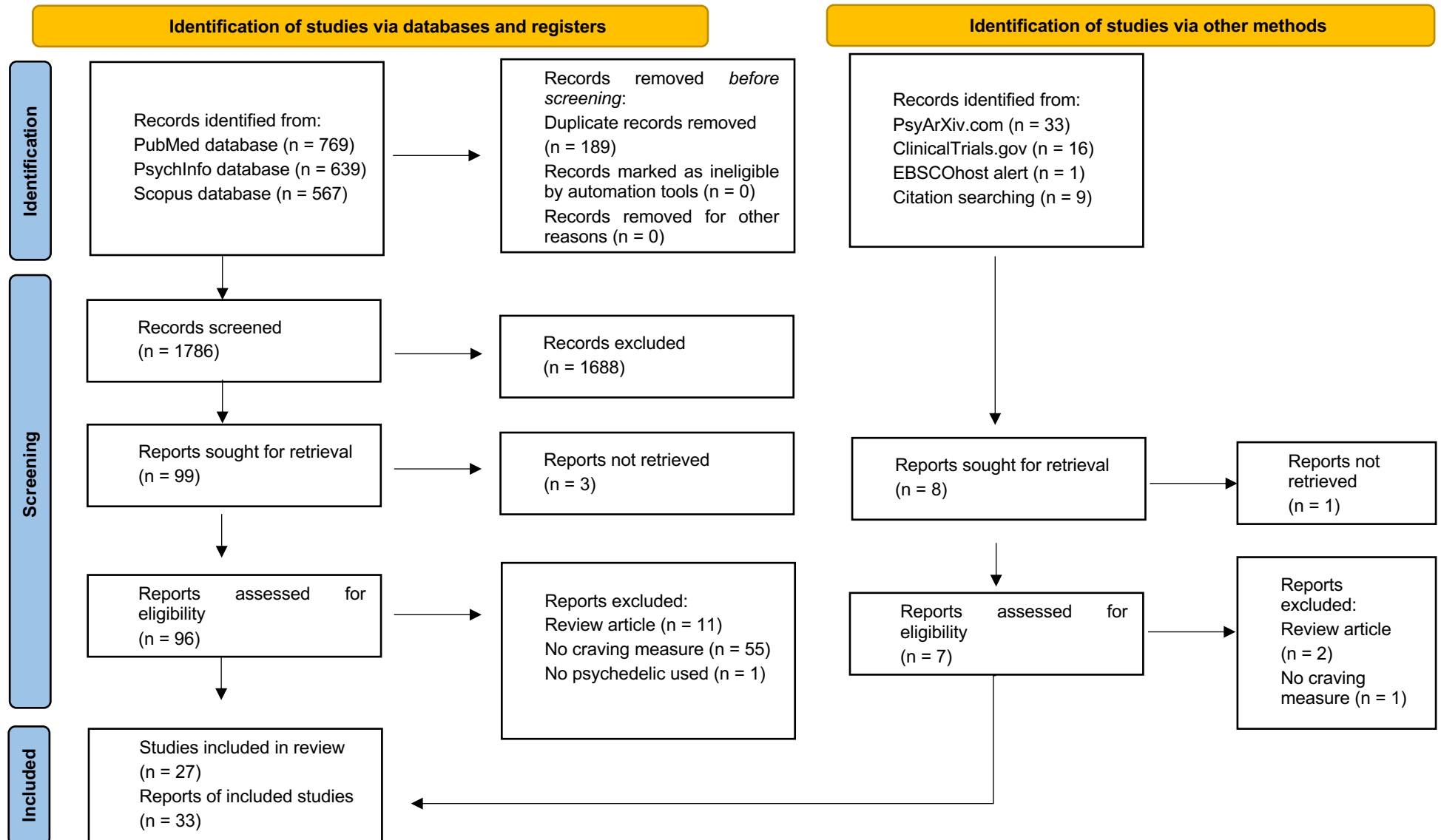


Table 1. Summary of the characteristics, methods, and results of the included studies

<i>Study</i>		<i>Design</i>	<i>Sample</i>			<i>Targeted SUD</i>	<i>Intervention</i>				<i>Outcomes</i>		
<i>1st author</i>	<i>Year</i>		<i>N</i>	<i>Age (range or mean (SD))</i>	<i>Gender (% women)</i>		<i>Psychedelic substance(s) assessed</i>	<i>Dose, route</i>	<i>Number of sessions</i>	<i>Setting</i>	<i>Control</i>	<i>Addiction outcome (if data available: mean (SD))</i>	<i>Craving results (if data available: mean (SD))</i>
Rydzyński	1968	Open-label trial	14	25 to 55	0	alcohol	LSD, psilocybin	100 to 800 µg (L), 9 mg (P) IM	6 to 30 sessions, rotation between substances	medical	none	statement: moderate to complete improvement in 12/14 participants	authors statement: “usually, after the first two shocks and before the leading doctor starts active psychotherapy, (the alcoholic) loses his desire for drinking”
Krystal	1998	randomized controlled trial	20	44 (10.5)	0	alcohol	Ketamine	0.1 and 0.5 mg/kg IV	2 active sessions & 1 control session	medical	saline solution IV	NI	VAS: no significant increase in craving following high doses of ketamine (baseline: 19.5 (7.0); 10 minutes after the infusion: 25.8 (7.8)) or low doses of ketamine (baseline: 18.2 (6.8); 10 minutes after the infusion: 23.2 (7.1)) relative to placebo (baseline: 15.0 (4.7); 10 minutes after the infusion: 18.9 (5.6))
Krupitsky	2002	randomized controlled trial	70	23.0 (4.4) (high dose group) 21.6 (3.0) (low dose group)	22.9 (high dose group) 20 (low dose group)	heroin	ketamine	2.0 mg/kg IM	1 session	medical	sub-psychedelic dose of ketamine (0.20 mg/kg) IM	rate of abstinence in the high dose group significantly higher than that of the low dose group	VAS: significantly greater decrease in the high dose group (from 29,24 (27,32) before infusion to 3,97 (5,04)) after infusion) than in the low dose group (from 36,34 (24,88) before infusion to 15,06 (16,54) after infusion) (p < .001)

Krupitsky	2007	randomized controlled trial	53	22.6 (3.9)	16.9	heroin	ketamine	2.0 mg/kg IM	3 sessions in 2 months	medical	only 1 session	abstinence in 50% of the participants in the multiple sessions compared to 22.2% in the single session group (p < 0.05)	VAS: no significant difference between the multiple (from 20,1 (4,7) before infusion to 6,09 (2,6) at 1 month) and the single session (from 22,8 (5,4) before infusion to 7,2 (2,9) at 1 month) groups
Thomas	2013	observational cross-sectional	12	38	45.5	alcohol, cocaine, painkillers tobacco	ayahuasca	50–100 mL PO	2 sessions in 4 days	ritual	none	4WSUS at 6 months: trend to a decrease for all substances except cannabis, with statistically significant decrease for problematic cocaine use	interviews: 8 in 12 participants reported complete cessation of cravings
Dakwar	2014	randomized controlled trial	8	47.5 (5.5)	12.5	cocaine base	ketamine	0.41 mg/kg then 0.71 mg/kg IV	2 sessions in 9 days	medical	lorazepam 2 mg	URICA: increased motivation for changing cocaine use	VAS: significant decrease in cue-induced cocaine craving by sum VAS change scores 24h post infusion (median 65 vs. -126, p = .012)
Johnson	2014	open-label trial	15	51 (10.5)	33.3	tobacco	psilocybin	20 mg/70kg then 30/70kg	2 to 3 sessions in 15 weeks	medical	none	significant reductions in self-reported daily smoking from intake to 6-month follow-up	QSU: significant decrease across 10 time points from intake to 6-month follow-up (F3,39=12.7, p<.001)
Loizaga-Velder	2014	observational cross sectional (qualitative)	14	42	NI	alcohol, cocaine, cocaine base	ayahuasca	NI	NI	ritual	none	interviews: “All of the ritual participants reported that participation in ayahuasca rituals had been pivotal for achieving and sustaining abstinence or less harmful patterns of drug use.”	interviews: 9 in 14 participants reported a decrease in cravings after their participation

Bogenschutz	2015	open-label trial	10	40.1 (10.3)	40	alcohol	psilocybin	0.3 then 0.4 mg/kg PO	2 sessions in 12 weeks	Medical	none	percent heavy drinking days from baseline to weeks 5–12: mean difference of 26.0 (22.4), 95% CI 8.7–43.2, t(8) = 3.477, p = 0.008	PACS: significant decrease from baseline (16,00 (5,59)) to weeks 8 (11,56 (5,85)), 9 (10,00 (6,61)), 12 (12,11 (8,28)) and 36 (8,11 (9,16))
Lalanne	2016	case report	1	36	100	opioid	ketamine	1 mg/kg PO	daily for 3 weeks	Medical	none	COWS: score of 0/11 in the first and second week after reducing opioid medication	authors statement: no cravings while opioid treatment was being reduced (3 weeks)
Dakwar	2017	randomized controlled trial	20	48.6 (6.1)	45	cocaine	ketamine	0.71 mg/kg IV	1 session	Medical	midazolam (0.025 mg/kg)	average cocaine self-administration choices: decrease at 28h post infusion (1.61 with ketamine vs 4.33 choices with midazolam) (t17df = 5.43, P < 0.0001)	VAS: decrease prior to discharge (59.6 vs 15.3%, t17df = 3.44, P = 0.01) but not at subsequent time-points
Heink	2017	observational cross sectional (qualitative, online survey)	27	35.11 (7.85)	44	alcohol or substances	ibogaine	NI	NI	various	none	NI	self-questionnaire: “92% of the participants reported that ibogaine “reduced” or “dramatically reduced” drug cravings in the first four weeks after treatment”
Johnson	2017	observational cross sectional (qualitative, online survey)	358	31.1 (11.2)	14.5	tobacco	ayahuasca, DMT, LSD, mescaline, morning glory seeds, psilocybin	NI	NI	various	none	38.3% of the participants reported complete smoking cessation after their reference psychedelic experience, 27.9% a persisting reduction and 33.8% a temporary reduction before returning to baseline smoking	QSU: decrease from 111.6 (26.1) prior to the psychedelic-occasioned smoking cessation or reduction to 87.5 (37.3) in the present tense
Talin	2017	observational cross	7	NI	NI	Alcohol, cocaine,	ayahuasca	NI	NI	ritual	none	x	interviews: craving loss in 2 of 7

		sectional (qualitative)				cocaine base, heroin, methadon e, tobacco												
Barsuglia	2018	case report	1	31	0	alcohol	DMT, ibogaine	17.9mg/ kg (I), 5 to 7mg (D, inhaled)	1 session each in 4 days	medical	none	abstinence at 1 month, decrease from 6 (baseline) to 2 drinks per week at 3 months	participants: "it simply cancelled the craving. [...] The Daime completely erases the desire of the body and the mind" interviews at 110 h post ibogaine: "(the patient) reported feeling no cravings for alcohol." "At 1-month follow- up (...) the patient reported (...) experiencing minimal cravings."					
Brown	2018	observational cohort study	30	29.0 (9.0)	16.7	opioid	ibogaine	1,540 to 2460 mg	1 session	medical	none	ASIC Drug Use score: decrease from baseline (0.40 (0.08)) to 1 (0.11 (0.09)), 3, 6, 9 and 12 months (0.17 (0.10))	interviews: decrease in craving mentioned by 1 participant: "you could safely say that iboga will give an opiate addict several months to a half a year of freedom from cravings and an expanded awareness." interviews: decrease in craving mentioned by 2 participants: "The desire for the drug disappeared and was replaced by other feelings, such as guilt, thankfulness, and repentance."					
Cruz	2018	observational cross sectional (qualitative)	40	35	5	cocaine base	ayahuasca	NI	NI	Ritual	none	statement: "Ayahuasca tea consumed within a religious context helped the study participants quit crack"	interviews: decrease in craving mentioned by 2 participants: "The desire for the drug disappeared and was replaced by other feelings, such as guilt, thankfulness, and repentance."					
Malcolm	2018	observational cross- sectional	50	31.28 (8.38)	39	opioid	ibogaine	18 to 20 mg/kg PO	1 session	medical	none	COWS: significant differences between pre- and post-ibogaine scores (Wilk's Lambda = 0.463, F (3,	BSCS: significant differences between pre- and post-ibogaine scores (Wilk's Lambda = 0.314, F (3,					

Mash	2018	case series	191	35.8 (9.9) (opioids) 36.1 (9.1) (cocaine)	33 (opioids) 15 (cocaine)	cocaine, opioid	ibogaine	8–12 mg/kg PO	1 session	medical	none	47) = 18.71, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.537$) statement: withdrawal signs and symptoms at post dose assessments markedly reduced compared to pre-dose baseline withdrawal severity measures	45) = 32.80, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.69$) HCCQ-29 and CCQ- 45: significant decrease for all subscores; Factor 2 (purposefulness): Cocaine: Pre-Ibogaine: 4.10 (0.23); Discharge: 2.21 (0.15); 1 Month: 2.04 (0.22) F=33.36 P=0.0001; Heroin: pre-ibogaine: 2.60 (0.14); Discharge: 1.54 (0.20); 1 Month: 1.57 (0.09) F= 28.37 P=0.0001
Dakwar	2019	randomized controlled trial	55	47 (9.3)	25.5	cocaine	ketamine	0.5 mg/kg IV	1 session	medical	midazol am 0.025 mg/kg	odds of end-of-study abstinence in the ketamine group was 6 times that in the midazolam group (odds ratio=5.7, 95% CI=1.3, 25.1; $\chi^2=5.34$, df=1, $p=0.02$)	VAS: craving scores were 58.1% lower in the ketamine group than the midazolam group ($t=-2.57$, df=100, $p=0.01$; 95% CI=18.6, 78.6)
Das	2019	randomized controlled trial	90	27.48 (8.11)	38.9	alcohol	ketamine	NI	1 session	medical	saline solution IV	general alcohol consumption from baseline to post manipulation: decrease with ketamine associated with retrieval/destabilizatio n procedure of alcohol- maladaptive reward memories ($F(1,89.17) = 19.55$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.14$)	ACQ: reactivity to sampled alcohol and alcohol cues: significant reductions with ketamine associated with retrieval/destabilizatio n procedure of alcohol- maladaptive reward memories ($F(1,87) = 19.703$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.185$)

Garcia-Romeu	2019	observational cross sectional (qualitative, online survey)	343	31.4 (10.8)	22	alcohol	ayahuasca, DMT, LSD, mescaline, psilocybin	NI	one experience	various	none	AUDIT-C: decrease by 5.8 (3.0) from a mean of 8.5 (2.2) before the reference psychedelic experience to 2.7 (2.5) afterward. Drinks per week: decrease from 25.5 (21.5) before to 4.3 (10.2) after the reference psychedelic experience NI	with no significant reduction in the control groups including ketamine alone AUQ: decrease from 38,8 (10.0) before to 13,4 (6.8) after the reference psychedelic experience
Barber	2020	observational cross sectional (qualitative, fora threads)	101	NI	NI	substance	ibogaine	NI	NI	various	none	NI	Fora threads examination: "Many reported using small sub-psychedelic 'booster doses' of ibogaine after their flood dose to alleviate residual withdrawal symptoms in the short term, and cravings in longer term. Microdosing regimes, on the other hand, replaced the 'flood dose' protocol with the repeated administration of relatively small, sub-psychedelic doses that reportedly relieved withdrawal and cravings." VAS: no significant difference
Dakwar	2020	randomized controlled trial	40	53 (9.8)	52.5	alcohol	ketamine	0.71 mg/kg IV	one	medical	midazolam	likelihood of abstinence 21 days postinfusion:	VAS: no significant difference

Garcia-Romeu	2020	observational cross-sectional (qualitative, online survey)	444	28.4 (10.6)	20.9	cannabis, opioid, stimulant	DMT, LSD, mescaline, psilocybin	NI	One experience	various	none	(0.025 mg/kg)	significant quadratic effect of time (F=8.21, df=1, 797, p=0.004) DUDIT-C before/after the reference psychedelic experience score change of -5.4 (3.2); range: 4 to -12. SUD diagnosis before/after: 95.7% to 27.3%	DUQ: decrease from 40.7 (10.4) before to 16.1 (8.9) after the reference psychedelic experience
Sessa	2021	Open-label trial	14	48	42.9	alcohol	MDMA	187,5 mg PO	2 sessions in 8 weeks	medical	none		units of alcohol per week: decrease from 130.6 in the month before detoxification to 18.7 units after nine months	PACS: decrease in percentage of participants with PACS scores >20 (cut off): from 28.6% at baseline to 7.7% at 3 Month, 0% at 6 months and 14.3% at 9 months.

Abbreviations: NI: No Information; IM: Intramuscular; IV: Intravenous; PO: Per Os; SD: Standard Deviation; SUD: Substance Use disorder; VAS: Visual Analog Scale; 4WSUS: 4 Week Substance Use Scale; URICA: University of Rhode Island Change Assessment; QSU: Questionnaire on Smoking Urges; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; COWS: Clinical Opioid Withdrawal Symptoms; ASIC: Addiction Severity Index, Composite score; BSCS: Brief Substance Craving Scale; HCQ: Heroin Craving Questionnaire; CCQ: Cocaine craving Questionnaire; ACQ: Alcohol Craving Questionnaire; AUQ: Alcohol Urge Questionnaire; AUDIT-C: Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption; DUDIT-C: Drug Use Disorder Identification Test-Consumption; DUQ: Drug Urge Questionnaire.

Participant's characteristics

The average sample size across studies was 78 participants and ranged from one in two case reports (Lalanne, Nicot et al. 2016, Barsuglia, Polanco et al. 2018) to 444 participants in an online survey study (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020). In total, the 26 studies included 2028 participants. Mean age of the participants was 37.2, and varied from 22.3 (Krupitsky, Burakov et al. 2002) to 53 years (Dakwar, Levin et al. 2020) across studies. Three studies only included men (Rydzyński, Cwynar et al. 1968, Krystal, Petrakis et al. 1998, Barsuglia, Polanco et al. 2018) and one study only women (Lalanne, Nicot et al. 2016). Most studies included both genders with 31.2% women in total.

Seven studies examined the impact of psychedelic substances on participants with alcohol use disorder (Rydzyński, Cwynar et al. 1968, Krystal, Petrakis et al. 1998, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021), five with opioid use disorder (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Lalanne, Nicot et al. 2016, Brown and Alper 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018), four with cocaine use disorder (Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Cruz and Nappo 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019) and two with tobacco use disorder (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017). Seven studies included participants with at least two different substance use disorders (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Heink, Katsikas et al. 2017, Talin and Sanabria 2017, Mash, Duque et al. 2018, Barber, Gardner et al. 2020, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) whereas one study included hazardous drinkers without alcohol use disorder (Das, Gale et al. 2019).

Study designs and interventions

Twelve of the included studies were interventional, with eight double-blind, placebo-controlled trials, all using ketamine (Krystal, Petrakis et al. 1998, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020). Comparators involved saline solution (Krystal, Petrakis et al. 1998, Das, Gale et al. 2019), intramuscular, sub-psychedelic dose of ketamine (0.20 mg/kg) (Krupitsky, Burakov et al. 2002), single versus multiple infusions of ketamine (Krupitsky, Burakov et al. 2007), Lorazepam 2 mg (Dakwar, Levin et al. 2014), Midazolam 0.025 mg/kg (Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020) and neutral (orange juice) versus classic retrieval/destabilization procedure of alcohol-maladaptive reward memories (Das, Gale et al. 2019).

Four studies were open-label trials (Rydzyński, Cwynar et al. 1968, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Sessa, Higbed et al. 2021).

The other studies were quantitative (Malcolm, Polanco et al. 2018), mixed (Thomas, Lucas et al. 2013) or qualitative cross-sectional studies, including field studies in communities or retreats using ayahuasca for ritual or healing purposes (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018), online surveys (Heink, Katsikas et al. 2017, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) and online forum discussions (Barber, Gardner et al. 2020), case reports (Lalanne, Nicot et al. 2016) and series (Mash, Duque et al. 2018) and an observational cohort study (Brown and Alper 2018).

The most assessed psychedelic substance was ketamine in nine studies (Krystal, Petrakis et al. 1998, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Levin et al. 2014, Lalanne, Nicot et al. 2016, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020), followed by ibogaine in five studies (Heink, Katsikas et al. 2017, Brown and Alper 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018, Barber, Gardner et al. 2020), ayahuasca in four studies (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018), psilocybin in two studies (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015) and MDMA in one study (Sessa, Higbed et al. 2021). Five studies assessed several substances including ayahuasca, DMT, ibogaine, mescaline, LSD, morning glory seeds and psilocybin (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020).

Route of administration was not reported for more than half of the interventions. When specified, the oral route was used for ayahuasca (Thomas, Lucas et al. 2013), ketamine (Lalanne, Nicot et al. 2016), ibogaine (Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018), MDMA (Sessa, Higbed et al. 2021) and psilocybin (Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015), whereas intramuscular (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007) and intravenous (Krystal, Petrakis et al. 1998, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020) routes were used for most of the ketamine sessions. One study reported the use of intramuscular LSD and psilocybin (Rydzynski, Cwynar et al. 1968), and another of inhaled DMT (Barsuglia, Polanco et al. 2018). Various doses were used, ranging from 100 to 800 µg for intramuscular LSD (Rydzynski, Cwynar et al. 1968), from 0.3 to 0.4 mg/kg for oral psilocybin (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015), from 0.1 (Krystal, Petrakis et al. 1998) to 0.7 mg/kg for intravenous ketamine (Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Levin et al. 2020). Studies using intramuscular and oral routes reported doses of 2 (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007) and 1 (Lalanne, Nicot et al. 2016) mg/kg for ketamine respectively, from 8 (Mash, Duque et al. 2018) to 20

(Malcolm, Polanco et al. 2018) mg/kg for ibogaine and from 5 to 7 mg for inhaled DMT (Barsuglia, Polanco et al. 2018). Oral MDMA was given at the dose of 187.5 mg (Sessa, Higbed et al. 2021).

Nine studies assessed the impact of a single session of psychedelic use (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Hart et al. 2017, Brown and Alper 2018, Mash, Duque et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020); five studies reported two sessions (Krystal, Petrakis et al. 1998, Dakwar, Levin et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Sessa, Higbed et al. 2021), two studies three sessions (Krupitsky, Burakov et al. 2007, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014) and one study assessed the impact of 6 to 30 sessions of psilocybin and LSD alternating (Rydzynski, Cwynar et al. 1968). One study aimed to compare single versus repeated (three) sessions of ketamine-assisted psychotherapy (Krupitsky, Burakov et al. 2007).

Most of the studies assessed the use of psychedelics in medical settings, whereas four described the use of ayahuasca in ritual settings (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018). The five studies using online surveys (Heink, Katsikas et al. 2017, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) and online forum discussions (Barber, Gardner et al. 2020) involved psychedelic use in various settings.

Participants usually benefited from co-interventions along with the psychedelic treatment, including different combinations of inpatient stays (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Lalanne, Nicot et al. 2016, Dakwar, Hart et al. 2017, Mash, Duque et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019), psychotherapy sessions (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Krupitsky, Burakov et al. 2002) with psychological preparation before the sessions (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015), post-experience counselling (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Barsuglia, Polanco et al. 2018), motivational therapy (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Mash, Duque et al. 2018, Dakwar, Levin et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021), addiction counselling (Krupitsky, Burakov et al. 2007), mindfulness and meditation exercises (Thomas, Lucas et al. 2013, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Levin et al. 2020), group therapy (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Thomas, Lucas et al. 2013, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), and cognitive therapy (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Sessa, Higbed et al. 2021). In one study (Das, Gale et al. 2019), ketamine infusion followed a retrieval/destabilization procedure of alcohol-maladaptive reward memories. Participants could have to follow specific diets in some studies (Thomas, Lucas et al. 2013, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019). In studies pertaining to psychedelics used in ritual settings, the support by the community was often described as a co-intervention (Thomas, Lucas et al. 2013, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018).

In some cases abstinence was achieved for several days (Dakwar, Levin et al. 2014, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020) or weeks (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007) before the psychedelic use. In other cases the substance was gradually reduced during the treatment (Lalanne, Nicot et al. 2016), or was quit at treatment initiation (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Brown and Alper 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018), sometimes after a switch to a short acting replacement medication (Brown and Alper 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018).

Craving measures

All of the included studies assessed craving as a secondary outcome, except for one for which craving was the primary outcome of interest (Das, Gale et al. 2019). Craving was evaluated using a Visual Analog Scale (VAS) in seven studies (all but one of the controlled trials) (Krystal, Petrakis et al. 1998, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020), semi-structured interviews in six studies (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Brown and Alper 2018, Cruz and Nappo 2018), and various self-reports including the Penn Alcohol Craving Scale (PACS) (Bogenschutz, Forchimes et al. 2015, Sessa, Higbed et al. 2021), the Questionnaire on Smoking Urges (QSU) (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017), the Brief Substance Craving Scale (BSCS) (Malcolm, Polanco et al. 2018), the Heroin Craving Questionnaire (HCQ) and the Cocaine craving Questionnaire (CCQ) (Mash, Duque et al. 2018), the Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) (Das, Gale et al. 2019), the Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) (Garcia-Romeu, Davis et al. 2019), the Drug Urge Questionnaire (DUQ, derived from the AUQ) (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) and one non-validated online self-questionnaire (Heink, Katsikas et al. 2017). One study examined online forum discussions (Barber, Gardner et al. 2020) and two studies did not report their method for assessing craving outcome (Rydzynski, Cwynar et al. 1968).

Synthesis of results

Changes in craving levels following psychedelics use

Nine out of the 26 included studies highlighted a significant decrease in craving scores following psychedelic administration, including five randomized controlled trials using ketamine in the treatment of cocaine (Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019), opioid (Krupitsky, Burakov et al. 2002) or alcohol use disorders (Das, Gale et al. 2019), two open-label trials using psilocybin in the treatment of tobacco (Johnson, Garcia-Romeu et al.

2014) and alcohol use disorders (Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015), one observational study of the treatment of opioid use disorder with ibogaine (Malcolm, Polanco et al. 2018) and one case-series taken from an open label study to assess the safety and efficacy of ibogaine in the treatment of cocaine and opioid use disorders (Mash, Duque et al. 2018).

Eight studies reported a statically non-significant decrease in craving score after psychedelic use (or did not display statistical analysis), including one randomized controlled trial using ketamine in the treatment of opioid use disorder (Krupitsky, Burakov et al. 2007), two open-label trials using MDMA (Sessa, Higbed et al. 2021) and LSD and psilocybin (Rydzynski, Cwynar et al. 1968) in the treatment of alcohol use disorder, one case report on the use of ketamine in the treatment of opioid use disorder (Lalanne, Nicot et al. 2016), and four online surveys evaluating the impact of ibogaine on alcohol or substance use disorders (Heink, Katsikas et al. 2017), and of various psychedelics used on tobacco (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017), alcohol (Garcia-Romeu, Davis et al. 2019), or cannabis, opioid and stimulant use disorders (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020).

In seven qualitative studies, participants reported a decrease in craving following the use of ayahuasca in the context of cocaine (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018), alcohol (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017), tobacco (Thomas, Lucas et al. 2013, Talin and Sanabria 2017), opioid (Talin and Sanabria 2017), and painkillers (Thomas, Lucas et al. 2013) use disorders; following the use of ibogaine in the context of opioid (Brown and Alper 2018) and substance (Barber, Gardner et al. 2020) use disorders, and following the use of ayahuasca and DMT for the treatment of alcohol use disorder (case report) (Barsuglia, Polanco et al. 2018).

Two randomized controlled trials found a statistically non-significant immediate increase (Krystal, Petrakis et al. 1998) and no difference (Dakwar, Levin et al. 2020) in alcohol craving following ketamine infusions.

Craving level change over time

Among studies reporting a decrease in craving level after psychedelic administration, 10 studies found a statistically non-significant sustained decrease in craving scores (or did not display statistical analysis) at one (Barsuglia, Polanco et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019), several (Heink, Katsikas et al. 2017), six (Thomas, Lucas et al. 2013), nine months (Sessa, Higbed et al. 2021), and one year or more (Krupitsky, Burakov et al. 2007, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Brown and Alper 2018, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) after psychedelic use. Five studies reported statistically significant sustained decrease in craving score at one (Mash, Duque et al. 2018), six (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), nine months

(Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Das, Gale et al. 2019), and two years (Krupitsky, Burakov et al. 2002) follow-up.

Conversely, one study reported a decrease in craving at 24h but not at subsequent time-points after ketamine infusion in the treatment of cocaine use disorder (Dakwar, Hart et al. 2017), while another study stated the need of some participants for additional “booster doses” of ibogaine to alleviate craving in longer term (Barber, Gardner et al. 2020).

Seven studies did not report follow-up assessment of craving (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Dakwar, Levin et al. 2014, Loizaga-Velder and Verres 2014, Lalanne, Nicot et al. 2016, Talin and Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018).

Adverse events

Most of the included studies reported no (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Hart et al. 2017, Brown and Alper 2018) or mild (Dakwar, Levin et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Dakwar, Nunes et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021) to moderate (Mash, Duque et al. 2018) adverse events following psychedelic use. Reported adverse events included nausea and vomiting (Cruz and Nappo 2018) and less frequently diarrhea (Cruz and Nappo 2018) for ayahuasca; mild sedation (Dakwar, Levin et al. 2014, Lalanne, Nicot et al. 2016, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020) and, in one study mild agitation for ketamine (Dakwar, Levin et al. 2020); anxiety (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), headache (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015), increased blood pressure, nausea, vomiting, diarrhea and insomnia (Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015) for psilocybin; nausea (Mash, Duque et al. 2018), vomiting (Heink, Katsikas et al. 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018), ataxia (Barsuglia, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018), motor difficulties, dizziness, buzzing in ears, diarrhea, emotional distress (Heink, Katsikas et al. 2017), headache, hypotension and bradycardia (Mash, Duque et al. 2018) for ibogaine, nausea for DMT (Barsuglia, Polanco et al. 2018); mild rise in blood pressure, temperature and heart rate for MDMA (Sessa, Higbed et al. 2021); and anxiety (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020), dysphoria (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), transient paranoia (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020), headache (Garcia-Romeu, Davis et al. 2019) and gastrointestinal distress (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014) with various psychedelics as assessed with online surveys.

Nausea and vomiting occurring in most ayahuasca use were often considered as part of the experience and healing process rather than adverse events (Thomas, Lucas et al. 2013, Talin and

Sanabria 2017, Cruz and Nappo 2018). Two studies reported extremely severe adverse events, such as persisting hallucinations, paranoia, night terrors, anxiety during several years following the use of various psychedelics, in 1.1% of the total sample of an online survey study (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020), as well as two psychotic episodes and one suicide following ayahuasca treatment in ritual settings (Loizaga-Velder and Verres 2014). No study reported onset of use disorder or misuse following psychedelic treatment with follow-up periods of up to 24 months (Krupitsky, Burakov et al. 2002).

Risk of bias

Eight studies were assessed using the revised Risk of Bias (RoB-2) tool (Sterne, Savović et al. 2019) (Krystal, Petrakis et al. 1998, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020). Five studies were assessed using the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) tool (Sterne, Hernán et al. 2016) (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Mash, Duque et al. 2018, Sessa, Higbed et al. 2021). One study was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Wells, Shea et al. 2000) for cohort studies (Brown and Alper 2018); six studies were assessed using the NOS for cross-sectional studies (Thomas, Lucas et al. 2013, Heink, Katsikas et al. 2017, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Malcolm, Polanco et al. 2018, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020), adapted from the Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic reviews of Herzog et al. (Herzog, Álvarez-Pasquin et al. 2013). Three studies were assessed using the COnsolidated criteria for REporting Qualitative research (COREQ) checklist (Tong, Sainsbury et al. 2007) (Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Barber, Gardner et al. 2020). Two studies were assessed using the CAse REports (CARE) checklist (Gagnier, Kienle et al. 2013) (Lalanne, Nicot et al. 2016, Barsuglia, Polanco et al. 2018). Risk of bias assessment results are presented in **Table 2**.

Table 2. Risk of bias assessment of the included studies

Tableau 2.a Revised Risk of Bias (RoB-2) tool results

RoB 2.0 results						
<i>Studies</i>	<i>Randomization process</i>	<i>Deviations from intended interventions</i>	<i>Missing outcome data</i>	<i>Measurement of the outcome</i>	<i>Selection of the reported result</i>	<i>Overall bias</i>
Krystal et al. 1998	Some concerns	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
Krupitsky et al. 2002	Some concerns	High	High	Low	Some concerns	High
Krupitsky et al. 2007	Some concerns	Some concerns	High	Low	Low	High
Dakwar et al. 2014	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Dakwar et al. 2017	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Dakwar et al. 2019	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Some concerns
Das et al. 2019	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns
Dakwar et al. 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Tableau 2.b Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) tool results

ROBINS-I results								
<i>Studies</i>	<i>Bias due to confounding</i>	<i>Selection of participants</i>	<i>Classification of interventions</i>	<i>Deviations from intended interventions</i>	<i>Missing data</i>	<i>Measurement of outcomes</i>	<i>Selection of the reported result</i>	<i>Overall bias</i>
Rydyński et al. 1968	Critical	Low	NI	NI	NI	Critical	Low	Critical
Johnson et al. 2014	Moderate	Low	Low	Low	Low	Serious	Serious	Serious
Bogenschutz et al. 2015	Serious	Low	NI	Low	Moderate	Moderate	Low	Serious
Mash et al. 2018	Serious	Low	Low	NI	Moderate	Serious	Low	Serious
Sessa et al. 2021	Serious	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Serious

Tableau 2.c Newcastle-Ottawa Scale (NOS) results

NOS results adapted for cross-sectional studies									
<i>Studies</i>	<i>Selection: representativeness of the sample</i>	<i>Selection: sample size</i>	<i>Selection: non-respondents</i>	<i>Selection: ascertainment of the exposure (risk factor)</i>	<i>Comparability of subjects in different outcome groups on the basis of design or analysis.</i>	<i>Outcome: assessment of outcome</i>	<i>Outcome: statistical test</i>	<i>Total score</i>	<i>comment</i>
Thomas et al. 2013	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	1/2	1/1	2/10	Unsatisfactory Studies
Heink et al. 2017	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	1/2	0/1	1/10	Unsatisfactory Studies
Johnson et al. 2017	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	1/2	0/1	1/10	Unsatisfactory Studies
Malcolm et al. 2018	0/1	0/1	0/1	2/2	0/2	1/2	1/1	4/10	Unsatisfactory Studies
Garcia-Romeu et al. 2019	0/1	0/1	0/1	0/2	2/2	1/2	1/1	4/10	Unsatisfactory Studies
Garcia-Romeu et al. 2020	0/1	0/1	0/1	0/2	2/2	1/2	0/1	3/10	Unsatisfactory Studies

NOS results for cohort studies									
<i>Studies</i>	<i>Selection: representativeness of the exposed cohort</i>	<i>Selection: selection of the non- exposed cohort</i>	<i>Selection: ascertainment of exposure</i>	<i>Selection: demonstration that outcome of interest was not present at start of study</i>	<i>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis</i>	<i>Outcome: assessment of outcome</i>	<i>Outcome: was follow-up long enough for outcomes to occur</i>	<i>Outcome: adequacy of follow up of cohorts</i>	<i>Total score</i>
Brown et al. 2018	0/1	0/1	1/1	1/1	0/2	0/1	1/1	1/1	4/9

Tableau 2.d Consolidated criteria for REporting Qualitative research (COREQ) checklist

COREQ checklist									
<i>Studies</i>	<i>Domain 1: Research team and reflexivity: personal characteristics</i>	<i>Domain 1: Research team and reflexivity: relationship with participants</i>	<i>Domain 2: Study design: theoretical framework</i>	<i>Domain 2: Study design: participant selection</i>	<i>Domain 2: Study design: setting</i>	<i>Domain 2: Study design: data collection</i>	<i>Domain 3: analysis and findings: data analysis</i>	<i>Domain 3: analysis and findings: reporting</i>	<i>Total number of included items:</i>
Loizaga-Velder et al. 2014	3/5 items	0/3 items	1/1 item	2/4 items	1/3 items	2/7 items	1/5 items	4/4 items	14/32
Talin et al. 2017	1/5 items	0/3 items	1/1 item	2/4 items	2/3 items	3/7 items	0/5 items	3/4 items	12/32
Barber et al. 2020	2/5 items	1/3 items	1/1 item	4/4 items	2/3 items	2/7 items	3/5 items	4/4 items	19/32

Tableau 2.e CAse REports (CARE) checklist

CARE checklist														
<i>Studies</i>	<i>Title</i>	<i>Key Words</i>	<i>Abstrac t</i>	<i>Introdu ction</i>	<i>Patient Inform ation</i>	<i>Clinica l Findings</i>	<i>Timeline</i>	<i>Diagnost ic Assessme nt</i>	<i>Therapeuti c Interventio n</i>	<i>Follow-up and Outcomes</i>	<i>Discussion</i>	<i>Patient Perspectiv e</i>	<i>Informed Consent</i>	<i>Total number of included items:</i>
Lalanne et al. 2016	1/1 item	1/1 item	4/4 items	1/1 item	1/4 items	0/1 item	1/1 item	0/4 items	2/3 items	3/4 items	4/4 items	0/1 item	1/1 item	19/30
Barsuglia et al. 2018	1/1 item	1/1 item	3/4 items	0/1 item	3/4 items	1/1 item	1/1 item	3/4 items	2/3 items	3/4 items	4/4 items	0/1 item	0/1 item	22/30

DISCUSSION

The primary aim of this systematic review was to determine if use psychedelics for managing substance use disorders was associated with changes in craving in humans. Twenty-four out of the 26 studies included in this systematic review, involving 97.3% of the total sample, reported a significant (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Levin et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Dakwar, Hart et al. 2017, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019) or statistically non-significant decrease in craving, the latter assessed using self-report questionnaires (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Lalanne, Nicot et al. 2016, Heink, Katsikas et al. 2017, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021) or semi-structured interviews (Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Talin and Sanabria 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Brown and Alper 2018, Cruz and Nappo 2018, Barber, Gardner et al. 2020). This decrease in level of craving seems to last for several months following psychedelic administration. These results strongly support the capacity of psychedelic treatments to reduce craving, paving the way for psychedelics to be considered as pharmacotherapy for addiction. Furthermore, all studies but four, including one of the two negative studies regarding craving outcomes (Krystal, Petrakis et al. 1998), reported statistically non- (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Thomas, Lucas et al. 2013, Loizaga-Velder and Verres 2014, Lalanne, Nicot et al. 2016, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Barsuglia, Polanco et al. 2018, Cruz and Nappo 2018, Mash, Duque et al. 2018, Das, Gale et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021) or statistically significant (Krupitsky, Burakov et al. 2007, Dakwar, Levin et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Dakwar, Hart et al. 2017, Brown and Alper 2018, Malcolm, Polanco et al. 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020) improvements in other addiction outcomes such as level of use (Rydzynski, Cwynar et al. 1968, Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007, Thomas, Lucas et al. 2013, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Loizaga-Velder and Verres 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2017, Cruz and Nappo 2018, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019, Dakwar, Levin et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021), withdrawal symptoms (Lalanne, Nicot et al. 2016, Malcolm, Polanco et al. 2018, Mash, Duque et al. 2018), psychometric scores (Brown and Alper 2018, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020), laboratory conditions substance self-administration (Dakwar, Hart et al. 2017), and motivation for changing substance use (Dakwar, Levin et al. 2014).

The low proportion of negative studies makes it difficult to evaluate potential factors affecting this effect based on the comparison of their characteristics with those of positive studies. The two studies reporting no significant difference in craving both used ketamine in participants with alcohol use disorder, to evaluate whether ketamine produced ethanol-like subjective effects (Krystal, Petrakis et al. 1998), and whether a single ketamine infusion, compared with midazolam, promoted self-reported abstinence from drinking (Dakwar, Levin et al. 2020) in adults with alcohol dependence. These studies showed relatively good quality, advocating for taking their results into account. Indeed, they were evaluated at “some concerns” (Krystal, Petrakis et al. 1998) and “low risk” of bias (Dakwar, Levin et al. 2020), while the other studies evaluated with the same tool were all rated at “some concerns” (Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019) or “high risk” (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Krupitsky, Burakov et al. 2007) of bias.

When comparing participant characteristics of positive and negative studies, it appears that sample mean age could affect psychedelics impact on craving. Mean age in participants from the two negative studies (Krystal, Petrakis et al. 1998, Dakwar, Levin et al. 2020) reached 48.5, versus 38.6 in the five significantly positive randomized controlled trials using ketamine (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019). To our knowledge, no study assessed the impact of participants’ mean age on psychedelic effects. Furthermore, the long duration of the disorder rather than the participants’ age could lead to differences in treatment outcomes, as in the study of Krystal et al., where participants presented 23 (SD=10.1) year history of alcohol use disorder on average (Krystal, Petrakis et al. 1998), versus 34.5 months of heroin addiction in the study of Krupitsky et al. (Krupitsky, Burakov et al. 2002).

Conversely, our results are not in favor of an influence of gender on craving outcomes. Indeed, gender composition across positive and negative studies appeared similar, with 26.5% of women in the two negative studies versus 28.67% in the samples of the five significantly positive randomized controlled trials using ketamine (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019).

Based on our results, craving for alcohol might display a lower response to ketamine treatment than craving for other substances. Indeed, from the five latter studies, only one pertained to participants with alcohol hazardous/harmful drinking, not use disorder, with a mean consumption of 74.09 (SD= 37.92) UK units (8 g alcohol) per week, versus a minimum of 35 drinks per week for men and 28 drinks per week for women but also DSM-IV criteria for alcohol dependence for one of the negative studies (Dakwar, Levin et al. 2020), and 391.5±170 mL of absolute alcohol, meaning

37.2 UK units per day and DSM-III-R criteria for alcohol dependence for the other (Krystal, Petrakis et al. 1998). It could be that more severe alcohol use disorders displays poorer response on craving, despite an efficacy in other addiction outcomes, such as alcohol abstinence (Dakwar, Levin et al. 2020), which would suggest other mechanisms of action for these specific substances and targeted disorder, possibly linked, but not limited, to the NMDA antagonist properties of ketamine (Worrell and Gould 2021). However, Dakwar et al. emphasize the limited generalizability of their study, given the small size of their sample, and inadequate power for evaluating secondary outcomes (Dakwar, Levin et al. 2020). Several ongoing randomized controlled trials, including a larger-scale trial led by the same team (NCT04084860), will be of interest to better characterize the mechanisms of action of this compound in the treatment of alcohol use disorder (Worrell and Gould 2021).

The psychedelic substances used was not likely to have limited impact on craving either, five other trials using ketamine having reported a significant decrease in craving (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019).

Likewise, route of administration, dose and number of psychedelic use sessions do not seem to impact results on craving in our sample, as other trials using ketamine with similar route of administration (i.e. IV), doses (i.e. from 0.5 (Dakwar, Nunes et al. 2019) to 0.71 (Dakwar, Levin et al. 2014, Dakwar, Hart et al. 2017) mg/kg) and number of sessions, i.e., one (Krupitsky, Burakov et al. 2002, Dakwar, Hart et al. 2017, Dakwar, Nunes et al. 2019, Das, Gale et al. 2019) or two (Krupitsky, Burakov et al. 2002), displayed positive results for this outcome. Supporting these results, Rydzyński et al. reported a cessation in craving after only two psychedelic sessions, in their study assessing LSD and psilocybin in the treatment of alcohol use disorder, with a 18-months follow-up (Rydzyński, Cwynar et al. 1968). In the same way, the study from Krupitsky et al. highlighted the absence of differences in craving scores after a single versus three ketamine infusions, which contrasted with the increased rate of abstinence in the multiple ketamine group (Krupitsky, Burakov et al. 2007).

According to Krupitsky et al., this increase was likely due to other factors not measured in their study and propose a role of the “afterglow” effect, characterized by elevated mood and decreased anxiety for days or months following a psychedelic experience (Pahnke, Kurland et al. 1970, Majić, Schmidt et al. 2015), leading to “a specific shift in the participant's mind and his or her attitude to life” (Krupitsky, Burakov et al. 2007). This hypothesis would involve an increased ability to manage craving, which level would remain similar after a first decrease, following the psychedelic experience. Other authors emphasized the psychotherapeutic properties of psychedelic use, and their importance in the healing process. The study of Thomas et al., highlighted a significant improvement in mindfulness, empowerment, hopefulness, quality of life-meaning, and quality of

life-outlook after two sessions of ayahuasca in ritual setting. Participants reported “increased connectedness with nature/spirit, self and others, which was described as a key element associated with significant reductions in problematic substance use and cravings” (Thomas, Lucas et al. 2013). These properties do not seem to be limited to classic psychedelics. Indeed, in their study of ketamine in the treatment of cocaine use disorder, Dakwar et al. stated: “A commonly expressed sentiment at the exit interview was the impression of having undergone a beneficial shift in outlook and values; participants described feeling redeemed, liberated, or provided an opportunity to start over” (Dakwar, Levin et al. 2014).

The absence of correlation between craving reduction and the 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale after ibogaine use reported by Heink et al. (Heink, Katsikas et al. 2017) supports the independence of the subjective experience and psychedelics’ effects on craving. However, in the same study, the effects on cravings of ibogaine use was negatively correlated with how important the altered states of consciousness were to the participant’s ability to make changes in life, suggesting an indirect relationship between this subjective experience and craving. The same study also reported a positive correlation between self-reported cocaine withdrawal and the effects of ibogaine on craving, thus ascertaining its central role in the improvement of addiction following ibogaine use.

Furthermore, and in contrast to these previous results, other studies highlighted an association between the psychedelic subjective experience and changes in craving scores. Indeed, Loizaga-Velder et al. stated: “Some of the therapists hypothesized that the observed anti-craving mechanism is principally a consequence of psychological or spiritual processes triggered by the ayahuasca-induced, non-ordinary state of consciousness, a hypothesis also shared by the ritual participants”. Likewise, Bogenschutz et al. reported large correlations between measures of acute effect intensity, as measured with the Hallucinogenic Rating Scale (HRS) and the Mystical Experience Questionnaire, and change in craving (Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015) following psilocybin administration in the treatment of alcohol dependence. Similarly, Johnson et al. found a significant correlation between mean States of Consciousness Questionnaire (SOCQ) scores and Questionnaire on Smoking Urges (QSU) scores following psilocybin administration in the treatment of tobacco use disorder, concluding to the prediction of decrease in craving by mystical experience (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014). This correlation was also supported by the study of Dakwar et al., which reported a mediation of cocaine craving, as well as improvements in cocaine self-administration and use in the natural ecology, by Hood Mysticism Scale (HMS) scores, assessing acute mystical-type effects of ketamine use (Dakwar, Hart et al. 2017). Conversely, mild spiritual/mystical experiences having been associated to MDMA use only in 10-15% of users (Sessa 2018), its role in MDMA therapy for addictions appears questionable. Sessa et al. proposed that MDMA could procure minimal subjective experience, thus offering a less intense and better tolerated way for enhanced psychotherapy in patients with alcohol use disorder (Sessa, Higbed et

al. 2021). Furthermore, it has been proposed that peak mystical experiences induced by psychedelics could be of interest to produce maximal efficacy, albeit not necessary to induce therapeutic response (Olson 2020).

Increase of insight may also have contributed to the reported outcomes. Several studies included in this review highlighted increased insight following ayahuasca (Loizaga-Velder and Verres 2014, Cruz and Nappo 2018) and ibogaine (Heink, Katsikas et al. 2017, Mash, Duque et al. 2018). Many participants described vivid visions during the acute phase of the experience, often compared to waking dreams (Loizaga-Velder and Verres 2014, Heink, Katsikas et al. 2017, Cruz and Nappo 2018, Mash, Duque et al. 2018), which are frequently believed to increase participants' insight and thus increase the chance for prolonged abstinence (Donnelly 2011). Online survey respondents also rated psychedelic experiences preceding reduction in alcohol (Garcia-Romeu, Davis et al. 2019) or substances (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020) use among the 10 most psychologically insightful experiences of their lives for 74% and 71% of the sample, respectively. For the latter, Drug Use Disorders Identification Test Consumption (DUDIT-C) scores were significantly associated with ratings of the experience as personally meaningful (Garcia-Romeu, Davis et al. 2020). This enhanced insight following psychedelic use was already noted by psychedelic research pioneers. Indeed, in their study of "LSD treatment in Alcoholism" in 1969, Ludwig et al. stated: "It was rather common for patients to claim significant insights into their problems, to feel that they had been given a new lease on life, and to make a strong resolution to discontinue their drinking." (Ludwig, Levine et al. 1969). The question whether insight improvement would contribute to craving decrease or would represent a distinct mechanism of action of psychedelics, remain unelucidated. Yet Johnson et al. stated: "powerful insights into self-identity and smoking behaviors that in turn diminished desire to smoke", arguing for a common pathway between these two phenomena (Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014), as did Bogenschutz et al. in their Model of Possible Change Mechanisms in Hallucinogen-Assisted Treatment of addictions (Bogenschutz and Pommy 2012).

Above-mentioned psychedelic-induced subjective experience, also called "peak-psychedelic" experience often pertain to mystical experiences and have been described as "experiences high in unity/oneness internally and with one's surroundings, insightfulness, knowledge of ultimate reality, and spiritual or religious sacredness" (Bogenschutz, Podrebarac et al. 2018). These experiences have been shown to have substantial personal meaning and a spiritual significance in healthy volunteers, leading to sustained positive changes in attitudes and behavior (Griffiths, Richards et al. 2006). The link between psychedelic experience, insight gain, and craving decrease seems an interesting rationale to the efficacy of psychedelics in the treatment of addictive disorders, although likely not to be the only mechanism of action of these compounds.

Most of the studies included in this review used self-reported measures of outcomes, thus not allowing hypotheses regarding neurobiological mechanisms of action of psychedelics leading to craving changes. Nevertheless, this mechanism of action, at least for classic psychedelics, is expected to be mediated by the modulation of multiple brain networks, including the mesolimbic reward circuitry by long-term plastic changes (Ly, Greb et al. 2018, DiVito and Leger 2020, Dos Santos and Hallak 2021). Other psychedelics, such as DMT, LSD and ketamine, have also been recently showed to “rapidly promote plasticity and produce beneficial, long-lasting behavioral changes”, which could at least partly mediate their efficacy in addiction treatment (Bogenschutz and Pommy 2012, Olson 2018, Olson 2020). Bogenschutz et al. suggested an indirect effect of psychedelics on craving, via persistent activation of serotonergic pathways, which would improve mood and decrease attentional bias, stress response and anxiety. They also proposed the involvement of disruption of conditioned responses to drug cues, and personality changes (Bogenschutz and Pommy 2012). Another proposed mechanism of action is the reduction of activity in key hubs of the default mode network (DMN), more directly impacted by psychedelic compounds than the reward circuitry according to neuroimaging studies (Tófoli and de Araujo 2016). The latter has been proposed to be more significant in alcohol use disorder, giving the alcohol-induced increased functional connectivity of the DMN, correlating with AUD psychometric severity (Tófoli and de Araujo 2016).

Psychedelic side effects were of mild (Dakwar, Levin et al. 2014, Johnson, Garcia-Romeu et al. 2014, Bogenschutz, Forcehimes et al. 2015, Dakwar, Nunes et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2019, Garcia-Romeu, Davis et al. 2020, Sessa, Higbed et al. 2021) or moderate (Mash, Duque et al. 2018) intensity, and no study reported addiction to psychedelic substances after the intervention, although no study stated that they searched for this possibility. These findings are consistent with the existing literature, most commonly underlining the safe profile of psychedelics (Griffiths, Richards et al. 2006, Nichols 2016, Dos Santos and Hallak 2021), which have notably been associated with low risk of addiction (De Veen, Schellekens et al. 2017). A study pertaining to 135,095 randomly selected United States adults demonstrated that lifetime use of psychedelics was not associated to serious psychological distress, mental health treatment, suicide, depression, and anxiety (Johansen and Krebs 2015). Yet in their study of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence, Loizaga et al. reported two psychotic episodes and one suicide, that occurred on the day after the ceremony. The interviewed therapists attributed this suicide to insufficient support following ayahuasca use (Loizaga-Velder and Verres 2014).

Likewise, psychedelic use has been shown to trigger psychotic symptoms in patients suffering from depression and schizophrenia (De Veen, Schellekens et al. 2017). Therefore, albeit moderate,

the risk pertaining to psychedelic use requires consideration, and for carefully monitored settings (Griffiths, Richards et al. 2006, Nichols 2016) and cautious patient selection.

This systematic review presents several limitations that must be acknowledged. Most of the included studies did not report statistically significant results, either for lack of statistical analysis, or because the latter only showed non-statistically significant decrease in craving. Thus, albeit encouraging, these results do not allow to conclude to the efficacy of psychedelics on craving. Furthermore, all but one included study were assessed as presenting some methodological concerns due high, serious, or critical risk of bias for the interventional trials, as unsatisfactory studies for cross-sectional and cohort studies, and reported at best 73.3% of the COREQ and CARE checklist for the qualitative studies and case reports, thus encouraging to cautiousness in the consideration of the results.

Our results support the promising anti-addictive properties of psychedelic substances and suggest the implication of craving in this efficacy. These findings tend to validate in part Bogenschutz et al Model of Possible Change Mechanisms in Hallucinogen-Assisted Treatment of addictions, which proposes decreased craving, together with enhanced self-efficacy and increased motivation, as the mechanisms underlying reduced substance use. The role of acute psychological effects, including mystical experience and psychological insight is also stated as an early mechanism of action (Bogenschutz and Pommy 2012). Whilst this review highlighted the involvement of craving in the efficacy of psychedelics in the treatment of addictive disorders, the upstream mechanism of this action is still to clarify. Indeed, it is not clear yet whether psychedelics exert a proper and direct effect on craving, or this effect is the consequence of improvement of more general factors such as stress or anxiety reduction, mood, or quality of life improvement, as partly suggested by our results. Our view is that such mechanisms of action are not exclusionary and that it is possible that psychedelic use promote several changes together leading to craving and addiction improvement.

Further continuation studies are of crucial interest, to confirm these findings through larger scale, high quality, randomized controlled trials, and to better characterize the factors affecting craving changes. Such trials, using ibogaine (NCT04003948), ketamine (NCT04084860), and psilocybin (NCT02061293) in the treatment of opioid and alcohol use disorders, are currently in progress and will hopefully help and push further the understanding of psychedelics action on addiction processes.

In conclusion, most of the included studies reported a decrease in craving over a period ranging from hours (Dakwar, Hart et al. 2017) to years (Krupitsky, Burakov et al. 2002) following

the use of psychedelics, across various psychedelic substances, modalities of administration, settings, and substance use disorders. Therefore, it is likely that the use of psychedelics has an impact on craving, besides its potential to increase participant's ability to manage craving. Further larger-scale trials are warranted to better clarify the mechanism of action of psychedelic substances in the treatment of addiction (Majić, Schmidt et al. 2015, Worrell and Gould 2021).

Acknowledgements, Author contribution and funding:

Acknowledgements:

The authors wish to thank Laura Lambert and Jean-Marc Alexandre, doctoral research fellow and clinical research assistant at SANPSY laboratory, Bordeaux, France, for their methodological consulting and sharing of expertise in data collection and psychometry.

Authors' contributions:

SC, MA, AGR designed the study. SC, GB, JDT, LDL, CL, independently selected the studies and extracted the data by groups of two. Discrepancies were resolved by MN. SC drafted the first version of the manuscript. AGR, BS and DN provided expertise on psychedelics therapy. All authors significantly contributed to the manuscript and approved the final version.

Funding:

No funding has been received for this study. Support for Dr. Garcia-Romeu was provided by the Heffter Research Institute, and by Tim Ferriss, Matt Mullenweg, Blake Mycoskie, Craig Nerenberg, and the Steven and Alexandra Cohen Foundation.

Declaration of interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Alper, K. R. (2001). Chapter 1 Ibogaine: A review. The Alkaloids: Chemistry and Biology, Academic Press. **56**: 1-38.
- American Psychiatric Association (2013). Substance-related and addictive disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC.
- Argento, E., R. Capler, G. Thomas, P. Lucas and K. W. Tupper (2019). "Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada." Drug and Alcohol Review **38**(7): 781-789.
- Argento, E., K. W. Tupper and M. E. Socias (2019). "The tripping point: The potential role of psychedelic-assisted therapy in the response to the opioid crisis." International Journal of Drug Policy **66**: 80-81.
- Auriacombe, M., F. Serre, C. Denis and M. Fatseas (2018). Diagnosis of addictions. The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction. H. Pickard and S. Ahmed. London and New York, Routledge: 132-144.
- Barber, M., J. Gardner, M. Savic and A. Carter (2020). "Ibogaine therapy for addiction: Consumer views from online fora." International Journal of Drug Policy **83**: 102857.
- Barsuglia, J. P., M. Polanco, R. Palmer, B. J. Malcolm, B. Kelmendi and T. Calvey (2018). A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder. Progress in brain research, Elsevier. **242**: 121-158.
- Bogenschutz, M. P., A. A. Forcehimes, J. A. Pommy, C. E. Wilcox, P. C. R. Barbosa and R. J. Strassman (2015). "Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study." Journal of psychopharmacology **29**(3): 289-299.
- Bogenschutz, M. P. and M. W. Johnson (2016). "Classic hallucinogens in the treatment of addictions." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **64**: 250-258.
- Bogenschutz, M. P., S. K. Podrebarac, J. H. Duane, S. S. Amegadzie, T. C. Malone, L. T. Owens, S. Ross and S. E. Mennenga (2018). "Clinical interpretations of patient experience in a trial of psilocybin-assisted psychotherapy for alcohol use disorder." Frontiers in pharmacology **9**: 100.
- Bogenschutz, M. P. and J. M. Pommy (2012). "Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses." Drug testing and analysis **4**(7-8): 543-555.
- Bowdle, A. T., A. D. Radant, D. S. Cowley, E. D. Kharasch, R. J. Strassman and P. P. Roy-Byrne (1998). "Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations." The Journal of the American Society of Anesthesiologists **88**(1): 82-88.
- Brown, T. K. and K. Alper (2018). "Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes." The American Journal of Drug and Alcohol Abuse **44**(1): 24-36.
- Corkery, J. M. (2018). "Ibogaine as a treatment for substance misuse: potential benefits and practical dangers." Progress in brain research **242**: 217-257.
- Cruz, J. I. and S. A. Nappo (2018). "Is Ayahuasca an Option for the Treatment of Crack Cocaine Dependence?" J Psychoactive Drugs **50**(3): 247-255.
- Dakwar, E., C. Hart, F. Levin, E. Nunes and R. Foltin (2017). "Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial." Molecular psychiatry **22**(1): 76-81.

- Dakwar, E., F. Levin, R. W. Foltin, E. V. Nunes and C. L. Hart (2014). "The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers." Biological psychiatry **76**(1): 40-46.
- Dakwar, E., F. Levin, C. L. Hart, C. Basaraba, J. Choi, M. Pavlicova and E. V. Nunes (2020). "A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial." American Journal of Psychiatry **177**(2): 125-133.
- Dakwar, E., E. Nunes, C. Hart, M. Hu, R. Foltin and F. Levin (2018). "A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study." Neuropharmacology **142**: 270-276.
- Dakwar, E., E. V. Nunes, C. L. Hart, R. W. Foltin, S. J. Mathew, K. M. Carpenter, C. J. Choi, C. N. Basaraba, M. Pavlicova and F. R. Levin (2019). "A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: a randomized clinical trial." American Journal of Psychiatry **176**(11): 923-930.
- Das, R. K., G. Gale, K. Walsh, V. E. Hennessy, G. Iskandar, L. A. Mordecai, B. Brandner, M. Kindt, H. V. Curran and S. K. Kamboj (2019). "Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories." Nature Communications **10**(1).
- De Veen, B. T., A. F. Schellekens, M. M. Verheij and J. R. Homberg (2017). "Psilocybin for treating substance use disorders?" Expert review of neurotherapeutics **17**(2): 203-212.
- Degenhardt, L., F. Charlson, A. Ferrari, D. Santomauro, H. Erskine, A. Mantilla-Herrera, H. Whiteford, J. Leung, M. Naghavi and M. Griswold (2018). "The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." The Lancet Psychiatry **5**(12): 987-1012.
- DiVito, A. J. and R. F. Leger (2020). "Psychedelics as an emerging novel intervention in the treatment of substance use disorder: a review." Molecular Biology Reports: 1-9.
- Donnelly, J. R. (2011). "The need for ibogaine in drug and alcohol addiction treatment." The Journal of legal medicine **32**(1): 93-114.
- Dos Santos, R. G. and J. E. C. Hallak (2021). "Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience." Epilepsy & Behavior **121**: 106300.
- Dos Santos, R. G., F. L. Osório, J. A. S. Crippa, J. Riba, A. W. Zuardi and J. E. Hallak (2016). "Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years." Therapeutic advances in psychopharmacology **6**(3): 193-213.
- Ezquerro-Romano, I. I., W. Lawn, E. Krupitsky and C. Morgan (2018). "Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms." Neuropharmacology **142**: 72-82.
- Fond, G., A. Loundou, C. Rabu, A. Macgregor, C. Lançon, M. Brittner, J.-A. Micoulaud-Franchi, R. Richieri, P. Courtet and M. Abbar (2014). "Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis." Psychopharmacology **231**(18): 3663-3676.
- Fuentes, J. J., F. Fonseca, M. Elices, M. Farré and M. Torrens (2020). "Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review of randomized-controlled clinical trials." Frontiers in psychiatry **10**: 943.
- Gagnier, J. J., G. Kienle, D. G. Altman, D. Moher, H. Sox, D. Riley and C. group (2013). The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development, Wiley Online Library.
- Garcia-Romeu, A., A. K. Davis, E. Erowid, F. Erowid, R. R. Griffiths and M. W. Johnson (2020). "Persisting reductions in cannabis, opioid, and stimulant misuse after naturalistic psychedelic use: An online survey." Frontiers in Psychiatry **10**.

- Garcia-Romeu, A., A. K. Davis, F. Erowid, E. Erowid, R. R. Griffiths and M. W. Johnson (2019). "Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use." Journal of Psychopharmacology **33**(9): 1088-1101.
- Garcia-Romeu, A., B. Kersgaard and P. H. Addy (2016). "Clinical applications of hallucinogens: A review." Experimental and clinical psychopharmacology **24**(4): 229.
- Garcia-Romeu, A., R. R. Griffiths and M. W. Johnson (2014). "Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction." Current drug abuse reviews **7**(3): 157-164.
- Gasser, P., D. Holstein, Y. Michel, R. Doblin, B. Yazar-Klosinski, T. Passie and R. Brenneisen (2014). "Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases." The Journal of nervous and mental disease **202**(7): 513.
- Gasser, P., K. Kirchner and T. Passie (2015). "LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects." Journal of Psychopharmacology **29**(1): 57-68.
- Griffiths, R. R., M. W. Johnson, M. A. Carducci, A. Umbricht, W. A. Richards, B. D. Richards, M. P. Cosimano and M. A. Klinedinst (2016). "Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial." Journal of psychopharmacology **30**(12): 1181-1197.
- Griffiths, R. R., W. A. Richards, U. McCann and R. Jesse (2006). "Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance." Psychopharmacology **187**(3): 268-283.
- Grob, C. S., A. L. Danforth, G. S. Chopra, M. Hagerty, C. R. McKay, A. L. Halberstadt and G. R. Greer (2011). "Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer." Archives of general psychiatry **68**(1): 71-78.
- Grunebaum, M. F., H. C. Galfalvy, T.-H. Choo, J. G. Keilp, V. K. Moitra, M. S. Parris, J. E. Marver, A. K. Burke, M. S. Milak and M. E. Sublette (2018). "Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial." American Journal of Psychiatry **175**(4): 327-335.
- Hasin, D. S., C. P. O'Brien, M. Auriacombe, G. Borges, K. Bucholz, A. Budney, W. M. Compton, T. Crowley, W. Ling and N. M. Petry (2013). "DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale." American Journal of Psychiatry **170**(8): 834-851.
- Heink, A., S. Katsikas and T. Lange-Altman (2017). "Examination of the phenomenology of the ibogaine treatment experience: Role of altered states of consciousness and psychedelic experiences." Journal of Psychoactive Drugs **49**(3): 201-208.
- Herzog, R., M. J. Álvarez-Pasquin, C. Díaz, J. L. Del Barrio, J. M. Estrada and Á. Gil (2013). "Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review." BMC public health **13**(1): 1-17.
- Johansen, P.-Ø. and T. S. Krebs (2015). "Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study." Journal of psychopharmacology **29**(3): 270-279.
- Johnson, M. W., A. Garcia-Romeu, M. P. Cosimano and R. R. Griffiths (2014). "Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction." Journal of psychopharmacology **28**(11): 983-992.
- Johnson, M. W., A. Garcia-Romeu, P. S. Johnson and R. R. Griffiths (2017). "An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use." Journal of Psychopharmacology **31**(7): 841-850.
- Johnson, M. W., P. S. Hendricks, F. S. Barrett and R. R. Griffiths (2019). "Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function." Pharmacology & therapeutics **197**: 83-102.

- Jones, J. L., C. F. Mateus, R. J. Malcolm, K. T. Brady and S. E. Back (2018). "Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review." Frontiers in psychiatry **9**: 277.
- Kadriu, B., M. Greenwald, I. D. Henter, J. R. Gilbert, C. Kraus, L. T. Park and C. A. Zarate Jr (2021). "Ketamine and serotonergic psychedelics: common mechanisms underlying the effects of rapid-acting antidepressants." International Journal of Neuropsychopharmacology **24**(1): 8-21.
- Koenig, X. and K. Hilber (2015). "The anti-addiction drug ibogaine and the heart: a delicate relation." Molecules **20**(2): 2208-2228.
- Krebs, T. S. and P.-Ø. Johansen (2012). "Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials." Journal of Psychopharmacology **26**(7): 994-1002.
- Krupitsky, E., A. Burakov, T. Romanova, I. Dunaevsky, R. Strassman and A. Grinenko (2002). "Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up." Journal of substance abuse treatment **23**(4): 273-283.
- Krupitsky, E. and A. Grinenko (1997). "Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research." Journal of psychoactive drugs **29**(2): 165-183.
- Krupitsky, E. M., A. M. Burakov, I. V. Dunaevsky, T. N. Romanova, T. Y. Slavina and A. Y. Grinenko (2007). "Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence." Journal of psychoactive drugs **39**(1): 13-19.
- Krystal, J. H., I. L. Petrakis, E. Webb, N. L. Cooney, L. P. Karper, S. Namanworth, P. Stetson, L. A. Trevisan and D. S. Charney (1998). "Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics." Arch Gen Psychiatry **55**(4): 354-360.
- Lalanne, L., C. Nicot, J. P. Lang, G. Bertschy and E. Salvat (2016). "Experience of the use of Ketamine to manage opioid withdrawal in an addicted woman: A case report." BMC Psychiatry **16**(1).
- Leucht, S., S. Hierl, W. Kissling, M. Dold and J. M. Davis (2012). "Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses." The British Journal of Psychiatry **200**(2): 97-106.
- Liester, M. B. and J. I. Prickett (2012). "Hypotheses regarding the mechanisms of ayahuasca in the treatment of addictions." Journal of psychoactive drugs **44**(3): 200-208.
- Loizaga-Velder, A. and R. Verres (2014). "Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence—qualitative results." Journal of psychoactive drugs **46**(1): 63-72.
- Ludwig, A., J. Levine, L. Stark and R. Lazar (1969). "A clinical study of LSD treatment in alcoholism." American Journal of Psychiatry **126**(1): 59-69.
- Ly, C., A. C. Greb, L. P. Cameron, J. M. Wong, E. V. Barragan, P. C. Wilson, K. F. Burbach, S. S. Zarandi, A. Sood and M. R. Paddy (2018). "Psychedelics promote structural and functional neural plasticity." Cell reports **23**(11): 3170-3182.
- Majić, T., T. T. Schmidt and J. Gallinat (2015). "Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences?" Journal of Psychopharmacology **29**(3): 241-253.
- Malcolm, B. J., M. Polanco and J. P. Barsuglia (2018). "Changes in withdrawal and craving scores in participants undergoing opioid detoxification utilizing ibogaine." Journal of psychoactive drugs **50**(3): 256-265.
- Mash, D. C., L. Duque, B. Page and K. Allen-Ferdinand (2018). "Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes." Frontiers in Pharmacology **9**(JUN).

- Mash, D. C., C. A. Kovera, B. E. Buck, M. D. Norenberg, P. Shapshak, W. L. Hearn and J. Sanchez-Ramos (1998). "Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence a." Annals of the New York Academy of Sciences **844**(1): 274-292.
- Mash, D. C., C. A. Kovera, J. Pablo, R. Tyndale, F. R. Ervin, J. D. Kamlet and W. L. Hearn (2001). "Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal."
- Mash, D. C., C. A. Kovera, J. Pablo, R. F. Tyndale, F. D. Ervin, I. C. Williams, E. G. Singleton and M. Mayor (2000). "Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures." Annals of the New York Academy of Sciences **914**(1): 394-401.
- Mithoefer, M. C., M. T. Wagner, A. T. Mithoefer, L. Jerome and R. Doblin (2011). "The safety and efficacy of \pm 3, 4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study." Journal of psychopharmacology **25**(4): 439-452.
- Moreno, F. A., C. B. Wiegand, E. K. Taitano and P. L. Delgado (2006). "Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder." The Journal of clinical psychiatry **67**(11): 0-0.
- Ng, M., M. K. Freeman, T. D. Fleming, M. Robinson, L. Dwyer-Lindgren, B. Thomson, A. Wollum, E. Sanman, S. Wulf and A. D. Lopez (2014). "Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012." Jama **311**(2): 183-192.
- Nichols, D. E. (2016). "Psychedelics." Pharmacological reviews **68**(2): 264-355.
- Noorani, T., A. Garcia-Romeu, T. C. Swift, R. R. Griffiths and M. W. Johnson (2018). "Psychedelic therapy for smoking cessation: qualitative analysis of participant accounts." Journal of Psychopharmacology **32**(7): 756-769.
- Nutt, D. (2019). "Psychedelic drugs—a new era in psychiatry?" Dialogues in clinical neuroscience **21**(2): 139.
- Oehen, P., R. Traber, V. Widmer and U. Schnyder (2013). "A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3, 4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)." Journal of psychopharmacology **27**(1): 40-52.
- Olson, D. E. (2018). "Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics." Journal of experimental neuroscience **12**: 1179069518800508.
- Olson, D. E. (2020). "The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects." ACS Pharmacology & Translational Science.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl and S. E. Brennan (2021). "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews." Bmj **372**.
- Pahnke, W. N., A. A. Kurland, S. Unger, C. Savage and S. Grof (1970). "The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy." Jama **212**(11): 1856-1863.
- Palhano-Fontes, F., D. Barreto, H. Onias, K. C. Andrade, M. M. Novaes, J. A. Pessoa, S. A. Mota-Rolim, F. L. Osório, R. Sanches and R. G. Dos Santos (2019). "Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial." Psychological medicine **49**(4): 655-663.
- Rosenberg, H. (2009). "Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving." Clinical psychology review **29**(6): 519-534.
- Ross, S., A. Bossis, J. Guss, G. Agin-Liebes, T. Malone, B. Cohen, S. E. Mennenga, A. Belser, K. Kalliontzi and J. Babb (2016). "Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial." Journal of psychopharmacology **30**(12): 1165-1180.

- Rydzynski, Z., S. Cwynar, L. Grzelak and W. Jagiello (1968). "Preliminary report on the experience with psychosomimetic drugs in the treatment of alcoholism." Act Nerv Super (Praha) **10**(3): 273.
- Sayette, M. A. (2016). "The role of craving in substance use disorders: theoretical and methodological issues." Annual review of clinical psychology **12**: 407-433.
- Schenberg, E. E. (2018). "Psychedelic-assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development." Frontiers in pharmacology **9**: 733.
- Serre, F., M. Fatseas, J. Swendsen and M. Auriacombe (2015). "Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review." Drug Alcohol Depend **148**: 1-20.
- Sessa, B. (2018). "Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now?" Neuropharmacology **142**: 83-88.
- Sessa, B., L. Higbed and D. Nutt (2019). "A review of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy." Frontiers in psychiatry **10**: 138.
- Sessa, B., L. Higbed, S. O'Brien, C. Durant, C. Sakal, D. Titheradge, T. M. Williams, A. Rose-Morris, E. Brew-Girard and S. Burrows (2021). "First study of safety and tolerability of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder." Journal of Psychopharmacology **35**(4): 375-383.
- Sinha, R. (2009). "Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development." Addiction biology **14**(1): 84-98.
- Skinner, M. D. and H.-J. Aubin (2010). "Craving's place in addiction theory: contributions of the major models." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **34**(4): 606-623.
- Sterne, J. A., M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari and I. Boutron (2016). "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." bmj **355**.
- Sterne, J. A., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H.-Y. Cheng, M. S. Corbett and S. M. Eldridge (2019). "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." bmj **366**.
- Talin, P. and E. Sanabria (2017). "Ayahuasca's entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from 'addiction'." International Journal of drug policy **44**: 23-30.
- Thomas, G., P. Lucas, N. R. Capler, K. W. Tupper and G. Martin (2013). "Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada." Curr Drug Abuse Rev **6**(1): 30-42.
- Tiffany, S. T. and J. M. Wray (2012). "The clinical significance of drug craving." Annals of the New York Academy of Sciences **1248**: 1.
- Tófoli, L. and D. de Araujo (2016). Treating addiction: Perspectives from EEG and imaging studies on psychedelics. International review of neurobiology, Elsevier. **129**: 157-185.
- Tong, A., P. Sainsbury and J. Craig (2007). "Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups." International journal for quality in health care **19**(6): 349-357.
- van den Brink, W., K. Mann, A. Gual and H.-J. Aubin (2014). "Wim van den Brink and colleagues reply to Des Spence and Alain Braillon." Bmj **348**.
- Volkow, N. D. and C. Blanco (2021). "The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities." Molecular psychiatry **26**(1): 218-233.
- Vollenweider, F. X. and M. Kometer (2010). "The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders." Nature Reviews Neuroscience **11**(9): 642-651.

Wasko, M. J., P. A. Witt-Enderby and C. K. Surratt (2018). "DARK classics in chemical neuroscience: ibogaine." ACS chemical neuroscience **9**(10): 2475-2483.

Weiss, F. (2005). "Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse." Current opinion in pharmacology **5**(1): 9-19.

Wells, G. A., B. Shea, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos and P. Tugwell (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, Oxford.

Winkelman, M. (2014). "Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca." Current drug abuse reviews **7**(2): 101-116.

Worrell, S. D. and T. J. Gould (2021). "Therapeutic Potential of Ketamine for Alcohol Use Disorder." Neuroscience & Biobehavioral Reviews.



Nom, prénom du candidat : Chapron Sophie-Athéna

CONCLUSIONS

L'addiction est une pathologie chronique qui se caractérise par l'altération du contrôle de l'usage d'une substance ou d'un comportement source de gratification. Le craving, défini comme un désir involontaire et irrésistible de faire usage de l'objet d'addiction, est clairement identifié comme un facteur de rechute majeur.

Actuellement, les traitements pharmacologiques des addictions présentent des tailles d'effet modestes, et ceux-ci ne sont pas disponibles ou efficaces pour l'ensemble des substances, telles que le cannabis ou la cocaïne. Ainsi, le développement de nouveaux traitements dans ce domaine apparaît essentiel. Les psychédéliques font depuis une dizaine d'années l'objet d'un regain d'intérêt et d'une recherche d'ampleur croissante pour cette indication.

Le terme psychédélique regroupe un ensemble de substances psychoactives qui se caractérisent par leur capacité à induire de profondes modifications de l'état de conscience et des perceptions sensorielles, ainsi que des expériences dites mystiques et de dissolution de l'ego. Ces substances présentent des structures chimiques et des mécanismes d'action pharmacologique variés. On distingue notamment les psychédéliques dits « classiques », agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, tels que la psilocybine, l'acide lysergique diéthylamide (LSD), la diméthyltryptamine (DMT, contenue notamment dans l'ayahuasca) et la mescaline, et les psychédéliques atypiques, tels que la N-Méthyl-3,4-méthylendioxyamphétamine (MDMA), la kétamine et l'ibogaïne. Alors que l'usage de ces substances est illégal dans la plupart des pays du monde, de récents résultats suggèrent leur potentiel thérapeutique dans le traitement des addictions.

Malgré ces résultats préliminaires prometteurs, ayant mené à la réalisation d'essais randomisés, actuellement en cours, le mécanisme d'action des psychédéliques dans les troubles addictifs demeure peu élucidé. On sait notamment peu de chose de leur impact sur le phénomène de craving, malgré l'intérêt majeur de cette information dans la compréhension de leur action et l'élaboration d'éventuelles futures modalités d'utilisation clinique. L'étude de cet aspect apparaissait donc nécessaire afin de compléter les connaissances actuelles.

Nous avons donc proposé d'investiguer le lien entre usage de psychédéliques et craving au travers d'une revue systématique de la littérature, afin d'examiner leur impact sur ce phénomène et d'améliorer notre compréhension de leur mécanisme d'action dans le traitement des addictions. L'objectif de cette revue systématique était de déterminer si l'usage des psychédéliques (dans un cadre médical ou non) était associé à des modifications du craving chez l'humain. Nous nous sommes également intéressés aux mécanismes d'action et aux potentiels facteurs qui pouvaient influencer ces modifications, ainsi qu'à la tolérabilité de ces substances.

Nous avons procédé à la revue systématique auprès des bases de données PubMed, PsychInfo et Scopus de toutes les études évaluant l'impact de substances psychédéliques sur le craving chez l'humain. Les populations des études sélectionnées incluaient des patients adultes présentant tout type de trouble addictif.



Nous avons sélectionné toutes les études évaluant l'impact de substances psychédéliques sur le craving, indépendamment du cadre (médical, récréatif, rituel, etc.), du dosage, de la durée ou de la fréquence d'administration. Les études incluses, quantitatives ou qualitatives, comprenaient les essais contrôlés randomisés (ECR) ou ouverts, quels que soient le type de protocole et l'objectif principal, les études cas-contrôle, transversales, de cohorte, les rapports de cas et les séries de cas. Les revues de la littérature, les méta-analyses et les études sur l'animal n'étaient pas incluses dans la revue systématique. Nous considérons les psychédéliques dans leur plus large définition, incluant psilocybine, DMT, LSD, mescaline, MDMA, kétamine et ibogaïne. Les articles correspondant aux études incluses devaient être rédigés en anglais ou en français.

Le principal résultat d'intérêt était le changement de niveau de craving à la suite de l'usage d'une ou plusieurs substance(s) psychédélique(s), mesuré par tout type de méthode, psychométrique, neuropsychologique ou qualitative. Les résultats secondaires incluaient les potentiels facteurs influençant ce changement et les effets indésirables rapportés. Nous avons présenté l'ensemble des résultats sous la forme d'une synthèse narrative.

La stratégie de recherche dans les bases de données précédemment décrite a permis d'identifier 1845 articles. Après exclusion des articles jugés non pertinents sur la base de leur titre, 247 articles ont fait l'objet d'une évaluation sur abstract, puis 107 sur texte intégral.

Trente-deux articles ont été inclus dans la revue systématique, correspondant à 26 études, parmi lesquelles 8 essais contrôlés randomisés, 3 essais ouverts, 10 études transversales (dont 8 études qualitatives, comprenant 4 questionnaires en ligne), 2 études de cohorte, une série de cas et 2 rapports de cas. L'échantillon total correspondant comprenait 2028 participants dont plus de 70% d'hommes. L'âge moyen était de 33,8 ans. Les addictions étudiées comprenaient les troubles d'usage d'alcool (10), d'opiacés (9), de cocaïne (7), de tabac (2), de cannabis (1) et de stimulants (1).

Les substances étudiées étaient la kétamine (9), l'ibogaïne (7), l'ayahuasca (6), la psilocybine (6), le LSD (4), la DMT (4) et la mescaline (3), administrées en une (10), deux (3) ou trois (2) sessions dans la plupart des cas. Une étude de 1968 décrivait à l'inverse jusqu'à 30 administrations de psilocybine et LSD. La substance psychédélique était consommée en milieu médical dans la plupart des cas (17), plus rarement au cours de cérémonies rituelles (4, ayahuasca uniquement) ou dans d'autres environnements non médicaux (5), au domicile des participants notamment. L'usage de la substance psychédélique s'accompagnait d'une prise en charge psychosociale dans plus de 50% des cas.

Vingt-et-une des études mettaient en évidence une amélioration significative (11) ou non (10, concluant à une amélioration sans données rapportées ou sans analyse statistique dans la plupart des cas) de leurs critères de jugement liés au trouble d'usage. Les cinq études restantes ne rapportaient pas de résultat concernant le trouble d'usage autre que la mesure du craving.

Vingt-quatre des études incluses mettaient en évidence une diminution significative (8) ou non (16, diminution rapportée sans données ou sans analyse statistique) du craving à la suite de l'usage de psychédéliques. Parmi les deux études restantes, l'une ne mettait pas en évidence de différence dans les scores de craving à la suite de l'usage de psychédéliques, tandis que l'autre concluait à une absence de majoration du craving à la suite de l'usage de kétamine, qui constituait son hypothèse initiale.

Deux des études incluses retrouvaient une corrélation statistiquement significative entre les scores liés à l'expérience subjective (modification de l'état de conscience et expériences de type mystique) survenue à la suite de l'usage de psilocybine ou de kétamine, et les diminutions des scores de craving. De



même, la plupart des études qualitatives soulignaient l'importante majoration de l'insight et de la motivation au changement concernant leurs consommations, que les participants mettaient volontiers en lien avec le contenu (émotions, y compris négatives, pensées, et visions) de l'expérience psychédélique ayant fait suite à l'administration d'ibogaïne, d'ayahuasca ou de psilocybine. Ces éléments suggèrent l'hypothèse d'une propriété addictolytique de l'expérience psychédélique elle-même (y compris à la suite de l'usage de psychédéliques atypiques), au-delà du seul effet pharmacologique de ces substances. Deux autres études mettaient en évidence une augmentation significative des sentiments de capabilité, d'espoir, de pleine conscience, des perceptions de sens à la vie et de perspectives d'une part, et une diminution des scores de dépression d'autre part. Ces éléments pourraient également constituer des facteurs de diminution du craving.

Dans la plupart des cas, la substance psychédélique était bien tolérée, la plupart des études incluses faisant état d'effets indésirables d'intensité légère à modérée, principalement à type de nausées, vomissements, anxiété et asthénie. Deux décès ont été rapportés, par suicide à la suite d'un usage rituel d'ayahuasca, et par arythmie cardiaque à la suite d'un usage d'ibogaïne en milieu médicalisé. Il convient de souligner que la dose moyenne utilisée dans cette dernière étude (31,4 mg/kg) était largement supérieure à la dose maximale des autres études utilisant l'ibogaïne (22 mg/kg). L'usage d'ibogaïne étant associé à un risque connu d'allongement du QT, celui-ci exige la réalisation d'un électrocardiogramme en amont et une surveillance régulière des constantes à la suite de l'administration.

Les résultats de cette revue systématique suggèrent une efficacité des substances psychédéliques, classiques comme atypiques, dans la réduction du craving chez les patients souffrant de troubles d'usage variés, et soulignent l'implication probable de l'expérience psychédélique dans cette efficacité. Nous avons également mis en évidence l'existence d'effets indésirables rares mais potentiellement létaux, incitant à une sélection prudente des patients et à une surveillance clinique adéquate, médicale et psychiatrique, pendant et à la suite des interventions impliquant des psychédéliques. Ces résultats sont à considérer avec précaution au vu du design ouvert, des échantillons de faible taille et de la présence d'un risque de biais élevé de la plupart des études incluses. Ils apparaissent toutefois prometteurs et encouragent à la réalisation d'essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des différentes substances psychédéliques sur les troubles addictifs, comprenant une évaluation systématique du craving et des différentes composantes de l'expérience psychédélique.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Rolland Buprin

Docteur B. ROLLAND
N° RPPS 10005187876
Hôpital Edouard Ferriot
Service d'addictologie
5 place d'Arsonval
69437 LYON cedex 03

Vu :

Pour le Président de l'Université,
Le Doyen **Gilles ROBE** Faculté de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles ROBE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **30 JUIN 2021**

**Sophie-Athéna CHAPRON - Impact des Psychédéliques sur le Craving :
Revue Systématique de la Littérature**

RESUMÉ : de récents travaux suggèrent l'efficacité des substances psychédéliques dans le traitement des addictions. Cependant, leur mécanisme d'action demeure méconnu, et notamment leur impact sur le craving, symptôme central de l'addiction. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de déterminer si l'usage de substances psychédéliques était associé à des changements du niveau de craving chez l'adulte. Vingt-six études ont été incluses dans la revue, dont neuf et quinze rapportaient une diminution respectivement significative et non-significative du craving à la suite de l'usage de substances psychédéliques. Toutes les études sauf une rapportaient des effets indésirables légers à modérés. En conclusion, les substances psychédéliques semblent présenter des propriétés anticraving. Cet effet, comme les facteurs qui le sous-tendent, sont à confirmer par des études de plus grande envergure. La tolérabilité de ces substances semble satisfaisante lors de leur utilisation en milieu médicalisé.

MOTS CLÉS : psychédéliques ; hallucinogènes ; craving ; addiction ; revue systématique.

DATE DE SOUTENANCE : 16/09/2021

ADRESSE POSTALE DE L'AUTRICE : 38 rue du Grand Maurian,
33000 BORDEAUX

EMAIL : sachapron@gmail.com