

Année 2012

Thèse n° 2010

THÈSE
pour le
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Mention Sociétés, Politique, Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le 20 Décembre 2012

Par Fuschia SERRE

Née le 10 juillet 1982 à Versailles

**Application de la méthode d'évaluation en vie
quotidienne (EMA) à l'étude du craving :
Influence des stimuli conditionnés et
relation avec l'usage de substances**

Thèse dirigée par le Pr. Marc Auriacombe

Membres du Jury

Professeur Henri-Jean AUBIN, Université Paris Sud, France..... Rapporteur
Professeur Mathilde HUSKY, Université Paris Descartes, France Rapporteur
Professeur Lucia ROMO, Université Paris Ouest Nanterre La Défense, France. Membre
Docteur Serge AHMED, CNRS, Bordeaux, France Membre
Professeur Joël SWENDSEN, CNRS, Bordeaux, France..... Membre
Professeur Marc AURIACOMBE, Université Bordeaux Segalen, France..... Directeur de thèse

Résumé

Le craving est considéré comme une composante centrale de l'addiction, potentiellement impliquée dans les processus de rechute, et influencée par de nombreux facteurs. Les études ayant examiné le lien entre craving et rechute montrent cependant des résultats contradictoires. Ces divergences pourraient s'expliquer par les limites méthodologiques rencontrées pour évaluer le craving de façon rétrospective ou pour l'induire expérimentalement en laboratoire. La méthode EMA (Ecological Momentary Assessment) utilise des technologies mobiles afin d'évaluer les sujets dans leur environnement naturel et de récolter des données en temps réel. Cette approche est particulièrement intéressante pour étudier les fluctuations rapides du craving, capturer l'influence des variables environnementales, ainsi que pour examiner le lien prospectif entre plusieurs variables. L'objectif général de cette thèse était d'utiliser la méthode EMA afin d'examiner en vie quotidienne le craving, ses modérateurs, et son lien avec l'usage de substances chez des sujets dépendants débutant une prise en charge pour une addiction à une substance. L'analyse de la littérature révèle que la majorité des études EMA examinant le craving concerne le tabac et l'alcool, et que peu d'études ont examiné ce phénomène pour des substances illégales. La partie expérimentale de cette thèse a permis de 1) démontrer la faisabilité et la validité de la méthode EMA chez des sujets dépendants, quelle que soit la substance de dépendance (tabac, alcool, cannabis ou opiacés), 2) montrer un lien prospectif unidirectionnel entre l'intensité du craving et l'usage de substances pour les 4 groupes de substances, et 3) mettre en évidence une augmentation du craving face à des stimuli conditionnés (cues) rencontrés en vie quotidienne, augmentation d'autant plus importante qu'il s'agissait de cues individuels (personnels à chaque sujet). Cette étude démontre l'intérêt de la méthode EMA dans l'étude des addictions, souligne le rôle du craving dans les processus de rechute, et encourage le développement de protocoles d'extinction de la réactivité aux cues centrés sur des cues individuels propres à chaque sujet.

Mots clés : Addiction, Ecological Momentary Assessment, EMA, Evaluation en vie quotidienne, Craving, Faisabilité, Validité, Stimuli conditionnés, Réactivité aux cues, Usage de substances, Rechute.

Abstract

Craving is a central component of addiction, involved in relapse process and under the influence of many factors. However, studies examining the link between craving and relapse have revealed some contradictory results. These inconsistencies could be due to limits encountered to assess craving in laboratory or clinical settings. Ecological Momentary Assessment (EMA) methods use mobile technologies to assess subjects in their daily life, and collect data in real time. EMA is particularly well suited to assess fluctuations of craving, capture influence of environmental moderators, and examine prospective link between variables. The objective of this thesis was to use EMA to examine craving, its moderators, and its link with substance use in daily life among substance-dependent outpatients evaluated at treatment intake. Review of the literature revealed that majority of EMA studies examining craving concerned tobacco and alcohol, but only few examined illegal substances. The experimental part of this thesis 1) demonstrated that EMA methods are feasible and provide valid data in individuals with dependence for different types of substances (tobacco, alcohol, cannabis, opiates), 2) showed a prospective unidirectional association between craving and subsequent substance use in the 4 groups of substances, and 3) confirmed that conditioned stimuli (cues) encountered in daily life are associated with an increase of craving intensity, and showed that individual personalized cues elicit a more robust effect on craving compared to standard cues. These results highlight the relevance of using EMA methods to study addiction, suggest that craving has a key place in the relapse process, and encourage to develop tailorised extinction protocols centered on individual cues rather than standard non-specific cues.

Key words: Addiction, Ecological Momentary Assessment, EMA, Craving, Feasibility, Validity, Conditioned stimuli, Cue reactivity, Substance use, Relapse.

Remerciements

Je souhaite tout d'abord exprimer mes remerciements au **Professeur Marc Auriacombe** pour avoir dirigé ce travail de thèse. Je vous suis grandement reconnaissante pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'offrant l'opportunité de réaliser ce travail de thèse à vos côtés. Merci de m'avoir fait partager votre passion pour la recherche sur l'addiction, ainsi que pour vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier le **Dr Mélina Fatséas** qui est à l'origine de ce projet. Merci pour ton aide, tes encouragements, et ta patience. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

Je remercie également le **Professeur Joël Swendsen**, avec qui j'ai eu la chance de collaborer. Merci pour vos conseils avisés et pour les discussions scientifiques enrichissantes que nous avons pu partager. Votre considération et votre bienveillance à mon égard ont été un réel soutien au cours de cette thèse. Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au **Professeur Henri-Jean Aubin** et au **Professeur Mathilde Husky** pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, et d'y apporter leurs jugements experts. Je remercie également le **Professeur Lucia Romo** d'avoir accepté de juger ce travail, et de me faire bénéficier de son expérience dans le domaine des addictions.

Je tiens également à remercier le **Dr Serge Ahmed** d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu la chance de commencer ma carrière de recherche en DEA à vos côtés. Vos connaissances intarissables et votre enthousiasme dans le travail ont beaucoup joué dans ma décision de poursuivre dans le domaine de la recherche. Je vous remercie de l'écoute que vous avez su me porter à l'époque, et de votre soutien dans mon choix de bifurquer vers la recherche chez l'homme. C'est un réel honneur de pouvoir bénéficier des vos commentaires sur ce travail de thèse.

Je remercie le **Professeur Jean Bouisson** et le **Professeur Grégory Michel**, successivement directeurs de l'EA 4139, pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein du laboratoire d'accueil de Psychologie, Santé et Qualité de Vie. Je remercie également à ce titre le **Professeur Pierre Philip**, directeur de l'unité SANPsy à laquelle est rattachée depuis janvier 2011 l'équipe dans laquelle je travaille.

A mes collègues

Romain et Jean-Marc: Merci de toute l'aide que vous m'avez apportée au cours de cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante et j'espère avoir un jour l'occasion de vous rendre la pareille. Avec *Marion*, vous avez été ma première « fournée » de stagiaires, et je pense celle avec laquelle j'ai le plus partagé. Travailler à vos côtés est un plaisir. Bien que les gaufres au Nutella se soient raréfiées avec le temps, la bonne humeur et le soutien mutuel dont vous faites preuves au quotidien ont rendu les moments difficiles surmontables. Je vous en remercie.

Cécile: Je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as appris. Ton énergie inépuisable et ton engagement ont été le moteur de ce laboratoire pendant plusieurs années, et j'espère que tu reviendras rapidement parmi nous, riche de ton expérience outre Atlantique.

Brigitte : Merci pour tout ce que tu fais au quotidien pour le laboratoire, et qui rend le travail de chacun plus facile. Ton humeur constante et ton pragmatisme font de toi un soutien précieux.

Merci à l'ensemble des personnes ayant travaillé au laboratoire, *Laure, Juliette, Floriane, Xavier, Estelle*, ainsi qu'à tous les stagiaires ayant participé au recueil et à la saisie des données nécessaires à cette thèse.

Merci également à *mes collègues du département d'Addictologie*, qui m'ont aidé à recruter et suivre les patients lors de cette étude, et qui font preuves d'un engagement admirable dans leur travail de tous les jours.

A mes amis

Un grand merci à tous mes amis toulousains : *Eugénie, Marianne, Damien, Amélie, Zoumi, Charline, Camille, Aymeric, Coralie, Clarisse, Céline, Bérangère, Momo, Lise, Aurélien, Charlotte, Karolina, Ismael, Vincent, Julien, ...* Bref à tous les *Mitchel's* et leurs +1, qui m'ont toujours encouragé, n'ont pas rechigné à venir me voir à Bordeaux malgré la médiocrité des pizzas que l'on y sert, et qui me pardonneront certainement de les avoir un peu abandonnés ces derniers temps.

A mes amis de Bordeaux: *Florent, Julian, Aurore, Yannick, Solenn, Virginie, Marc, Céline, Alexis, Julien, Mikael, Romain, Paco, Perrine, Marie, Stan, Anne, Mathias, Laeticia, Julie, Anne, Tatiana* : merci pour votre soutien, et pour tous les moments de décompression passés avec chacun.

Merci à *Ronald, Elsa, Magalie, Janaina, Léandro, Kelly* et *Nathan*, en transit à Bordeaux le temps d'une thèse ou d'un post-doc, et dont l'expérience m'a confortée dans mon envie de faire une thèse.

Un très grand merci à *Marion*, qui malgré la distance a su rester présente. Merci de ton soutien, pour cette thèse et pour le reste, et merci de me connaître si bien.

A ma famille

A ma famille de Pau : *Marraine, Jean, Cathy, Philippe, Jean-Pierre* : merci de votre soutien chaleureux et inconditionnel.

A ma belle-famille : *Michel, Laure, Fred, Pauline, Marie, Danièle, François, Edgar, Emilie et Jean-Phi* : merci pour votre gentillesse.

Caroline : merci pour tes textos encourageants, je regrette que l'on n'ait pas pu partager plus de moments quand tu étais à Bordeaux.

Charles : merci d'avoir toujours répondu présent quand j'en avais besoin.

Alexia : merci de m'avoir encouragée dans les moments de doutes, mais aussi d'avoir partagé, mieux que personne, les moments de déconnexion à l'autre bout du monde. Malgré nos vies si différentes, c'est rassurant de se savoir là l'une pour l'autre.

Maman : merci de ta compréhension et de ton amour qui m'ont soutenu tout au long de cette thèse. Merci pour ton courage dans ton rôle de mère et dans tes choix de vies qui ont rendu tout cela possible. Merci de m'avoir toujours laissé la liberté de choisir ma voie, et de m'avoir encouragée quelle qu'elle soit.

A mon père, qui a aussi contribué à ce travail en me léguant une part de sa curiosité, de son ouverture d'esprit, et qui est certainement à l'origine de ce besoin de comprendre.

Enfin, je voudrais remercier *Hubert*, qui a su si bien me soutenir, m'entourer, mais aussi me remotiver quand cela était nécessaire. Je suis impressionnée par tout ce que tu as fait pour moi ces derniers mois, ta patience, ta générosité. Merci pour ça, mais aussi pour tout le reste. Je te dédie ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS.....	10
INTRODUCTION GENERALE	15
1. L'ADDICTION ET LA RECHUTE	16
1.1. <i>L'addiction</i>	16
1.2. <i>La rechute : définition</i>	16
1.3. <i>La rechute : modèle théorique</i>	17
1.4. <i>Déterminants de la rechute</i>	18
2. LE CRAVING	19
2.1. <i>Définitions et concepts</i>	19
2.2. <i>Modèles théoriques</i>	21
Modèles basés sur le conditionnement.....	21
Modèles cognitifs.....	22
Modèles psychobiologiques.....	23
Modèle motivationnel.....	24
2.3. <i>Modèles expérimentaux</i>	24
Le modèle de la réactivité aux cues.....	24
Le stress et les affects négatifs.....	25
L'exposition à la substance de dépendance.....	25
2.4. <i>Intérêt clinique de l'étude du craving</i>	26
2.5. <i>Lien craving / rechute</i>	26
2.6. <i>Facteurs influençant le craving</i>	30
Les caractéristiques individuelles.....	30
Les variables liées à la consommation de substances.....	31
Les facteurs liés à l'environnement.....	32
3. LA METHODE EMA	32
3.1. <i>Définition et principes</i>	32
Mesure en temps réel : éviter les biais de mémoire.....	33
Mesure dans l'environnement naturel: la validité écologique.....	34
Mesures répétées dans le temps: résolution temporelle et lien prospectif.....	34
3.2. <i>Objectifs et stratégies d'évaluations</i>	35
Quelles questions peut-on examiner ?.....	35
Différentes stratégies d'évaluations.....	35
3.3. <i>Application à l'étude du craving</i>	36
4. INTERET DE LA METHODE EMA DANS L'ETUDE DU CRAVING : LES QUESTIONS NON RESOLUES.....	36
OBJECTIFS.....	38
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	41
Manuscrit 1 : Ecological Momentary Assessment to explore craving, its moderators, and the link with substance use in daily life: a systematic review.....	42
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EMA.....	86
1. RAPPEL DES OBJECTIFS	87
2. MÉTHODES GÉNÉRALES	87
2.1. <i>Population et schéma d'étude</i>	87
2.2. <i>Modalité pratique de recueil des données</i>	88
Procédure.....	88
Outils d'évaluation lors des entretiens	90
Évaluations en vie quotidienne	92
2.3. <i>Modèles statistiques</i>	96
3. RÉSULTATS	96
Manuscrit 2 : Ecological Momentary Assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity.....	97
Manuscrit 3 : Determinants of craving in alcohol, tobacco, cannabis and heroin dependence: A comparison of substance-specific and person-specific cues using mobile technologies.....	104
4. DISCUSSION	122
PERSPECTIVES GENERALES.....	129
BIBLIOGRAPHIE.....	134
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	147
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DU DOCTORANT	148

SYNOPSIS

Introduction

Le phénomène de la rechute apparaîtrait comme l'expression centrale de l'addiction et représenterait ainsi la cible de la prise en charge, quel que soit l'objet de l'addiction. Dans cette perspective, une meilleure compréhension des processus conduisant à la rechute nécessite de mieux connaître les facteurs qui précèdent la reprise de la consommation. Le *craving* est considéré par beaucoup d'auteurs comme une composante centrale de l'addiction. Ce phénomène est souvent rapporté comme facteur précipitant de la rechute par les personnes ayant une addiction. Cependant, des divergences persistent concernant la façon de le définir et de le mesurer, et de nombreux modèles théoriques ont été développés afin d'expliquer son implication dans le processus addictif. Les études ayant examiné le lien entre craving et rechute montrent cependant des résultats contradictoires. Ces divergences pourraient s'expliquer par les difficultés méthodologiques rencontrées pour évaluer le craving de façon rétrospective ou pour l'induire expérimentalement en laboratoire. Le craving est susceptible d'être influencé par l'environnement et le contexte dans lequel il se produit. Les études en laboratoire modélisent certaines de ces interactions environnement / individus en les figeant, mais se privent ainsi de toutes leurs complexités et de ses possibles conséquences. La méthode EMA (Ecological Momentary Assessment) utilise des technologies mobiles afin d'évaluer les sujets dans leur environnement naturel et de récolter des données en temps réel. Cette méthode va permettre de mesurer l'intensité du craving en minimisant les biais de mémoire et en examinant l'influence des variations intra-individuelles. La méthode EMA va également permettre d'augmenter la validité écologique de l'évaluation du craving, en offrant la possibilité d'évaluer conjointement un ensemble de variables environnementales susceptibles de modérer l'intensité du craving et de son lien avec l'usage de substances. Ainsi, l'approche EMA paraît particulièrement intéressante pour étudier le craving en vie quotidienne, capturer l'influence des variables environnementales, ainsi que pour examiner son lien prospectif avec la rechute.

Objectifs

Le programme de recherche dans lequel s'inscrivait ce projet doctoral a pour objectif d'examiner le phénomène du craving parmi des sujets dépendants pris en charge pour une addiction à au moins une substance en utilisant la méthode EMA. Les objectifs propres examinés dans le cadre de cette thèse se sont organisés en deux grandes parties : une revue de la littérature et une partie expérimentale.

La première partie avait pour objectif de réaliser une revue systématique de la littérature utilisant la méthode EMA afin d'examiner (a) les modérateurs du craving, et (b) le lien entre craving et consommation, parmi des usagers de substances (**Manuscrit 1**).

La deuxième partie avait pour objectif de mettre en place une étude EMA examinant le phénomène du craving parmi des sujets dépendants pris en charge pour une addiction à au moins une substance dans un centre de soins spécialisé en addictologie, et d'examiner deux objectifs spécifiques:

(1) Examiner la faisabilité et la validité de la méthode EMA chez des sujets présentant une addiction à une substance, et comparer ces résultats en fonction de la substance de dépendance (**Manuscrit 2**).

(2) Examiner à l'aide de la méthode EMA l'influence des stimuli conditionnés (cues) et leur type (standard versus individuel) sur l'intensité du craving, et le lien entre craving et usage de substances en vie quotidienne chez des sujets débutant une prise en charge pour une addiction à une substance (**Manuscrit 3**).

PARTIE 1

<i>Manuscrit 1 : Revue systématique des études EMA examinant le craving, ses modérateurs, et son lien avec l'usage de substances en vie quotidienne.</i>
--

Méthodes

Il s'agissait d'une revue systématique de la littérature. La base de données Medline a été interrogée jusqu'à la date du 31 juillet 2012 afin de sélectionner toutes les études utilisant la méthode EMA pour examiner le lien entre craving et usage de substances, ou pour examiner les modérateurs du craving. Toutes les études incluant des sujets rapportant un usage d'alcool ou de substances étaient incluses. Une recherche manuelle parmi les références des articles sélectionnés a permis de compléter la recherche informatique.

Résultats

Cinquante-sept études ont été sélectionnées. La majorité des études concernait le tabac (70%) et l'alcool (19%), et la plupart évaluaient des usagers réguliers inclus dans les études sur des critères de quantités et de fréquences de consommation. Un tiers des études concernait des sujets n'étant pas en démarche d'arrêt. L'intensité du craving en vie quotidienne était retrouvée corrélée à de nombreuses variables intra- et inter-individuelles (voir Figure 2 p. 79). La majorité (91%) des études rapportaient une association positive entre le craving et l'usage de substances, à la fois en analyse transversale (les 2 variables mesurées au même moment) et en analyse prospective (le craving précédant l'usage de substance). Cette association était rapportée durant des périodes de consommation de substances ou avant l'arrêt de la consommation, reflétant une association entre craving et usage de substances, mais également après l'arrêt de la consommation, reflétant alors une influence du craving sur la reprise de la consommation. Cette association entre craving et rechute était rapportée chez des consommateurs de substances présentant différents niveaux d'usage, et pour différentes substances de dépendance.

Discussion

Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un lien prospectif entre craving et usage de substance et rechute. Notre revue souligne l'importance de prendre en compte, lorsque l'on considère ce lien, les périodes examinées et l'intervalle de temps qui sépare la mesure des différentes variables. Cette revue souligne également l'influence de nombreuses variables intra- et inter-individuelles sur le craving. Cependant, l'hétérogénéité des modérateurs évalués dans chaque étude rendait difficile l'étude de la spécificité de ces modérateurs selon la substance. Cette revue met également en évidence un manque d'études examinant d'autres substances que le tabac et l'alcool. Cela pourrait s'expliquer par une difficulté particulière à utiliser la méthode EMA parmi des consommateurs de substances illégales, et il apparaît important d'examiner la faisabilité et la validité de la méthode dans ces populations.

PARTIE 2

Méthode générale commune aux manuscrits 2 et 3

Il s'agissait d'une étude prospective observationnelle chez des sujets dépendants à au moins une substance selon les critères diagnostiques du DSM-IV et pris en charge pour leur addiction en centre de soins spécialisé. Les sujets étaient évalués à l'aide de la méthode EMA lors des 2 premières semaines de leur prise en charge. Les patients devaient répondre à 4 questionnaires par jour sur des PDA (Personal Digital Assistant) et décrire en temps réel leurs expériences quotidiennes : humeurs, contextes, événements, stimuli conditionnés, craving, usage de substances. Les données récoltées en vie quotidienne étaient analysées à l'aide de modèles multi-niveaux de type HLM (Hierarchical Linear Model).

<i>Manuscrit 2: La méthode EMA dans l'étude de la dépendance à l'alcool, au tabac, au cannabis, et aux opiacés : comparaison de la faisabilité et de la validité.</i>

Méthodes

La faisabilité de la méthode EMA était évaluée par le taux d'acceptation de participation à l'étude parmi l'ensemble des sujets éligibles, et par le taux de réponses aux questionnaires proposés en vie quotidienne. La validité était évaluée par la concordance entre les données récoltées en vie quotidienne et des données similaires récoltées en entretien, ainsi que par la variation des réponses en fonction du temps dans l'étude. L'ensemble de ces données étaient ensuite comparées en fonction de la substance à l'origine de la prise en charge : alcool, tabac, cannabis ou opiacés.

Résultats

Un total de 109 sujets ont été inclus dans l'étude entre Mai 2009 et Février 2011. Le taux d'acceptation parmi les sujets éligibles était de 42%. Les sujets ayant refusé de participer n'étaient pas différents de ceux ayant accepté sur les caractéristiques socio-démographiques et la sévérité de l'addiction. Le taux de réponses moyen aux questionnaires en vie quotidienne était de 84%, et était bon quelle que soit la substance de prise en charge. Les données récoltées en vie quotidienne étaient comparables aux données cliniques récoltées au cours d'un entretien, démontrant une bonne validité concurrente. Les réponses des sujets ne démontraient pas d'effet de fatigue, c'est à dire d'augmentation significative de la fréquence des données manquantes au cours du temps. Par contre, le temps de réponse aux questionnaires diminuait avec l'ancienneté dans l'étude, traduisant un effet d'entraînement. Les réponses sur le contexte social au moment du questionnaire montraient que les sujets se trouvaient plus souvent seuls au fur et à mesure de l'étude, ce qui pouvait suggérer un isolement pour pouvoir répondre aux questionnaires, ou pour s'éloigner de situations de tentations. En revanche, la fréquence à laquelle étaient rapportés les activités et les lieux ne montrait pas d'évolution significative au cours du temps, suggérant que la réactivité à la méthode était minime. Ces résultats ne présentaient pas de différences selon la substance de prise en charge.

Discussion

Cette étude démontre une bonne faisabilité et une bonne validité de la méthode EMA chez des sujets dépendants pris en charge pour leur addiction, quelle que soit la substance de prise en charge, pour des substances légales, comme illégales. Ces résultats confirment que la méthode EMA est un outil adéquat pour explorer la pathologie addictive, le craving, ainsi que les différents facteurs impliqués dans ces processus, et ce quelle que soit la substance de dépendance.

Manuscrit 3: Les déterminants du craving dans l'addiction au tabac, à l'alcool, au cannabis et aux opiacés: comparaison de l'influence des cues standards et des cues individuels évalués en vie quotidienne à l'aide de la méthode EMA.

Méthodes

Lors des questionnaires administrés en vie quotidienne, les sujets étaient interrogés sur leur éventuelle exposition à divers stimuli conditionnés : les cues standards (objets et contextes généralement associés à l'usage de la substance) et les cues individuels (stimuli propres à chaque sujet).

Résultats

Un total de 132 sujets ont été inclus dans l'étude entre Mai 2009 et Avril 2012. L'intensité du craving rapporté en vie quotidienne lors des 2 premières semaines de prise en charge était prédictive de l'usage de la substance de dépendance, rapporté lors de la même évaluation, et au cours des 3 heures suivantes. Ce résultat était observé quelle que soit la substance de dépendance. En revanche, l'usage de substance n'était pas prédictif du craving lors de l'évaluation suivante, suggérant un lien prospectif unidirectionnel entre l'intensité du craving et l'usage de substances. L'intensité du craving était fortement associée aux nombres de cues rencontrés en vie quotidienne. Bien que les deux types de cues (standards et individuels) soient prédictifs de l'intensité du craving dans l'analyse transversale, les cues individuels présentaient un effet plus important sur le craving. De plus, lors de l'analyse prospective, seuls les cues individuels continuaient à prédire le craving trois heures après. Ainsi, les cues individuels semblaient induire plus de craving, et de façon plus prolongée que les cues standards. Cette association ne variait pas selon la substance de prise en charge.

Discussion

Ces résultats soulignent l'implication du craving et de la réactivité aux cues dans l'usage de substance au cours d'une tentative d'arrêt. Les stimuli personnellement associés à l'usage de substance par chaque individu apparaissent plus fortement associés à la rechute que les stimuli standards liés à la substance. Leur évaluation pourrait donc permettre d'identifier des contextes à risque de rechute plus pertinents, et guider l'orientation thérapeutique.

Conclusions

Un résultat important de ce travail de thèse est la mise en évidence d'un lien prospectif unidirectionnel entre le craving et l'usage de substance, résultat qui était encore controversé dans la littérature issue d'observations rétrospectives ou de protocoles expérimentaux en laboratoire. Un deuxième résultat important de ce travail est la mise en évidence d'une réactivité aux cues entraînant une augmentation du craving en vie quotidienne, réactivité d'autant plus importante qu'il s'agit de cues individuels personnellement associés à l'usage de substance. Ces résultats encouragent le développement de protocoles d'extinction de la réactivité aux cues centrés sur des cues individuels propres à chaque sujet, et non sur des cues standards comme cela est généralement fait. Ce travail a également permis de démontrer la faisabilité, la validité, mais surtout l'intérêt de la méthode EMA dans l'étude des addictions, et cela quelle que soit la substance de dépendance.

Les perspectives de ce travail seront d'examiner les autres facteurs susceptibles d'influencer le craving, l'usage de substance, et le lien entre ces 2 variables en vie quotidienne. Il sera également utile d'étendre cette étude à des addictions sans substances, telles que le jeu pathologique. Notre hypothèse est que ce lien craving / usage est une caractéristique de la pathologie addictive, indépendante de l'objet d'addiction, et devrait donc être retrouvée pour des addictions avec, comme sans substances. Il sera également intéressant d'étudier l'impact de la substance de dépendance sur l'association entre le craving et différents modérateurs. Notre hypothèse est que, contrairement au lien craving / usage, les modérateurs du craving pourraient être spécifiques à certaines substances, notamment en

raison d'effets pharmacologiques différents ou de représentations sociales et culturelles particulières.

Publications et communications en lien direct avec le projet de thèse

Publications

Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2012. Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126, 118-123.

Communications

Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2012. Feasibility and validity of Ecological Momentary Assessment in alcohol, tobacco, cannabis, and opiate dependent patients: A comparison study. 74th College on Problems of Drug Dependence, Palm Springs, California.

Fatseas, M., Serre, F., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2012. Relationships between sleep disturbances and variations of craving in patients beginning treatment for addiction: a computerized ambulatory monitoring study. 74th College on Problems of Drug Dependence, Palm Springs, California.

Financements

Ce travail de thèse a été financé par une bourse de thèse du Conseil Régional Aquitaine (AAP-Recherche-CRA 20091301018). Les expériences effectuées ont été subventionnées par le Ministère de la Santé dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (2006-2012, M. Auriacombe), la Mission Interministérielle contre la Drogue et la Toxicomanie (2010, M. Auriacombe), le CNRS (PRA-CNRS-CHU-Bordeaux, 2008-2010, M. Fatseas), ainsi que par l'Agence Nationale pour la Recherche (J. Swendsen).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. L'addiction et la rechute

1.1. L'addiction

L'addiction se caractérise par la perte de contrôle d'une consommation et la persistance de cette consommation malgré des conséquences clairement négatives (Auriacombe, 1997; Auriacombe and Franques, 1994). La définition actuelle de l'addiction se détache des conceptualisations plus anciennes ciblées sur les symptômes induits par la substance (le sevrage et la tolérance) et insiste d'avantage sur l'incapacité à limiter la consommation, le craving (envie irrépressible de consommer) et les phénomènes de rechute lors des tentatives d'arrêt. Cette conceptualisation de l'addiction permet d'intégrer sur un socle commun les addictions liées à l'usage de substances psychoactives légales ou illégales, mais également les addictions sans substances, liées à la perte de contrôle de comportements, tels que le jeu pathologique, les troubles du comportement alimentaire, les achats compulsifs, ou encore les addictions sexuelles. Cette évolution de la définition de l'addiction a notamment conduit, dans le cadre du processus de révision du DSM¹, à regrouper dans une même catégorie diagnostique les troubles liés à l'usage de substances et les troubles liés au jeu, ainsi qu'à intégrer le critère craving dans la liste de critères diagnostiques.

1.2. La rechute : définition

La rechute se définit comme une reprise non souhaitée de la consommation après une période d'abstinence. Le phénomène de la rechute apparaît comme l'expression symptomatique comportementale centrale de l'addiction et représente la cible de la prise en charge, quel que soit l'objet de l'addiction. Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la définition et la façon d'opérationnaliser la rechute (Maisto and Connors, 2006). Selon les auteurs, elle peut être considérée comme un événement ponctuel de reprise de la consommation, quelle que soit la durée et la quantité consommée (Hunt et al., 1971), ou bien comme un processus, fruit de situations particulières qui évoluent dans le temps pour conduire à la reprise complète de l'usage problématique (Marlatt, 1985 d). Les modèles considérant la rechute comme un processus distinguent en général la prise initiale de substance qui met fin à l'abstinence (chute) de la reprise complète d'une consommation compulsive (Marlatt, 1979). Bien que les sujets rapportant une chute progressent dans la plupart des cas vers la rechute (Garvey et al., 1992; Kenford et al., 1994; Ossip-Klein et al., 1986), le processus entre chute et rechute peut prendre plusieurs semaines (Brandon et al., 1990; Shiffman et al., 1996 b).

¹ La 5^{ème} édition du *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) est prévue pour mai 2013.

Au delà des divergences de définition, les auteurs s'accordent sur le fait que la rechute reste un phénomène quasi-systématique chez les sujets dépendants (Brandon et al., 2007) et représente la difficulté principale des traitements de l'addiction. Un grand enjeu de la recherche actuelle en addictologie est de comprendre les facteurs déclenchant les « chutes » mais également de déterminer les facteurs favorisant la transition chute–rechute.

1.3. La rechute : modèle théorique

Le modèle cognitivo-comportemental de rechute développé par Marlatt et ses collaborateurs à la fin des années 70 est un des modèles de rechute les plus influents (Marlatt, 1979; Marlatt and Gordon, 1985). Selon ce modèle, la rechute serait la résultante de deux facteurs principaux : une situation à risque et la capacité de l'individu d'y résister. Les situations à risque représentent les situations qui menacent le sentiment de contrôle du sujet (par ex. : événement stressant) et la capacité d'y résister va essentiellement dépendre, selon ce modèle, du sentiment d'efficacité personnelle et des stratégies de coping employées par l'individu (**Figure 1**). Le sentiment d'efficacité personnelle se définit, dans le cas particulier de la rechute, par la confiance d'un individu en sa capacité à rester abstinent dans une situation de tentation (Bandura, 1977). Selon Marlatt, le sentiment d'efficacité personnelle serait inversement proportionnel au sentiment de craving, et serait modulé par l'efficacité des stratégies de coping. Les stratégies de coping représentent la manière dont l'individu va gérer et faire face aux situations à risque. Selon ce modèle, un sentiment d'efficacité personnelle faible associé à des stratégies de coping peu efficaces ou inexistantes, ainsi que des attentes positives concernant la consommation de substances, vont augmenter la probabilité de reconsommer lors d'une situation à risque. Cependant, la reconsommation ponctuelle (chute) n'est qu'une étape et la façon d'interpréter et de réagir à cette chute sera déterminante dans la progression vers la rechute. Selon la théorie de l'effet de violation d'abstinence (Curry et al., 1987), si l'individu ressent, après une chute, de la culpabilité, de la honte ou considère que la rechute est inéluctable en cas de chute, il augmente alors la probabilité que ses croyances se réalisent et risque de rechuter. Ce modèle a par la suite été complété et reformulé, pour faire apparaître l'interaction entre des processus toniques (histoire familiale, dépendance, sentiment d'efficacité personnelle, sevrage, processus cognitifs), des situations à risque (facteurs contextuels) et des processus phasiques (stratégies de coping, humeurs, comportements d'usage, effet de violation d'abstinence) (Witkiewitz and Marlatt, 2004).

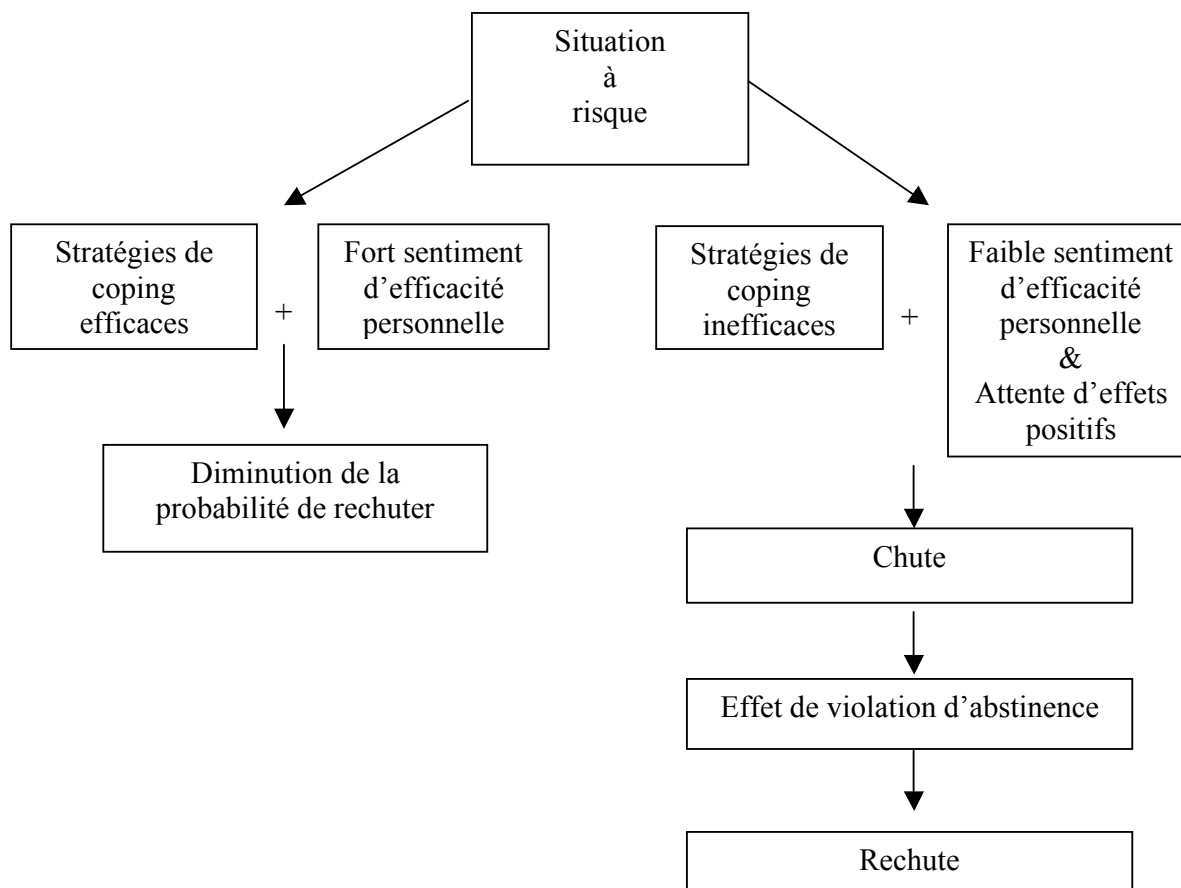


Figure 1. Modèle cognitivo-comportemental de rechute
(adapté de Marlatt et Gordon, 1985)

1.4. Déterminants de la rechute

Une meilleure compréhension des processus conduisant à la rechute nécessite de mieux connaître les facteurs qui précèdent la reprise de la consommation. Plusieurs auteurs ont répertorié les facteurs à risque de rechute (Cummings et al., 1985; Marlatt and Gordon, 1980; Norregaard et al., 1993; Shiffman, 1986 b). Marlatt et Gordon proposent une classification issue d'entretiens auprès de sujets dépendants à qui il était demandé de rapporter quel était, selon eux, le facteur ayant déclenché leur « chute » initiale. L'étude a d'abord été menée auprès de sujets dépendants à l'alcool, à l'héroïne et au tabac (Marlatt and Gordon, 1980), puis a été complétée par des échantillons de sujets présentant des troubles du comportement alimentaire ou du jeu pathologique (Cummings et al., 1980). Les déterminants étaient classés en deux catégories : les **déterminants intrapersonnels et environnementaux**, lorsque la consommation était attribuée à des événements psychologiques ou physiologiques (par ex. : émotions négatives, craving) ou à un événement de l'environnement (par ex. : accident, perte d'argent), et les **déterminants interpersonnels**, lorsque l'attribution de la

chute impliquait d'autres personnes (par ex. : conflit interpersonnel, pression sociale). Dans cette volonté de classer les situations à risque de rechute, on peut également citer le travail de Shiffman qui, à partir de témoignages récoltés sur une permanence téléphonique de prévention de la rechute, propose également une taxonomie des situations de rechute pour le tabac (Shiffman, 1982, 1986 b). Shiffman distingue 1) les caractéristiques individuelles stables, 2) les variables de fond présentant des variations lentes (stress, traits de personnalité) et 3) les facteurs ponctuels (événement stressant, situations tentantes) (Shiffman, 1989). Il propose également de distinguer les **facteurs de prédisposition**, dit « distaux », des **facteurs précipitants**, dits « proximaux » (Shiffman, 1989).

Au delà de ces classifications, une des questions reste de savoir à quel moment du processus ces facteurs vont intervenir. Certains facteurs sembleraient influencer particulièrement la chute (par exemple la réactivité à des stimuli (Niaura et al., 1988) ou l'échec des stratégies de coping (Shiffman et al., 1996 a) alors que d'autres semblent plus importants dans la progression chute –rechute (par exemple l'effet de violation d'abstinence (Curry et al., 1987). Le type de relations qu'entretiennent ces différents facteurs entre eux pour conduire à la rechute fait encore débat, et les modèles linéaires traditionnels sont challengés par d'autres théories prônant un système dynamique non-linéaire (Hufford et al., 2003).

Parmi les études questionnant les sujets sur le déterminant auquel ils attribuaient leur rechute, le craving était une des raisons les plus fréquemment rapportées (Cummings et al., 1985; Norregaard et al., 1993; Shiffman et al., 1996 a). Une exception concerne cependant l'étude de Cummings et Marlatt (1980), dans laquelle seuls 11% des rechutes pour l'alcool étaient attribuées au craving (Cummings et al., 1980). Cependant, ce faible taux, en comparaison aux autres études, pourrait s'expliquer par la méthode de classification utilisée qui ne permettait d'attribuer la rechute qu'à un seul facteur. Une autre étude reprenant la classification de Marlatt et Gordon, mais proposant cette fois-ci aux sujets de quantifier l'importance relative de chaque facteur, montrait au contraire que le craving devenait une des plus importantes raisons de rechute (Heather et al., 1991). Ainsi, l'ensemble de ces observations conduit à penser que le craving est un déterminant majeur de la rechute.

2. Le craving

2.1. Définitions et concepts

Le craving est un terme anglais qui ne possède pas de terme équivalent en français, et peut se traduire par désir avide ou besoin maladif. Dans le domaine de l'addiction, ce terme

désigne une envie irrépressible de consommer une substance. Le craving se distingue des phénomènes aigus du sevrage, à la fois par son expression clinique, par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents plus directement liés aux systèmes appétitifs motivationnels (Baker et al., 1987), ainsi que par sa persistance des mois après l'arrêt de la consommation (Daughton et al., 1999; Hughes, 1992; Mathew et al., 1979). Le craving est considéré comme le substrat motivationnel majeur de l'usage compulsif de substance, et représente donc une cible privilégiée des traitements de l'addiction.

L'histoire du concept de craving est marquée par de nombreux débats, tant sur sa définition, sa mesure, que sur son implication dans les processus de rechute. L'Organisation Mondiale de la Santé soulignait en 1954 que le terme craving était source de confusion et présentait l'inconvénient d'être connoté dans le langage courant (WHO, 1955). Pour éviter ce problème, le terme craving devait être évité, et le terme « pathological desire » devait être préféré pour décrire le craving « symbolique » (en opposition au « physical craving » ou dépendance physique). D'autres auteurs ont souligné que le terme craving pouvait conduire à des interprétations différentes, notamment entre patients et soignants (Sitharthan et al., 1992). Sur le plan conceptuel, Marlatt distingue également le terme « craving », désir subjectif de ressentir les effets de la substance, du terme « urge » qui serait une conséquence du craving, et représenterait plutôt l'intention de consommer (Marlatt, 1987).

En 1991, un meeting du NIDA (National Institute on Drug Abuse) regroupant des experts de diverses disciplines échoua encore à trouver un consensus concernant le concept de craving (Pickens and Johanson, 1992). La conférence remarquait notamment le manque de corrélation entre le craving, phénomène subjectif, et des mesures physiologiques plus objectives. En effet, dans des paradigmes expérimentaux évaluant la réactivité des individus face à des stimuli associés à l'usage de substance, l'intensité du craving rapportée ne concordait pas toujours avec la réactivité physiologique (Carter and Tiffany, 1999; Ooteman et al., 2006). Ces observations soulèvent la question de savoir si le craving est nécessairement conscient, ou si il existerait également un craving inconscient, partie cachée de l'iceberg (Tiffany and Wray, 2012 a).

Une autre source de débats concerne l'intensité du craving. La question est de savoir si, sur un continuum représentant l'intensité du désir, le terme craving désigne uniquement l'expression maximum (Kozlowski and Wilkinson, 1987), ou si il désigne tout désir, quelle qu'en soit son intensité (Rankin et al., 1979; Shiffman, 1987; West, 1987). Cette question se fonde en partie sur l'existence de deux termes dans la langue anglophone : « craving » et « urge », le craving représentant un « urge » extrême. Plusieurs études parmi des usagers de

substances ont cependant montré que les deux termes étaient compris et quantifiés de façon assez similaire (Shiffman, 1987; Tiffany and Drobes, 1991; Tiffany et al., 1993).

L'absence de consensus sur la définition du craving a conduit au développement d'une multitude d'outils de mesure très hétérogènes (pour revue, (Rosenberg, 2009)). Comme le souligne Sayette, en l'absence de mesure universellement acceptée, il convient de choisir l'instrument en fonction de l'objectif de l'étude (Sayette et al., 2000). Beaucoup d'études font le choix d'une évaluation à l'aide d'une échelle visuelle analogique, permettant une mesure simple et rapide de l'intensité du craving. D'autres études font au contraire le choix d'outils multi-items permettant d'examiner différentes dimensions du craving (Flannery et al., 1999). La difficulté à définir et à mesurer le craving peut en effet s'expliquer par la complexité du phénomène et son aspect multidimensionnel (Shadel et al., 2001 a). Selon les modèles théoriques choisis, le concept du craving peut intégrer des composantes cognitives, affectives, motivationnelles ou physiologiques. Ainsi, des outils ont été développés afin de permettre de mesurer plus spécifiquement certains de ces aspects.

2.2. Modèles théoriques

De nombreux modèles théoriques de l'addiction intègrent le craving et proposent une explication de son rôle dans l'usage de substance (pour revue (Skinner and Aubin, 2010)). Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle quant à un modèle explicatif unique. Selon Addolorato, la divergence entre les modèles pourrait traduire l'existence de plusieurs formes de craving (Addolorato et al., 2005 b). Certains modèles vont trouver un intérêt plus particulièrement dans leur application thérapeutique (Marlatt and Gordon, 1985) alors que d'autres seront préférés pour le niveau de preuves apportées par la recherche (Tiffany and Conklin, 2000 a). Nous présenterons ici une vue non exhaustive de quatre grands types de modèles : les modèles basés sur le conditionnement, les modèles cognitifs, les modèles psychobiologiques, ainsi qu'un modèle motivationnel.

Modèles basés sur le conditionnement

Le premier type de modèle découle du conditionnement classique². Ces modèles

² Le conditionnement classique, également appelé conditionnement pavlovien, a été décrit par Ivan Pavlov au début du 20^{ème} siècle. L'apprentissage pavlovien consiste à associer un stimulus neutre, par exemple un son, avec un stimulus inconditionné, par exemple de la nourriture. La nourriture produit une réponse inconditionnée, la salivation. Après apprentissage, le son va devenir capable de produire la salivation et cela indépendamment du fait qu'il soit ou non en présence de la nourriture. Le son est alors devenu un stimulus conditionné, capable d'induire une réponse conditionnée : la salivation.

considèrent le craving comme une réponse automatique et inconsciente face à certains stimuli. Selon le **modèle du sevrage conditionné** (Wickler, 1948), les stimuli et situations associées à la prise de substance, et au sevrage qui s'en suit, vont acquérir, à force de répétition, la capacité d'induire une réponse conditionnée de sevrage indépendamment de la prise de substance. Le sevrage conditionné va être associé à un craving : désir de consommer la substance (Drummond et al., 1990). Selon le **modèle des processus opposants** (Solomon and Corbit, 1974), la prise de substance va entraîner un effet agréable (processus *a*), auquel le système nerveux central va opposer une réponse antagoniste (processus *b*) destinée à maintenir l'homéostasie et qui va persister plus longtemps que le processus *a*. Selon Solomon et Corbit, avec la répétition de l'usage, le processus *a* va diminuer, laissant de plus en plus de place au processus *b*. Ce processus *b*, sous la forme de symptômes de sevrage, va entraîner du craving. Ainsi, selon ces deux premiers modèles, le craving est lié aux phénomènes de sevrage et aux effets aversifs, et la consommation de substance vient éviter ces états désagréables. Au contraire, selon le **modèle des réponses conditionnées similaires aux effets de la substance** (Stewart et al., 1984), le craving va être associé aux effets agréables de l'usage. Ce modèle fait l'hypothèse que les cues environnementaux, après association avec l'usage de substances, vont induire des effets conditionnés physiologiques et psychologiques similaires à celui de la substance, dont du craving, poussant le sujet à reproduire l'usage. Selon ces trois modèles, le craving serait inconscient et serait corrélé à des mesures physiologiques (Ludwig and Wikler, 1974 a).

Modèles cognitifs

Contrairement aux modèles traditionnels basés sur le conditionnement, les modèles cognitifs représentent le craving comme le fruit de processus plus complexes de traitement de l'information. Selon le **modèle des effets anticipés de Marlatt** (Marlatt, 1985 d), les cues associés à l'usage vont entraîner une attente (expectancie) des effets positifs et négatifs liés à l'usage de la substance. Le craving traduit alors le désir de consommer pour ressentir les effets positifs attendus (et d'éviter les effets aversifs). Selon ce modèle, le craving (désir) représente une étape qui conduira à l'«urges», traduisant ici l'intention planifiée de consommer, qui sera à son tour une étape vers la consommation (Marlatt, 1987). La finalité (rechute) dépendra également du sentiment d'efficacité personnelle (Bandura, 1977). Un deuxième modèle est le **modèle du traitement cognitif de Tiffany** (Tiffany, 1990 a; Tiffany and Conklin, 2000 a). Selon ce modèle, la consommation et le craving sont considérés comme deux processus distincts. La consommation représente un processus automatique demandant

peu d'attention volontaire, et le craving apparaîtrait uniquement dans les situations où des obstacles s'interposeraient à cet automatisme (par exemple, impossibilité d'accès à la substance, volonté de ne pas consommer). Tiffany décrit le craving comme un ensemble de réponses à la fois verbales, somatoviscérales et comportementales, supportées par des processus non automatiques, qui nécessiteraient un effort cognitif, se distinguant ainsi de la réponse automatique de consommation. Selon ce modèle, le craving ne serait pas nécessaire à la consommation, hypothèse qui permettrait d'expliquer le manque de corrélation entre craving et consommation rapporté par certaines études.

Modèles psychobiologiques

Les modèles psychobiologiques proposent un concept du craving plus directement influencé par des processus neurobiologiques. Le **modèle de la sensibilisation motivationnelle** (Robinson and Berridge, 1993) postule que la répétition de l'usage conduirait à une sensibilisation des circuits impliqués dans la recherche et la prise de substance. Cette sensibilisation aurait pour conséquence une potentialisation de la valeur incitative de la substance et des stimuli qui lui sont associés, et donc par extension, de la motivation à consommer. Les auteurs distinguent le « wanting » (vouloir) du « liking » (aimer). Le craving représenterait alors un « wanting » exacerbé. Le **modèle des trois voies de Verheul** (Verheul et al., 1999) propose un concept global du craving, définit ici comme un désir intense de consommer. Le modèle se détache des notions d'anticipations et des aspects cognitifs, pour mettre en avant les caractéristiques neurophysiologiques (circuits neuronaux), psychologiques (personnalité) et la capacité de conditionnement des individus. Ce modèle distingue trois voies étiologiques différentes conduisant à trois types de craving, chacun sous-tendus par des dérégulations neurobiologiques différentes : le craving lié à la récompense, le craving lié au soulagement et le craving obsessionnel. Le craving lié à la récompense traduirait le désir de consommer pour éprouver les effets agréables de la substance. Ce craving serait particulièrement représenté chez les sujets ayant une forte sensibilité à la récompense et impliquerait les systèmes dopaminergiques et opioïdiques. La recherche de stimulation positive pourrait venir combler un niveau faible d'éveil cortical. Le craving lié au soulagement serait quant à lui une réponse au stress et à l'anxiété et serait sous-tendu par des dérégulations gabaergiques et glutamatergiques. Enfin, le craving obsessionnel serait plus associé à la perte de contrôle, la difficulté à se retenir, à la désinhibition comportementale et impliquerait plus particulièrement la sérotonine.

Modèle motivationnel

Le **modèle de l'ambivalence de Breiner** (Breiner et al., 1999) a été développé à partir du modèle motivationnel de Cox et Klinger (Cox and Klinger, 1988). Ce modèle décrit une compétition dynamique entre deux motivations parallèles : approche (craving) et évitement (aversion), pouvant être influencées par des modérateurs dits « actuels » (accès à des activités alternatives, quantité et qualité des incitateurs) et des modérateurs dits « historiques » (réactivité physiologique, facteurs de personnalité, contexte socioculturel). Ces modulateurs vont influencer le choix du sujet (approche / évitement) en créant des attentes, positives ou négatives. Selon ce modèle, dans une situation où le sujet peut consommer, sa réponse comportementale se déterminera dans « l'espace d'évaluation » en fonction des niveaux de craving (C) et d'aversion (A), définissant quatre états possibles: approche (C+), évitement (A+), ambivalence (C+, A+) et indifférence (C-, A-).

2.3. Modèles expérimentaux

Plusieurs paradigmes expérimentaux ont été développés afin d'étudier le craving en laboratoire. Selon les paradigmes, le craving peut être induit par des stimuli associés à l'usage de la substance (cues), par le stress et les affects négatifs, ou encore par la consommation de la substance de dépendance.

Le modèle de la réactivité aux cues

Les stimuli associés à l'usage de substance vont devenir, au fil du temps, des indices (cues) capables d'induire des réactions conditionnées, dont du craving, indépendamment de la présence de la substance (Bordnick et al., 2008; Carter and Tiffany, 1999; Childress et al., 1993; Niaura et al., 1989). Une procédure expérimentale consiste à placer le sujet dans un environnement calme et lui présenter successivement des stimuli associés à la substance et des stimuli neutres. Différentes formes de présentation peuvent permettre d'exposer les cues: des images (par ex. : la photographie d'une seringue), des vidéos (par ex : film d'une personne s'injectant), des activités à réaliser (par exemple manipuler du matériel lié à l'injection), mais l'exposition peut également faire appel à l'imagination du sujet, en lui demandant de se remémorer une situation de consommation. Les sujets dépendants (contrairement aux sujets contrôles) vont présenter dans cette procédure une réactivité différente face aux stimuli associés à la substance versus aux stimuli neutres. Cette réactivité a été observée quelle que soit la substance à l'origine de la dépendance (Carter and Tiffany, 1999). Cette réactivité peut s'exprimer de façon symbolique (craving, anxiété, plaisir), comportementale (comportement orienté vers la recherche et la prise de substance), mais également par des réponses

physiologiques, contrôlées principalement par le système nerveux autonome (température, rythme cardiaque, salivation, résistance cutanée) (Drummond et al., 1995). Sur le plan conceptuel, ces trois modalités de réactivité sont dissociées, ce qui expliquerait que l'intensité du craving ressenti ne soit pas toujours retrouvée corrélée à l'intensité des réponses physiologiques (Carter and Tiffany, 1999). La plupart des paradigmes de réactivité aux cues utilisent des stimuli proximaux, c'est à dire directement liés à l'usage : matériel ou substance en elle même. Cependant des stimuli plus distaux, comme l'environnement et les contextes associés à l'usage de la substance, peuvent également devenir des cues conditionnés susceptibles d'induire du craving (Conklin, 2006).

Le stress et les affects négatifs

Le stress et les affects négatifs ont également montré une capacité à induire du craving en dehors de période de consommation (Poulos et al., 1981) et ont été souvent rapportés comme précipitants de la rechute (Marlatt and Gordon, 1980; Shiffman, 1982). Ces observations ont conduit au développement de paradigmes expérimentaux induisant du craving grâce à la manipulation des états émotionnels. Pour cela, plusieurs techniques ont été utilisées : l'hypnose (Childress et al., 1994), la présentation d'images représentant des situations stressantes (Hyman et al., 2007), ou encore en demandant au sujet de décrire un épisode récent au cours duquel il a ressenti des affects négatifs (Fox et al., 2007). Ces études ont mis en évidence une augmentation significative du craving pour différentes substances (Childress et al., 1994; Cooney et al., 1997; Fox et al., 2007; Hyman et al., 2007; Litt et al., 1990; Sinha et al., 1999 a; Sinha et al., 2003; Tiffany and Drobes, 1990 b).

L'exposition à la substance de dépendance

Une autre procédure expérimentale d'induction du craving consiste à réintroduire dans l'organisme la substance de dépendance. Cette re-consommation, volontaire ou non, a montré une capacité à induire du craving chez l'homme (de Wit, 1996; Jaffe et al., 1989; Ludwig and Wikler, 1974 a) et à réinstaller le comportement d'auto-administration chez l'animal (Shaham et al., 2003). Ce phénomène, appelé effet de « priming », ne semble cependant pas systématique (Brody et al., 2004; Mahoney et al., 2007) et pourrait dépendre de la dose, de la voie d'administration mais également du niveau de craving initial. De plus, l'effet de priming ne semblerait pas spécifique aux sujets dépendants (de Wit, 2000).

2.4. Intérêt clinique de l'étude du craving

L'étude du craving présente un intérêt clinique à différents points de vue. Premièrement, du point de vue du diagnostic de la pathologie addictive, le craving fait partie des critères de diagnostic de dépendance de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé 1992) et le débat est à l'heure actuelle sur son introduction dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie. En effet, bien que l'ajout de ce critère ne semble pas modifier la prévalence des diagnostics en comparaison au DSM-IV, le craving semble tout de même avoir sa place dans le manuel de part son rôle central dans l'addiction (Hasin et al., 2012). Dès le DSM-IV TR (American Psychiatric Association 2000) le craving était reconnu comme ressenti par la plupart des individus (si ce n'est tous) présentant une dépendance à une substance (p.192). Deuxièmement, d'un point de vue du traitement, le craving est souvent évoqué comme intrinsèquement lié à la rechute et représente donc une cible privilégiée de la prise en charge de l'addiction. Ainsi, plusieurs médicaments ayant pour but de diminuer le craving ont été développés au cours des 30 dernières années (O'Brien, 2005 a), comme par exemple la naltrexone (O'Malley et al., 1992; Volpicelli et al., 1992) et l'acamprosate (Kranzler, 2000; Mason, 2001) pour le craving à l'alcool. Toujours d'un point de vue thérapeutique, le craving peut également être utile en tant qu'indicateur de l'efficacité des traitements, et offrir aux cliniciens une mesure subjective de l'impact de leur prise en charge même quand l'abstinence complète n'est pas atteinte (Tiffany et al., 2012b). Enfin, d'un point de vue pronostic, il apparaît important, tant pour la recherche que pour la clinique, de disposer d'un critère aidant à prédire la rechute, ou tout du moins de permettre d'identifier les sujets les plus à risque de rechuter (Ciraulo et al., 2003). Le craving représenterait un candidat idéal, car il est décrit par la plupart des sujets dépendants, et cela quel que soit l'objet de l'addiction. Ainsi, les variations de craving offriraient un bon prédicteur. Cependant, l'association craving / rechute ne semble pas encore complètement démontrée.

2.5. Lien craving / rechute

Le craving est souvent rapporté comme facteur précipitant de la rechute par les sujets dépendants (Cummings et al., 1985; Norregaard et al., 1993; Shiffman et al., 1996 a). Bien qu'il soit généralement accepté comme un phénomène associé à l'addiction, il existe encore une controverse concernant son rôle dans la prise de substance et dans la rechute. D'un point de vue théorique, certains modèles présentent le craving comme le substrat motivationnel majeur de la prise de substance et de la rechute lors des tentatives d'abstinence (Baker et al., 1987; Ludwig et al., 1974 b; Marlatt and Gordon, 1980; Robinson and Berridge, 1993; Wise,

1988), alors que dans d'autres modèles, au contraire, le craving n'est pas nécessairement impliqué dans l'usage de substances, bien que conservant quand même un rôle central dans la pathologie addictive (Baker et al., 2004; Tiffany, 1990 a). De nombreuses études ont examiné le caractère prédictif du craving sur la rechute (**Tableau 1**).

Tableau 1. Principales études examinant le lien entre craving et rechute.

Etudes	Résultats		Substance	Type d'étude
	Associé	Pas associé		
(al'Absi et al., 2005)	x		tabac	Exp.
(Allen et al., 2008)	x		tabac	Obs.
(Baer et al., 1989)	x		tabac	Obs.
(Bottlender and Soyka, 2004)	x		alcool	Exp.
(Fidler et al., 2011)	x		tabac	Obs.
(Flannery et al., 2003)	x		alcool	Obs.
(Gordon et al., 2006)	x		alcool	Obs.
(Hartz et al., 2001)	x		méthamphétamine	Obs.
(Heinz et al., 2005)	x		alcool	Obs.
(Heinz et al., 2006)	x		opiacés, cocaïne	Obs.
(Killen and Fortmann, 1997)	x		tabac	Obs.
(Monti et al., 1990)	x		alcool	Exp.
(Oslin et al., 2009)	x		alcool	Obs.
(Paliwal et al., 2008)	x		cocaïne	Obs.
(Rohsenow et al., 2007)	x		cocaïne	Exp.
(Sinha et al., 2006)	x		cocaïne	Exp.
(Weiss et al., 2003)	x		cocaïne	Obs.
(Abrams et al., 1988)	x	x	tabac	Exp.
(Drummond and Glautier, 1994)		x	alcool	Exp.
(Grusser et al., 2004)		x	alcool	Exp.
(Junghanns et al., 2005)		x	alcool	Exp.
(Kiefer et al., 2005)		x	alcool	Obs.
(Miller and Gold, 1994)		x	cocaïne, alcool	Obs.
(Rohsenow et al., 1994)		x	alcool	Exp.
(Shadel et al., 1998)		x	tabac	Exp.
(Walton et al., 2003)		x	alcool, substances	Obs.
(Weiss et al., 1995)		x	cocaïne	Obs.

Exp. : étude expérimentale ; Obs. : étude observationnelle

Une partie de ces études rapportait une association entre le craving et la rechute, et allait donc dans le sens de l'hypothèse selon laquelle le craving serait un facteur prédictif de la rechute. Cependant, un certain nombre d'étude ne retrouvait pas ce lien. En effet, certaines études rapportaient que la rechute pouvait se produire en l'absence, ou à des niveaux faibles de craving, et inversement, que des niveaux élevés de craving ne conduisent pas forcément à la rechute. Une étude relate même une relation inverse entre le niveau de craving et la rechute (Drummond and Glautier, 1994).

Ces divergences de résultats peuvent en partie s'expliquer par des différences méthodologiques entre les études. Comme le soulignent Tiffany et Wray, la lecture des résultats concernant le lien entre craving et usage de substances doit tenir compte de plusieurs paramètres : dans quelles conditions, avec quels types de mesures, dans quelle population et à quel degré de significativité cette relation est observée (Tiffany and Wray, 2012 a). La relation entre craving et consommation de substances pourrait également dépendre de la période d'étude et varier selon qu'il s'agisse d'une consommation durant une phase d'usage ad-libitum, ou au contraire d'une reprise de la consommation au cours d'une période d'arrêt. De plus, certains auteurs distinguent plusieurs périodes successives après l'arrêt, se différenciant notamment par la fréquence du craving (Borland and Balmford, 2005; Shiffman et al., 1986 a) et pouvant donc influencer le lien craving / rechute. Une étude rapporte notamment que le craving serait prédictif de la rechute uniquement quand il est mesuré après un mois d'abstinence (Herd et al., 2009b).

Une grande partie des études expérimentales examinant le lien entre le craving et la rechute considère le craving induit en laboratoire comme un marqueur de réactivité, trait stable, caractérisant le sujet, et dont l'intensité mesurée en laboratoire serait susceptible de prédire la survenue de la rechute des semaines ou des mois après. Dans ce cas, le craving et la réactivité sont considérés comme des facteurs distaux, de prédisposition. Cependant, comme le suggèrent les classifications de facteurs de rechute rapportés par les sujets, le craving pourrait également agir sur la rechute comme un facteur proximal, précipitant, dont les variations rapides en vie quotidienne pourraient déclencher la reprise de la consommation dans les minutes ou les heures qui suivent. Afin d'examiner l'influence de ce craving « état », c'est à dire fluctuant au cours du temps, il serait nécessaire de pouvoir évaluer son intensité dans les instants précédents la rechute.

L'absence de lien entre craving et rechute rapporté par certaines études pourrait également s'expliquer par une difficulté à induire du craving expérimentalement chez certains individus. En effet, certaines études mettent en évidence qu'une proportion non négligeable de sujets ne présenterait pas ou peu de craving en conditions expérimentales (Avants et al.,

1995; Childress et al., 1986; Coffey et al., 1999; Litt et al., 2000). L'influence de facteurs individuels ou contextuels permettrait peut-être d'expliquer ces résultats. La plupart des études s'intéressant à ces facteurs modérateurs ont étudié leur influence sur la rechute. Cependant, leur influence pourrait également avoir un impact sur le craving directement, et expliquer pourquoi certains individus ne présentent pas de craving en laboratoire. Ainsi, il apparaît nécessaire d'étudier l'influence de ces facteurs modérateurs sur le craving en lui-même. De plus, ces facteurs pourraient être de potentiels biais de confusion dans l'étude du lien craving / rechute. Il serait intéressant de développer des paradigmes de recherche permettant d'évaluer le lien entre craving et rechute dans des conditions plus proches des conditions réelles dans lesquelles le phénomène se produit naturellement, et permettant ainsi d'évaluer l'influence du contexte sur ces phénomènes.

2.6. Facteurs influençant le craving

La littérature suggère l'influence de différentes variables sur le craving. Nous distinguerons ici les caractéristiques individuelles, les variables liées à la substance et à son usage, et les variables liées à l'environnement.

Les caractéristiques individuelles

Le craving peut présenter des variations selon les individus (Rees and Heather, 1995). De nombreuses études se sont intéressées à l'influence du **genre** sur le craving. Dans plusieurs d'entre elles, les femmes présentaient un niveau plus important de craving que les hommes en mesures auto-rapportées, ainsi qu'une réactivité accrue face à des stimuli associés à l'usage de substances (Back et al., 2011; Elman et al., 2001; Niaura et al., 1998; Robbins et al., 1999; Saladin et al., 2012 b; Yu et al., 2007). Cependant d'autres études, moins nombreuses, rapportaient au contraire un craving plus important chez les hommes (Evans et al., 1999; Sonne et al., 2003). Les traits de personnalité sembleraient également influencer le craving. Une étude récente montre que le trait d'**alexithymie** (difficulté d'expression verbale des émotions) était associé à un niveau plus faible de craving (Saladin et al., 2012 a). En revanche, l'**impulsivité** et le défaut d'inhibition sembleraient associés à un niveau plus élevé de craving face à des cues (Papachristou et al., 2012; Powell et al., 1992). Le craving serait également positivement corrélé avec le **trait de recherche de nouveauté** (Zilberman et al., 2003; Zilberman et al., 2007), ainsi qu'avec un degré de **névrosisme** élevé (tendance persistante à l'expérience des émotions négatives) (McCusker and Brown, 1991).

Le craving est également influencé par des variables individuelles transitoires. Marlatt présente le **sentiment d'efficacité personnelle** comme inversement associé au niveau de

craving (Marlatt, 1985 b) et des études en laboratoire ont permis de confirmer cette hypothèse (Cooney et al., 1987; Niaura et al., 2002). Les états émotionnels pourraient également induire ou moduler le craving. Les études s'intéressant à l'influence des affects négatifs et du stress sur le craving ont pour la plupart utilisé des protocoles expérimentaux (cf. paragraphe 2.3) et ont montré que l'induction de ces affects négatifs entraînait une augmentation significative du craving pour différentes substances (Childress et al., 1994; Fox et al., 2007; Hyman et al., 2007; Powell et al., 1992; Sinha et al., 1999 a; Sinha et al., 2003; Tiffany and Drobes, 1990 b). Des études utilisant des questionnaires pour examiner la corrélation entre craving et différents états affectifs naturels ont également mis en évidence une corrélation positive avec la dysphorie (Powell et al., 1992), le stress (Grusser et al., 2007) et la symptomatologie dépressive (mesurée avec le BDI) (Zilberman et al., 2007). D'autre part, les affects positifs ont également montré une capacité à augmenter le craving (Mason et al., 2008).

Les variables liées à la consommation de substances

Le craving, bien que considéré comme une caractéristique de la pathologie addictive, et donc par définition observable quel que soit l'objet de l'addiction, pourrait cependant présenter des variations selon le **type de substance**. Peu d'études se sont intéressées à cette question, et son examen nécessiterait de comparer le craving entre des échantillons présentant une addiction à des substances différentes, ou d'étudier des sujets présentant des poly-addictions. Une étude parmi des sujets fumeurs, traités pour une addiction à l'alcool ou à une autre substance, a comparé l'intensité du craving pour la substance à l'origine de la prise en charge par rapport à l'intensité du craving pour le tabac (Kozlowski et al., 1989 b). Les patients alcoolo-dépendants rapportaient un craving plus fort pour le tabac que pour l'alcool. Une méta-analyse des études de réactivité aux cues a également permis d'approcher cette question (Carter and Tiffany, 1999). Dans cette revue, le groupe alcool présentait une réactivité plus faible (une augmentation de craving face aux cues relativement moins importante) que les autres groupes (tabac, opiacés ou cocaïne) et se différenciait particulièrement du groupe tabac qui présentait la plus forte réactivité. Ainsi, il semblerait que, bien que les sujets dépendants à l'alcool rapportent du craving, leur craving pour l'alcool soit moins intense et présente moins d'amplitude que le craving ressenti pour d'autres substances.

D'autres variables liées à l'usage de substance peuvent également influencer l'intensité du craving (Herd and Borland, 2009a; Hughes, 1992). Par exemple, il a été montré dans certaines études que les sujets ayant une **dépendance plus sévère** présentaient un craving plus élevé (Donny et al., 2008; Drummond and Phillips, 2002; Kaplan et al., 1985).

La **consommation d'autres substances** a également une influence sur le craving, et il a été montré que la consommation d'alcool augmentait le craving pour le tabac (Burton and Tiffany, 1997; King and Epstein, 2005; Sayette et al., 2005) et que réciproquement la consommation de tabac augmentait le craving pour l'alcool (Kouri et al., 2004).

Les facteurs liés à l'environnement

Différents facteurs liés à l'environnement peuvent également influencer le craving. Les plus étudiés sont certainement les stimuli associés à la consommation, qui ont montré une capacité à induire du craving (Carter and Tiffany, 1999). Des variables liées à l'interaction avec d'autres individus, tels que les conflits, ou la pression sociale, peuvent également influencer le craving (Cho et al., 2008). De la même façon, la **disponibilité de la substance** et la possibilité de consommer peuvent moduler l'intensité du craving (Droungas et al., 1995). Cependant, l'influence de ces différents facteurs est difficilement approchable en laboratoire, dans un environnement contrôlé où la consommation est souvent impossible. Il apparaît donc nécessaire de pouvoir étudier ces phénomènes dans des contextes plus proches des conditions de vie réelle.

3. La méthode EMA

3.1. Définition et principes

La méthode **EMA** (Ecological Momentary Assessment) est une technique d'évaluation dérivée de la méthode d'échantillonnage des expériences dite **ESM** (Experience Sampling Methodology) (Csikszentmihalyi and Larson, 1987). La méthode EMA se caractérise par la mesure en temps réel des états momentanés d'un sujet évalué dans son environnement naturel, à l'aide de mesures répétées dans le temps (Stone and Shiffman, 1994). Ce terme EMA se veut un terme générique permettant d'englober différentes techniques. Parmi elles, une des plus anciennes est certainement l'utilisation d'agendas permettant aux individus de rapporter quotidiennement, voire plusieurs fois par jour, leurs expériences ou comportements (Kambouropoulou, 1926). On peut également inclure dans ces méthodes les observations comportementales réalisées en sociologie notamment, consistant à l'observation d'un sujet dans son environnement naturel par une tierce personne, et permettant de rapporter ses comportements et ses interactions avec l'environnement (Barker, 1978). Une troisième de ces méthodes est l'auto-monitoring. Cette fois-ci le sujet rapporte lui

même un comportement et son contexte à chaque fois qu'il se produit (Best and Best, 1975). Une autre technique est l'échantillonnage des expériences (ESM) (Csikszentmihalyi and Larson, 1987), qui consiste à rapporter une réponse à chaque fois qu'un signal le demande. Cette méthode réalise des mesures répétées à des temps préalablement définis par le chercheur. Avant le développement d'agendas électroniques, les chercheurs couplaient l'utilisation d'une montre (pour signaler le moment de l'évaluation) et d'un cahier (pour noter les réponses). Enfin, on peut inclure dans ces méthodes les mesures physiologiques ambulatoires (par exemple taux de glucose dans le sang) à l'aide d'appareils de recueil portatifs, et dont la mesure peut être couplée à l'évaluation de certains comportements ou états subjectifs.

Les méthodes EMA ont été développées afin de répondre à trois exigences principales :

- La mesure en temps réel afin d'éviter les biais de mémoire,
- la validité écologique par une évaluation dans l'environnement naturel de vie,
- la prise en compte du décours temporel à l'aide de mesures répétées et horodatées.

Mesure en temps réel : éviter les biais de mémoire

L'auto-évaluation est souvent utilisée en recherche pour explorer des données subjectives, telles que humeurs, fatigue, douleur, mais également des données objectives, comme par exemple la consommation de substances. Lors de l'auto-évaluation, il est souvent demandé au sujet de résumer ses expériences durant une période définie, pouvant aller de l'instant présent à des mois, voire des années auparavant. Si il a été montré que les sujets sont capables de se rappeler avec exactitude des expériences qui viennent de se produire « ici et maintenant » (Ross, 1989), l'auto-évaluation et le rappel d'expériences passées sont quant à eux biaisés, particulièrement s'il s'agit d'expériences fréquentes ou banales (Bradburn et al., 1987; Hammersley, 1994). En effet, la mémoire ne permet pas de se souvenir de façon exacte ce qu'il s'est produit dans le passé et fait intervenir une forme de reconstruction. Le rappel va donc être considéré comme en partie heuristique (Gorin and Stone, 2001). Ces distorsions peuvent influencer le rappel de la variable d'intérêt directement, son intensité ou sa fréquence, mais également le rappel des contextes et situations qui lui étaient associés (Schwarz, 2007). Une étude a montré que le rappel quotidien des quantités consommées sur la journée pouvait également être biaisé par des réponses arrondies correspondant à des standards de conditionnement dans le commerce (par exemple, 20 cigarettes équivalent à un paquet) (Klesges et al., 1995). Le rappel et l'interprétation des expériences passées vont également

être influencés par l'état actuel du sujet. Cela a notamment été illustré dans des études concernant la douleur (Erskine et al., 1990). La méthode EMA va tenter de limiter ces biais, inhérents à tout rappel rétrospectif, en demandant aux sujets de rapporter leurs expériences actuelles ou très récentes.

Mesure dans l'environnement naturel: la validité écologique

L'étude des phénomènes de la vie de tous les jours va parfois nécessiter de les modéliser. Les modèles en laboratoire permettent de recréer, imiter la vie réelle, tout en permettant d'en manipuler les conditions et de les contrôler avec rigueur. L'approche expérimentale va ainsi permettre d'induire artificiellement un phénomène afin de l'observer. Cela présente un intérêt certain, notamment pour observer des phénomènes fluctuants et rapides, ou rares. Le contrôle rigoureux des conditions d'expérimentation va également permettre de tester des hypothèses de causalité. Cependant ces modèles vont présenter certaines limites. Premièrement, le contexte du laboratoire est susceptible d'induire une réactivité inhabituelle, comme par exemple l'effet « blouse blanche » (augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle en présence d'un médecin) (Pickering et al., 1988). Deuxièmement, les phénomènes étudiés peuvent être sous l'influence d'autres variables de l'environnement qui vont être difficilement modélisables en laboratoire dans leurs intégralités, tant par la multitude de facteurs que par la complexité de leurs relations. En d'autres termes, les modèles vont manquer de validité écologique. La validité écologique, parfois également appelée validité contextuelle, qualifie la capacité d'extrapoler une méthode, une observation ou un résultat à des situations « authentiques » de la vie de tous les jours, c'est à dire dans le contexte dans lequel l'expérience se produit naturellement (Brewer, 2000). Selon cette définition, le meilleur modèle d'étude serait l'étude d'un phénomène dans son environnement naturel, c'est à dire dans la vie de tous les jours, et permettant de mesurer l'ensemble des facteurs susceptibles de l'influencer. La méthode EMA utilise des appareils de mesure portatifs (agendas électroniques, téléphones portables) qui vont permettre de concilier l'observation des sujets dans leur environnement naturel, sur de longues périodes, sans interférer avec leurs habitudes, en mesurant conjointement le phénomène d'intérêt et les variables avec lesquels il interagit.

Mesures répétées dans le temps: résolution temporelle et lien prospectif

La plupart des études utilisant des données auto-rapportées demandent au sujet de résumer ce qu'il s'est produit sur une période de temps plus ou moins longue (par exemple «

A quel degré avez-vous été affecté par ce symptôme au cours de la dernière semaine »). Cette synthèse ne va pas permettre d'observer les fluctuations rapides ou les pics d'intensité. De plus, une des étapes de la mise en évidence d'un lien de causalité consiste à montrer qu'il existe une relation temporelle entre deux variables, la cause précédant toujours la conséquence. La méthode EMA permet de répéter les évaluations au cours d'une même journée. Cela permet d'augmenter la chance d'observer des phénomènes rapides, tout en mettant en évidence les liens prospectifs entre plusieurs variables. Dans cette perspective, les études utilisant la méthode « papier et crayon » ont montré certaines limites. Dans une étude demandant aux sujets de rapporter leurs expériences sur un cahier lorsque cela leur était signalé par une montre, 70 % des sujets admettaient écrire la date et l'heure sur le carnet immédiatement après le signal, mais ne compléter les réponses que plus tard (Litt et al., 1998). Une autre étude comparant l'utilisation d'agendas papier et l'utilisation d'agendas électroniques dans un même échantillon de sujets a montré que la version électronique présentait un meilleur taux de réponse dans le temps imparti, c'est à dire dans la fenêtre temporelle définie préalablement pour répondre (Stone et al., 2002 a).

3.2. Objectifs et stratégies d'évaluations

Quelles questions peut-on examiner ?

La méthode EMA va permettre d'examiner différents types de questions (Shiffman et al., 2008 a). Premièrement, elle permet d'examiner des variations intra-individuelles, et de **décrire l'évolution d'une variable au cours du temps**. Deuxièmement, l'analyse des variations inter-individuelles permet de **caractériser les différences individuelles**. Dans ce cas, une moyenne est réalisée à partir des données répétées, cette méthode donnant une meilleure estimation qu'une simple donnée ponctuelle. Troisièmement, la méthode EMA permet de mettre en évidence **des relations temporelles entre plusieurs variables**, et notamment un lien prospectif entre une variable rapportée à un temps T0, et une autre variable rapportée à T+1. Quatrièmement, la méthode EMA permet d'**examiner l'influence des situations environnementales**, comme par exemple l'influence d'un évènement donné sur les affects.

Différentes stratégies d'évaluations

La méthode EMA va offrir différentes stratégies d'évaluations en fonction de ce que l'on souhaite mesurer (Shiffman, 2007 b) . Dans le cas d'une stratégie d'**évaluation basée sur les évènements**, les évaluations sont initiées par le sujet lui-même lorsque l'évènement se

présente. Cette stratégie sera particulièrement intéressante dans le cas de variables ponctuelles, ou d'évènements rares, car elle permettra d'être certain d'observer l'évènement. Dans le cas d'une stratégie d'évaluation basée sur le temps, les évaluations se présentent automatiquement et sont répétées dans le temps selon une fréquence définie préalablement. Cette stratégie est particulièrement intéressante dans l'étude de variables qui persistent dans le temps et va permettre de couvrir les variations de cette variable sur l'ensemble d'une journée. Les intervalles entre deux évaluations peuvent être fixes (ex : tous les jours à 10h15 et à 15h15), ou randomisés au sein d'un intervalle de temps (par exemple le matin entre 8h et 11h, et tous les après-midi entre 14h et 17h). Les protocoles des études EMA peuvent également utiliser une combinaison de ces différentes stratégies d'évaluations.

3.3. Application à l'étude du craving

Le craving est un phénomène dynamique qui peut présenter des variations rapides au cours d'une même journée. Il est fréquent que les sujets dépendants décrivent des « pics » de craving (Drummond et al., 2000a; Tiffany et al., 2008). Les études utilisant des mesures rétrospectives présentent l'inconvénient de résumer ces épisodes, ou au contraire, de ne sélectionner que les épisodes les plus marquants. La méthode EMA va permettre de mesurer l'intensité du craving en minimisant les biais de mémoire et en examinant l'influence des variations intra-individuelles. Comme cela a été détaillé plus haut, le craving est susceptible d'être influencé par l'environnement et le contexte dans lequel il se produit. Les études en laboratoire ne permettent pas de modéliser l'ensemble de ces interactions environnement / individus dans toutes leurs complexités. La méthode EMA va permettre d'augmenter la validité écologique de l'évaluation du craving, en offrant la possibilité d'évaluer conjointement un ensemble de variables environnementales susceptibles de modérer l'intensité du craving et de son lien avec l'usage de substances.

4. Intérêt de la méthode EMA dans l'étude du craving : les questions non résolues

La littérature s'intéressant au lien entre craving et rechute présente des résultats contradictoires. Ces divergences pourraient s'expliquer d'une part par la difficulté à mesurer cette association dans les conditions artificielles et restreintes des laboratoires, ou d'autre part par les biais de mémoires liés aux mesures rétrospectives. On peut donc se demander si la

mesure du craving en temps réel et en conditions écologiques grâce à la méthode EMA permettrait de clarifier ce lien.

Un nombre croissant d'études utilise la méthode EMA afin d'examiner la consommation de substances et l'addiction (Lukasiewicz et al., 2007). Cependant, ces études portaient essentiellement sur des échantillons de sujets dépendants au tabac ou à l'alcool et peu d'études ont évalué des sujets dépendants à des substances illégales. On peut donc se demander si cette disproportion s'explique uniquement par la fréquence de consommations de ces substances en population générale, ou par une difficulté particulière à utiliser la méthode EMA chez des sujets usagers de substances illégales. Une étude comparant la faisabilité et la validité de la méthode EMA chez des sujets présentant une addiction à des substances différentes permettrait de répondre à cette question.

Un meilleur repérage des situations susceptibles d'induire du craving et à risque de rechute permettrait d'améliorer la prise en charge de l'addiction et le maintien de l'abstinence. Les études en laboratoire ont mis en évidence la capacité de différents facteurs, dont les stimuli conditionnés, à induire du craving. Cependant peu d'études ont examiné l'effet de ces cues sur le craving et la rechute en vie quotidienne. Les quelques études EMA ayant examiné ce phénomène se sont limitées à l'étude de cues standards, principalement la vue de la substance (Epstein et al., 2009) et la présence d'autres personnes en train de consommer (Gwaltney et al., 2005 a; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008). Une de ces études rapportait des résultats contradictoires selon les substances considérées (Epstein et al., 2009). Peut-être que les cues évalués, peu nombreux et peu diversifiés, n'ont pas permis de mettre en évidence une réactivité dans ce contexte. Une étude récente réalisée en laboratoire a révélée une augmentation plus importante du craving face à des cues personnalisés (images prises par chaque sujet dans son environnement habituel de consommation), en comparaison à des cues standards (Conklin et al., 2010). On peut se demander si l'évaluation en vie quotidienne de cues personnalisés, c'est à dire de stimuli conditionnés propres à chaque individu, permettrait de mettre en évidence une influence plus importante des cues sur le craving que celles observées dans les études EMA précédentes.

OBJECTIFS

Le programme de recherche dans lequel s'inscrivait ce projet doctoral avait pour objectif d'utiliser la méthode EMA afin d'examiner le phénomène du craving parmi des sujets dépendants pris en charge pour une addiction à au moins une substance dans un centre de soins spécialisé en addictologie. Les objectifs propres examinés dans le cadre de cette thèse se sont organisés en deux grandes parties : une revue de la littérature et une partie expérimentale.

PREMIÈRE PARTIE : Revue systématique de la littérature utilisant la méthode EMA afin d'examiner (a) les modérateurs du craving, et (b) le lien entre craving et consommation, parmi des usagers de substances.

DEUXIÈME PARTIE: Etude EMA examinant le phénomène du craving parmi des sujets dépendants pris en charge pour une addiction à au moins une substance dans un centre de soins spécialisé en addictologie. Les objectifs propres examinés dans le cadre de cette thèse étaient :

- (1) Examiner la faisabilité et la validité de la méthode EMA chez des sujets présentant une addiction à au moins une substance, et comparer ces résultats en fonction de la substance de dépendance.
- (2) Examiner à l'aide de la méthode EMA l'influence des stimuli conditionnés (cues) et leur type (standard versus individuel) sur l'intensité du craving, et le lien entre craving et usage de substances en vie quotidienne chez des sujets débutant une prise en charge pour une addiction à au moins une substance en centre de soins spécialisé en addictologie.

Chacun de ces objectifs a fait l'objet d'une étude particulière, présentée sous la forme d'un manuscrit rédigé en vue d'une soumission.

PREMIÈRE PARTIE :

Manuscrit 1: Ecological Momentary Assessment to explore craving, its moderators, and the link with substance use in daily life: a systematic review.

DEUXIÈME PARTIE :

Manuscrit 2: Ecological Momentary Assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity.

Manuscrit 3: Determinants of craving in alcohol, tobacco, cannabis and heroin dependence: A comparison of substance-specific and person-specific cues using mobile technologies.

PREMIÈRE PARTIE : Revue de la littérature

**Manuscrit 1 : Ecological Momentary Assessment to
explore craving, its moderators, and the link with
substance use in daily life: a systematic review**

Abstract

Background: Studies examining the link between craving and substance use have revealed some contradictory results. These inconsistencies could be due to limits encountered to assess craving in laboratory or clinical settings. Ecological Momentary Assessment (EMA) is particularly well suited to assess subjective variables and episodic events in daily life, and offer a new opportunity to examine those questions with high ecological validity. The objective of this systematic review was to examine all published studies using EMA 1) to assess the link between craving and substance use and 2) to identify relevant moderators of craving among substance users.

Methods: The search used Medline up to July 31, 2012, and was based on a systematic review methodology.

Results: Fifty-seven studies were selected, and a majority concerned tobacco or alcohol. Majority of studies (91%) reported a positive relationship between craving and substance use, both currently and prospectively, in pre- and post-quit periods, among users with different levels of use, and for both legal and illegal substances. EMA data also confirm the influence of intra- and inter-individual variables in daily life craving reports.

Conclusions: This review provides a strong support of a link between craving and substance use, and brings up the importance to consider assessment periods, and time-gaps between assessment of each variable.

1. INTRODUCTION

Subjects with substance use disorders present high rates of lapse and relapse when attempting to quit (Auriacombe, 1997; Auriacombe and Franques, 1994; Hughes et al., 2008; Hunt et al., 1971). Maintaining abstinence is a major target in addiction treatment, and relapse precipitants have been widely examined (Fatseas et al., 2011; Marlatt and Gordon, 1985). Craving, often defined as the subjective experience of an intense urge or desire to use the substance while attempting to abstain, is frequently experienced during abstinence period, and has been proposed as a major contributor to relapse (Weiss, 2005). However the link between craving and relapse is still being discussed (Rohsenow and Monti, 1999; Tiffany, 1990 a). Difficulty to find a consensus could be partially explained by the lack of homogeneity in concept, definition and instruments used for craving assessment (Rosenberg, 2009; Skinner and Aubin, 2010), as well as in the manner to operationalize relapse. Moreover, craving expression is under the influence of a large range of both stable and fluctuant factors.

Paradigms have been developed in laboratory settings to explore craving (Sinha and O'Malley, 1999 b). The most widely used is the cue exposure paradigm, in which drug-dependent subjects were exposed to cues previously paired with substance use (e.g. drug paraphernalia or smell of alcohol) (Carter and Tiffany, 1999; Childress et al., 1993; Franques et al., 1999). Craving has also been evoked experimentally with manipulation of mood, stress, or negative affect (Childress et al., 1994; Cooney et al., 1997; Litt et al., 1990; Sinha et al., 1999 a; Sinha et al., 2000), and, to a lesser extent, after acute exposure to the substance (« priming ») (de Wit, 1996; Mahoney et al., 2007). If some studies have found an association between craving and cue-reactivity in laboratory, and relapse (al'Absi et al., 2005; Back et al., 2010; Fatseas et al., 2011; Sinha et al., 2006; Waters et al., 2004), others studies failed to reveal such a link (Abrams et al., 1988; Rohsenow et al., 1994; Shadel et al., 1998). Besides, a minority of subjects failed to respond, or reported little craving in some studies (Avants et al., 1995; Childress et al., 1986).

These discrepancies highlight the importance of individual variability. Among important factors to consider when examining craving, stable factors, like subject's characteristics and personality traits, are to be considered. For example, impulsivity or novelty seeking traits have been related to higher craving rates (Franken, 2002 b; Papachristou et al., 2012; Powell et al., 1992; Zilberman et al., 2003), while alexithymia has been related to lower levels of craving (Saladin et al., 2012 a). Differences have also been found considering gender, and women seem to experience greater craving than men in some studies (Elman et al., 2001; Robbins et al., 1999; Saladin et al., 2012 b; Yu et al., 2007).

Substance use characteristics (e.g. levels of use, duration of abstinence, or dependence severity) are also important factor to consider in craving assessment (Herd and Borland, 2009 a; Hughes, 1992). Comparisons between pre- and post-quit periods revealed contradictory results, with higher craving in pre-quit period in one study (Hughes, 1992), and lower in another study (McCarthy et al., 2006). In others studies, magnitude of craving response after cue exposure has been positively correlated with degree of dependence (Donny et al., 2008; McCusker and Brown, 1991), whereas another study reported greater increase of craving in smokers with lower scores in Fagerstrom test for nicotine dependence compared with smokers with higher scores (Watson et al., 2010).

Mobile technologies and portative devices have permitted the development of methods collecting real-time data in subjects' natural environments. Experience Sampling Methods (ESM) (Csikszentmihalyi and Larson, 1987) and Ecological Momentary Assessment (EMA) (Stone and Shiffman, 1994) present a growing interest, notably in clinical psychology research, behavioral neurosciences and addiction studies (Lukasiewicz et al., 2007; Shiffman et al., 2008 a). A recent publication has demonstrated feasibility and validity of such methods in individuals with many types of substance use (Serre et al., 2012). These methods are particularly well suited to explore craving, with the opportunity to examine a wide range of environmental determinants, and to capture rapid fluctuations. Repeated assessments in a day also inform researchers about prospective relationships. The inconsistencies found in the literature concerning craving and substance use could be due to limits encountered to assess craving in laboratory (restrained number of triggers, far from real-life contexts) or clinical settings (retrospective recalls, memory bias (Bradburn et al., 1987; Epstein and Preston, 2003; Hammersley, 1994)). EMA offers a new opportunity to examine those questions with high ecological validity.

The objective of this systematic review was 1) to assess the link between craving and substance use and 2) to identify relevant moderators of craving, among substance users by examining all published studies using EMA. We hypothesized that craving was associated with subsequent substance use, and that craving is under the influence of both inter- and intra-individual moderators.

2. METHODS

This review was a systematic review of the literature based on the Cochrane Collaboration method (Chalmers and Altman, 1995; Denis et al., 2004).

2.1. Criteria for considering studies

2.1.1. Types of studies

We considered all studies using Ecological Momentary Assessment (EMA) method to examine 1) the link between craving and substance use, or 2) moderators of craving. Reviews of the literature, meta-analysis, and studies exploring only feasibility, validity or methodological issues were excluded.

2.1.2. Types of participants

We considered all studies that included subjects reporting any substance use whether or not a substance use disorder assessment was available. Age, gender, and nationality were not considered as study selection criteria.

2.2. Search method for identification of studies

Relevant literature was selected from Medline up to July 31, 2012. The terms « experience sampling method » or « ESM » or « ecological momentary assessment » or « EMA » or « electronic diary » or « interactive voice response » or « IVR » were combined with the terms « craving » or « urge » (Step 1).

2.3. Method of the review

2.3.1. Selection of the studies

Among the list of publications obtained with the electronic search (Step 1), publications with clearly no link with our subject of interest, based on title and abstract examination, were removed (Step 2). All studies from Step 2 were retrieved as full articles, and assessed for inclusion by reading the full text (Step 3a). In parallel, additional hand search screened references of articles obtained to capture other relevant publications (Step 3b). First we checked that reviews of the literature, meta-analysis, and studies exploring only feasibility, validity or methodological issues were excluded. Then, we checked that all studies

(a) used an EMA method, (b) in alcohol or substance users, (c) to explore the link between craving and substance use, or to assess potential moderators of craving (i.e. triggers, determinants, or any variable influencing craving levels). « Craving » and « urge » terms were considered equally. Even if declared aims were not to specifically explore craving, the methods section, and data analysis were screened to identify any craving measures.

2.3.2. Critical review of studies

From included studies, we extracted the following variables: (1) author and year of publication; (2) Characteristics of the sample: size and socio-demographics; (3) Substance use characteristics: type of substance, diagnosis of a substance use disorder, level of use, quit attempt current or not, current treatment, length of current abstinence; (4) Methods of evaluation: EMA device, study duration, instruments to assess craving; (5) Moderators of craving; (6) Principal outcomes related to (6a) craving induction or regulation (6b) craving association with substance use.

We reported sample overlapping in order to avoid overestimation of redundant results. In tables and figures, overlapped samples showing a same way association count for one study in the number of studies (N).

3. RESULTS

3.1. Search results (Figure 1)

The MedLine search resulted in 54 publications (Step 1). Based on titles and abstracts, 49 articles were considered of interest and obtained as full text (Step 2). Based on full text, 22 articles met the inclusion criteria (Step 3a). The hand search found 35 additional articles (Step 3b), resulting in a total of 57 selected publications for this review. Twenty-two studies examined moderators of craving, 19 studies examined the link between craving and substance use, and 16 studies examined both of these questions. The studies were published between 1996 and 2012. Relevant studies were described separately and presented according to alphabetical order in **Table 1**.

3.2. Characteristics of samples and overlapping

Samples ranged between 13 (Gwaltney 2008) and 691 subjects (Scharf 2008). Some studies reported overlap in samples.

The NIDA Baltimore group, with David Epstein and Kenzie Preston, provided 4 studies, examining a sample of cocaine- and heroin- using outpatients treated with methadone (Epstein et al., 2010 a; Epstein et al., 2009; Preston and Epstein, 2011; Preston et al., 2009).

The Smoking Research Group of Pittsburg, with Saul Shiffman, provided 13 studies based on three large samples. The first sample was composed of smokers not planning to quit, recruited in 1988 when few regulations restricting smoking were implemented. This sample was analyzed on ad-libitum smoking (Shiffman and Paty, 2006 c; Shiffman et al., 2004). The second sample, called “QUIT sample” was composed of heavy smokers attempting to quit, recruited between 1992 and 1994 (Gwaltney et al., 2002; Gwaltney et al., 2005 a; Shiffman et al., 2007 a; Shiffman et al., 1997 a; Shiffman et al., 2002; Shiffman and Rathbun, 2011 a). Three additional papers analyzed this sample and focused only on subjects who had reported a lapse during the study period (Shiffman et al., 1997 c; Shiffman et al., 1996 b; Shiffman et al., 1996 a). The third sample included heavy smokers attempting to quit, and who were randomly assigned to nicotine or placebo transdermal patches (Shiffman et al., 2000 b; Shiffman and Ferguson, 2008 d). Three additional studies analyzed some parts of those samples (Chandra et al., 2011; Dunbar et al., 2010; Scharf et al., 2008).

Kathleen A. O’Connell authored 4 studies, with 3 based on the “RESIST sample”, which was composed of heavy smokers attempting to quit and assessed with tape recorders (O’Connell et al., 2004; O’Connell et al., 2002; O’Connell et al., 2007), and one other study examined a sample based on part of the “RESIST sample” and part of the “QUIT sample” from the Smoking Research Group of Pittsburg (O’Connell et al., 2011).

The current review presented other publications issued from overlapping samples: two publications resulting from a sample of students with regular cannabis use (Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b), two publications resulting from a sample of heavy smokers (Berkman et al., 2011a; Berkman et al., 2011b), two publications resulting from a sample of ad-libitum smokers not attempting to quit (Carter et al., 2008; Carter et al., 2010), and two publications resulting from a sample of heavy smokers treated with active or placebo nicotine patches (McCarthy et al., 2006; Piasecki et al., 2008).

3.3. Characteristics of subjects

Fifty-five studies included adult participants, and two studies assessed adolescents between 14 and 19 years-old (Gwaltney et al., 2008; Van Zundert et al., 2009 b). Among

adult samples, 5 studies examined student samples between of 18 and 22 years-old (Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b; Cleveland and Harris, 2010; Cronk and Piasecki, 2010; Muraven et al., 2005). Two studies evaluated only women (Johnson et al., 2009 a; Kos et al., 1997) and two others only men (Krahn et al., 2005; Litt et al., 1998). One study examined only women, and compared 25-35 years-old women with 55-65 years-old women (Kos et al., 1997). One study concerned subjects with ADHD (Gehricke et al., 2011), and 2 with trauma exposure or PTSD disorders (Beckham et al., 2008; Simpson et al., 2012).

3.4. Characteristics of substance use

3.4.1. Substances

The majority of studies involved the use of tobacco (36 studies) (Beckham et al., 2008; Berkman et al., 2011a; Berkman et al., 2011b; Carter et al., 2008; Carter et al., 2010; Chandra et al., 2011; Cronk and Piasecki, 2010; Delfino et al., 2001; Dunbar et al., 2010; Gehricke et al., 2011; Gwaltney et al., 2008; Gwaltney et al., 2002; Gwaltney et al., 2005 a; Kos et al., 1997; McCarthy et al., 2006; McCarthy et al., 2008 a; O'Connell et al., 2004; O'Connell et al., 2002; O'Connell et al., 2007; O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008; Scharf et al., 2008; Shapiro et al., 2002; Shiffman et al., 2007 a; Shiffman et al., 2000 b; Shiffman et al., 1997 a; Shiffman and Ferguson, 2008 d; Shiffman et al., 2002; Shiffman et al., 1997 c; Shiffman et al., 1996 b; Shiffman and Paty, 2006 c; Shiffman et al., 1996 a; Shiffman et al., 2004; Shiffman and Rathbun, 2011 a; Van Zundert et al., 2009 b; Warthen and Tiffany, 2009) and alcohol (8 studies) (Krahn et al., 2005; Litt et al., 1998; Litt et al., 2009; Lukasiewicz et al., 2005; Muraven et al., 2005; Ray et al., 2010; Simpson et al., 2012; Tidey et al., 2008). Three studies involved both alcohol and tobacco use (Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011; Piasecki et al., 2011). One study involved heroin use (Barta et al., 2009), and four studies assessed cocaine and heroin users treated with methadone, to examine cocaine use (Preston and Epstein, 2011; Preston et al., 2009), cocaine and heroin use (Epstein et al., 2009), and cocaine, heroin and tobacco use (Epstein et al., 2010 a). Two studies involved poly-substances samples: cocaine, cannabis, and opiates for one (Johnson et al., 2009 a), and unspecified for the other (Cleveland and Harris, 2010). One study involved ecstasy users (Hopper et al., 2006), and two cannabis users (Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b).

3.4.2. Diagnosis and level of use

In most studies, inclusion criteria were based on substance use characteristics (amount, frequency, or number of years of use). Based on these criteria, 46 studies involved heavy users, but 5 studies concerned less frequent or less problematic levels of use such as regular users of ecstasy (Hopper et al., 2006), light smokers (Cronk and Piasecki, 2010), social drinkers (Muraven et al., 2005), occasional users of both alcohol or tobacco (Piasecki et al., 2011), and another study compared chippers versus heavy smokers (Shiffman and Paty, 2006 c). Seven studies used DSM-IV diagnostic criteria: 4 for dependence only (Cooney et al., 2007; Johnson et al., 2009 a; Krahn et al., 2005; Lukasiewicz et al., 2005), and 3 for dependence or abuse (Holt et al., 2011; Litt et al., 2009; Simpson et al., 2012). One study used DSM-III-R criteria for alcohol dependence (Litt et al., 1998).

3.4.3. Quit attempts and treatments

Most studies concerned subjects attempting to quit, but assessment periods varied across samples. Four studies examined current substance users before quit attempt (Chandra et al., 2011; Dunbar et al., 2010; Piasecki et al., 2008; Shiffman and Rathbun, 2011 a), 15 begun after quit date (Barta et al., 2009; Berkman et al., 2011a; Berkman et al., 2011b; Cleveland and Harris, 2010; Gwaltney et al., 2002; Gwaltney et al., 2005 a; Johnson et al., 2009 a; Krahn et al., 2005; O'Connell et al., 2004; O'Connell et al., 2002; O'Connell et al., 2007; O'Connell et al., 2011; Scharf et al., 2008; Shiffman et al., 1996 b; Shiffman et al., 1996 a), and 16 studies assessed patients both before and during the quit attempt (Epstein et al., 2010 a; Epstein et al., 2009; Gwaltney et al., 2008; Holt et al., 2011; Litt et al., 2009; McCarthy et al., 2006; Preston and Epstein, 2011; Preston et al., 2009; Shiffman et al., 2007 a; Shiffman et al., 2000 b; Shiffman et al., 1997 a; Shiffman and Ferguson, 2008 d; Shiffman et al., 2002; Shiffman et al., 1997 c; Van Zundert et al., 2009 b). Two studies involved inpatients (Litt et al., 1998; Lukasiewicz et al., 2005) and two studies examined subjects after discharge (Cooney et al., 2007; Litt et al., 1998).

Regarding pharmacological treatments, subjects were treated with methadone in 5 studies (Barta et al., 2009; Epstein et al., 2010 a; Epstein et al., 2009; Preston and Epstein, 2011; Preston et al., 2009), with nicotine patches in 5 studies (Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011; Scharf et al., 2008; Shiffman et al., 2000 b; Shiffman and Ferguson, 2008 d), with bupropion in one study (McCarthy et al., 2008 a), and one study examined naltrexone effects in non-treatment-seeking alcohol users (Tidey et al., 2008). One study assessed students of a twelve-step recovery community program (Cleveland and Harris, 2010). Eighteen studies concerned currently using subjects who did not want to quit (Beckham et al., 2008; Buckner

et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b; Carter et al., 2008; Carter et al., 2010; Cronk and Piasecki, 2010; Delfino et al., 2001; Gehricke et al., 2011; Hopper et al., 2006; Kos et al., 1997; Muraven et al., 2005; Piasecki et al., 2011; Ray et al., 2010; Shapiro et al., 2002; Shiffman and Paty, 2006 c; Shiffman et al., 2004; Tidey et al., 2008; Warthen and Tiffany, 2009).

3.5. EMA procedures and study durations

The majority of studies used electronic devices (ED), but 4 used Interactive Voice Response (IVR) (Barta et al., 2009; Holt et al., 2011; Litt et al., 2009; Simpson et al., 2012), two used text messages with cell-phones (Berkman et al., 2011 a; Berkman et al., 2011 b), one used actigraph (Hopper et al., 2006), one used an internet-based survey (Van Zundert et al., 2009 b), and one combined watch (to indicate time of assessment) and book (to write the answers) (Litt et al., 1998). Study durations ranged from 1 or 2 days (Delfino et al., 2001; Gehricke et al., 2011; O'Connell et al., 2002) to 25 weeks (Epstein et al., 2010 a; Epstein et al., 2009; Preston and Epstein, 2011; Preston et al., 2009). Majority of studies ranged between 2 and 6 weeks.

3.6. Craving assessment

Craving and urges were examined with different types of assessments: single item questions, Likert-scales, or multiple questions. Three studies used questionnaires: Brief Substance Craving Scale (BSCS; (Somoza et al., 1999)) (Barta et al., 2009), Alcohol Urge Questionnaire (AUQ; (Bohn et al., 1995)) (Krahn et al., 2005) and Questionnaire of Smoking Urges (QSU; (Tiffany and Drobes, 1991)) (Warthen and Tiffany, 2009). Twenty-five studies asked about urges, 24 about craving, and 8 about urges and craving. In one publication, Shiffman et al. reported that “craving” and “urge” ratings were largely redundant (Shiffman et al., 1997 c), and thus restricted analyses to urges only in a following publication (Shiffman et al., 2002). In this review “craving” was chosen to present both “urge” and “craving” results.

3.7. Craving moderators

Thirty-eight studies reported on variables that could induce, regulate, or moderate craving. We extracted all results concerning moderators of craving, and reported only

significant associations. Moderators were grouped in inter- and intra-individual variables and are summed up in **Table 2** and **Table 3** respectively.

3.7.1. Inter-individual variable

Individual's characteristics

Tobacco craving was found higher in older females (55-65 years-old) than in younger females (25-35 years-old) (Kos et al., 1997). In one publication, black smokers reported higher overall tobacco craving than whites, and had significantly higher craving both after smoking and at random assessments (Carter et al., 2010). Gender also influenced the association between smoking craving and other variables. Tobacco craving was associated with fatigue in men only, with sadness more strongly in men than in women, and with happiness in women only (Delfino et al., 2001).

Increased alcohol craving was associated with male gender in one study (Lukasiewicz et al., 2005), with female in another study (Simpson et al., 2012) and was higher among older participants in one study (Lukasiewicz et al., 2005), but associated with younger age (between 18 and 21 years-old) in another study (Piasecki et al., 2011). One study examined polymorphism dopamine D4 receptor gene, and found that carriers of the DRD4-L allele reported significantly greater craving following alcohol consumption than individuals who were homozygous (Ray et al., 2010).

Substance use characteristics

Tobacco craving during initial lapse was inversely related to baseline smoking rate, but positively associated with scores in severity smoking scales (Shiffman et al., 1997 c), and not influenced by level of use in a study comparing heavy smokers (HSs) and chipper smokers (CHs) (Shiffman and Paty, 2006 c). However, in non smoking occasions, HSs ratings of craving were in the neutral range whereas CHs indicated very low craving or even an aversion for smoking (Shiffman and Paty, 2006 c). Night smokers reported significantly higher levels of morning craving than non-night smokers (Scharf et al., 2008). Craving for both alcohol and tobacco was predicted by AUDIT score (Piasecki et al., 2011).

Alcohol craving was found associated with a higher number of previous detoxification episodes (Lukasiewicz et al., 2005), and was reduced by naltrexone in those with younger age of alcoholism onset (Tidey et al., 2008).

Previous substance use

Tobacco craving was decreased after smoking in 3 studies during ad-lib or pre-quit periods (Beckham et al., 2008; Carter et al., 2008; Chandra et al., 2011), and in one study after target quit date (Berkman et al., 2011a). In an other study, craving levels were higher on non-smoking events than immediately after smoking (Gehricke et al., 2011). In two studies, however, craving was found increased by use, a few minutes after smoking (Epstein et al., 2010 a), and after the first drink (Piasecki et al., 2011).

3.7.2. Intra-individual variables

Stress and Affects

Tobacco craving was associated with negative affects (NA) (Berkman et al., 2011a; Dunbar et al., 2010; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2004), with stress, both in pre and post-quit phase (McCarthy et al., 2006), with anger and sadness (Delfino et al., 2001) and with fluctuations in rebellious states (O'Connell et al., 2004). Tobacco craving was also associated with positive affects (PA) (Dunbar et al., 2010), with happiness (in women only) (Delfino et al., 2001), and was predicted by fluctuations in playful states (O'Connell et al., 2004).

Alcohol craving was found associated with NA and anger (Krahn et al., 2005), with sadness (Lukasiewicz et al., 2007), and with same day reports of startle and irritability (Simpson et al., 2012).

Cannabis craving was associated with anxiety both cross-sectionally and prospectively (Buckner et al., 2012 a). Craving for cocaine, heroin and tobacco was found positively associated with stress in the same assessment-period (Preston and Epstein, 2011), even if no specific increase of stress was observed before reports of cocaine use or craving. Linear increases of reports of “felt worried” and “felt criticized by others” were observed during the 5 hours preceding cocaine craving, and linear increases of reports of “felt bored”, “felt angry”, “felt worried”, “felt sad”, and “felt criticized by others” were observed during the 5 hours preceding heroin craving (Epstein et al., 2009). NA and negative social experiences were associated with same-day craving in a poly-substance sample (Cleveland and Harris, 2010).

Coping strategies

A greater reduction in craving was reported with more coping strategies (O'Connell et al., 2007), and level of avoidance coping style moderated the within-day association between

NA or negative experiences and craving in a poly-substance sample (Cleveland and Harris, 2010).

Self-efficacy

Tobacco craving was associated with lower self-efficacy (SE) (Gwaltney et al., 2002), both in abstinent and lapsed phases (Gwaltney et al., 2005 a), but anticipated SE did not predict next-day heroin craving (Barta et al., 2009).

Cues

Tobacco craving was found positively associated with others smoking (O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008), in abstinent and lapsed intervals (Gwaltney et al., 2005 a), and in pre- and post-quit phases (McCarthy et al., 2006). An increase of tobacco craving was observed after presentation of smoking related cues in the electronic diary, compared with presentation of neutral cues. Craving rating was higher with imagery cues than with photographs (Warthen and Tiffany, 2009). A linear increase of reports of “saw drug” was observed during the 5 hours preceding cocaine craving (Epstein et al., 2009).

Social context

Tobacco craving was higher when participants were with other people (Dunbar et al., 2010), and more likely in the presence of others (Piasecki et al., 2011; Piasecki et al., 2008), and when around people other than family, friends, and coworkers as compared with being alone (Delfino et al., 2001). Alcohol craving was also predicted by presence of others (Piasecki et al., 2011).

Availability of the substance and restrictions

Craving level was positively and significantly associated with current cigarette availability (O'Connell et al., 2011), and was more frequent in alcohol-unrestricted or uncontrolled environments (Litt et al., 1998). On the contrary, craving was found higher when smoking was forbidden or discouraged in another study (Dunbar et al., 2010).

Locations and activities

Cigarette craving was more likely to be reported in a vehicle, public place, bar/restaurant compared with in the work/school locations (Piasecki et al., 2008). Another study found that cigarette and alcohol craving were positively associated with being outside, in bar/restaurant, in a vehicle (for alcohol only), and inversely related to be at home (Piasecki

et al., 2011). Craving was also found increased when subjects were engaged in activity (versus being inactive)(Dunbar et al., 2010).

Other substance use, drink and food intake

In subjects dependent on alcohol and tobacco, alcohol craving was found higher after smoking, although smoking cessation did not raise the level of alcohol craving (Cooney et al., 2007). This result was similar to that of a sample of non-dependent subjects who reported that craving for cigarette and for drinks were associated with both alcohol and tobacco use (Piasecki et al., 2011). In other studies, smoking craving was associated with alcohol use (Delfino et al., 2001; Piasecki et al., 2008), was higher during periods of cocaine use (Epstein et al., 2010 a), and when eating or drinking (Dunbar et al., 2010). But, in this last study, craving was unchanged when analysis were limited to participants who reported smoking while drinking alcohol during the study, and craving was unrelated to drinking alcohol or caffeine (Dunbar et al., 2010). Smoking craving revealed a peak after lunch (Kos et al., 1997), but the association between caloric intake and simultaneous smoking craving was found during abstinence, but not during ad-lib smoking phase. In another study, craving for smoking was found associated with hunger in pre-quit phase (McCarthy et al., 2006). Prior use of caffeine was found associated with smoking craving (Delfino et al., 2001) and subjects who associated smoking with coffee drinking were more likely to report higher craving when smoking (Shiffman et al., 2007 a).

Treatment

Tobacco craving showed a greater decrease with 21 mg/24hr nicotine transdermal patches compared to 15 mg/16hr patches (Shiffman et al., 2000 b; Shiffman and Ferguson, 2008 d), and compared to placebo (Shiffman and Ferguson, 2008 d). On the contrary, patch condition was not associated with craving level in another study (McCarthy et al., 2006). In another study, bupropion associated with counseling sessions, was not related to smoking craving just before or just after the quit date, but was found associated with a faster decline of post-quit craving levels (McCarthy et al., 2008 a). Use of nicotine gum was inversely related to craving levels (O'Connell et al., 2007).

Alcohol craving was reduced with antidepressant and anticraving prescriptions among inpatients (Lukasiewicz et al., 2005), with naltrexone in heavy drinkers not attempting to quit (Tidey et al., 2008), and with individualized cognitive-behavioral treatment (IATP) compared to classical cognitive-behavioral treatment (CBT) (Litt et al., 2009).

Heroin craving was found reduced with methadone dosage (Barta et al., 2009).

Withdrawal symptoms

Higher levels of withdrawal symptoms were associated with an increase of craving for heroin (Barta et al., 2009), and tobacco (McCarthy et al., 2006).

Other psychiatric symptoms

Alcohol craving was associated with greater same-day PTSD severity among alcohol dependent subjects with PTSD (Simpson et al., 2012).

3.8. Craving and use

Thirty-five studies reported on the relationship between craving and substance use. **Table 4** presented results according to type of analysis realized to examine the association: 1) cross sectionally: craving and use were assessed at the same time 2) prospectively: craving with subsequent use, and 3) craving with follow-up assessments of use. Then, results were separated according to assessment's period: period of ad-libitum use and pre-quit assessments versus post-quit assessments.

3.8.1. Cross-sectionally

During pre-quit phase or periods of ad-libitum use, tobacco craving was found associated with smoking (Chandra et al., 2011; Dunbar et al., 2010; McCarthy et al., 2006; Piasecki et al., 2011; Piasecki et al., 2008; Shapiro et al., 2002; Shiffman and Paty, 2006 c; Shiffman et al., 2004; Shiffman and Rathbun, 2011 a), even in light smokers (Cronk and Piasecki, 2010). Craving, in period of ad-libitum use, was also found associated with alcohol use (Ray et al., 2010), cannabis use (Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b), ecstasy use (Hopper et al., 2006).

After quitting, a cross-sectional association between craving and use was reported in tobacco studies (Gwaltney et al., 2008; O'Connell et al., 2004; O'Connell et al., 2011; Shiffman et al., 2002), cocaine studies (Preston et al., 2009), heroin studies (Barta et al., 2009), and craving for any substance predicted substance use in a poly-substance sample (Johnson et al., 2009 a). However, two tobacco studies reported that smoking (or remaining abstinent) was not associated with craving (McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2002).

Different moderators influenced the cross-sectional association between craving and substance use. Craving for smoking in pre-quit phase was found associated with smoking

particularly in women (Shiffman and Rathbun, 2011 a), and the association between high craving ratings and smoking was more important in chipper smokers (versus heavy smokers) among a sample of ad-libitum smokers (Shiffman and Paty, 2006 c). Inversely, after quitting, more nicotine dependent subjects (i.e. with higher scores in Nicotine Dependence Syndrome Scale and Fagerstrom Tolerance Questionnaire) were more likely to report lapse under more intense craving, even after controlling craving level during the preceding 24hr (Shiffman et al., 1997 c). The post-quit association between craving and heroin use was strengthened by low level of self-efficacy (Barta et al., 2009). In the same way, the association between cannabis craving and cannabis use in ad-libitum users was strengthened by higher level of social anxiety (Buckner et al., 2012 b).

3.8.2. Prospectively

During pre-quit phase or periods of ad-libitum use, craving was associated with subsequent smoking (Beckham et al., 2008; Carter et al., 2008; Chandra et al., 2011), cannabis use (Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b) and ecstasy use (Hopper et al., 2006).

After quitting, tobacco craving was found associated with subsequent smoking (Berkman et al., 2011 a; Berkman et al., 2011 b; Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011; Shiffman et al., 1996 a), and tobacco craving at waking predicted lapse risk the following day (Shiffman et al., 1997 a). Craving for heroin was also associated with later use of heroin (Johnson et al., 2009 a), and cocaine craving with later use of cocaine (Johnson et al., 2009 a; Preston et al., 2009). On the contrary, two studies among alcohol and tobacco users reported that craving for drinking was not a predictor of drinking lapse (Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011). Two studies in smokers attempting to quit reported that craving levels were not related to lapse risk during the study (Shiffman et al., 2007 a), and that peak craving during the lapse was not predictive of a second lapse (Shiffman et al., 1996 b). Another study reported an inverse relationship between tobacco craving on one day and smoking the next day (Berkman et al., 2011 a).

Different variables influenced the prospective relationship between craving and substance use. First, this relation was time-specific. Tobacco craving (in association with negative affects) predicted smoking 2 hours later, but not 4 hours later (Berkman et al., 2011 a). Secondly, in another study, participants with higher peak craving during the lapse progressed more rapidly to a second lapse, but this link disappeared after adjustment on background craving intensity, suggesting the influence of individual differences in craving level. (Shiffman et al., 1996 b).

3.8.3. Outcomes

Some studies examined the link between craving assessed in daily life and relapse at follow-up. Quit day increases in smoking craving were found inversely related to likelihood of abstinence between weeks 3 and 4 post-quit (McCarthy et al., 2008 a) and three months after (McCarthy et al., 2006). Similar results were found among adolescents daily smokers: higher levels of craving during pre-quit week and on the target quit day decreased the odds of being abstinent during the third week post-quit (Van Zundert et al., 2009 b). Another study reported that craving intensity at random, but not during the lapse, predicted rapid progression from the first smoking lapse to relapse, when analysis were restricted to lapsers (Shiffman et al., 1996 b). On the contrary, in another study, patterns of alcohol craving during the study were not linked with rate of non-abstinence over the 6-months follow-up period in a sample of alcohol dependent patients (Krahn et al., 2005).

4. DISCUSSION

The objective of this systematic review was 1) to assess the link between craving and substance use and 2) to identify relevant moderators of craving, among substance users, by examining all published studies using EMA. Our hypothesis was that craving is associated with subsequent substance use, and that craving is under the influence of both inter- and intra-individual moderators. We chose to focus on EMA because this recently introduced research method (Stone and Shiffman, 1994) is most suitable to study versatile symptoms in their natural environments and was elaborated to determine the direction of associations. The main results are summarized in **Figure 2**. Fifty-seven studies were found, involving mostly tobacco smokers (40/57, i.e. 70%), and to a lesser extent alcohol (11/57, i.e. 19%) or illegal substance users (10/57, i.e. 17%). Most studies concerned heavy users selected on quantities used, and 8 studies used DSM-III or DSM-IV substance use disorder diagnostic criteria. In a third of all studies (18/57) subjects were not attempting to quit. Craving levels were found positively associated with negative and positive affects, stress, substance related-cues or putative triggers of use, the presence of others using or the presence of other people around, other substance or alcohol use, availability of substances, specific locations, food and caffeine intake, and was found inversely related to treatment, coping and self-efficacy. Craving was also found associated with previous substance use, but the direction of this association could vary across studies. Regarding craving effect on substance use, a majority of studies (32/35 i.e. 91%) concurred with our hypothesis and reported an association between craving and

substance use, both current and prospectively, as well as with substance use at follow-up. However, a minority of studies reported no association, or an inverse relationship.

This systematic review has limitations that need to be taken into account. First, a majority of studies involved tobacco and alcohol only. In our analysis, results were pooled across substances, as we considered that the relationship between craving and substance use is not specific to individual substance pharmacologic characteristics, but to common characteristics found across addictive substances. We found that results were concordant across substances. Nonetheless, moderators of craving could be affected by substance type, and legal and illegal substances could present different kinds of moderators. However, this review did not report discrepancies between types of substance, even if heterogeneity in moderators assessed in each study made comparisons difficult. Nonetheless, EMA studies comparing results across a large range of substance will be needed to confirm these results. Secondly, results concerning “urge” and “craving” assessments were pooled together. A previous EMA study reported that “craving” and “urge” ratings were largely redundant (Shiffman et al., 1997 c), and we postulated that across studies these two terms assess the same phenomenon of “desire to use”. Moreover, an equivalent number of studies selected in this review used each of those terms. Thirdly, subjects’ substance use characteristics were heterogeneous among studies. One might expect that dependent or heavy users are more prone to present addiction-related symptoms in daily life. However, previous studies have reported that craving could exhibit greater increases in smokers with lower scores in Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, compared with smokers with higher scores (Watson et al., 2010), and justify to investigate this phenomenon even in less problematic users. Studies among non-dependent or occasional users were pointed out in tables of results, and we found concordant results in comparison with those among heavy users and dependent participants.

Discrepancies concerning the relationship between craving and substance use have been previously reported (Tiffany and Wray, 2012). In the current review, 35 EMA studies examined this link, and a majority (91%) reported a positive relationship, both current and prospectively, and support the hypothesis of a link between craving and subsequent substance use, during periods of ad-libitum consumption and during quit attempts. Only one study reported an inverse relationship between craving on one day and smoking on the subsequent day (Berkman et al., 2011 a). However, this inverse relationship was specific to next-day use, and the same study reported that craving, on the contrary, was positively associated with

subsequent smoking 2h later that same day. Some studies did not find an association between craving and substance use. In one study, smoking and craving reports were gathered together, and authors reported that it was difficult to know which one occurred first (McCarthy et al., 2006). Interestingly, in this same study, craving was associated with smoking in pre-quit phase, and subjects reporting larger increased craving on their quit day were more likely to fail on their quit attempt. In another study, craving was not associated with concurrent smoking when analyses were restricted to first day of cessation (O'Connell et al., 2002), but craving level became a predictor of lapse during temptation when examining this association during the first two weeks post-quit (O'Connell et al., 2004). Other studies failed to report a prospective association between craving and substance use. Three studies reported that craving for alcohol was not predictive of drinking after quitting (Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011) or not linked with rate of abstinence at follow-up (Krahn et al., 2005). However, in all of these studies, frequency and intensity of alcohol craving was low, and floor effects are possible. These observations were consistent with a previous review reporting that alcohol dependent subjects exhibited lower levels of craving in cue-reactivity studies than cigarette smokers (Tiffany et al., 2000 b). Two studies from the same sample of smokers also failed to report a prospective association between craving and smoking after quitting (Shiffman et al., 2007 a; Shiffman et al., 1996 b), but, in this sample, craving intensity reported by lapsers in non smoking assessments was predictive of a rapid progression to a second lapse (Shiffman et al., 1996 b).

Hence, studies that failed to report an association between craving and substance use, had either suffered of statistical limits (floor effect, length of assessment period) or had reported elsewhere an association, but only under particular conditions. Analyses of discrepancies notably highlight the importance of 1) assessment period, (e.g. craving could be under the influence of specific moderators in post-quit periods, not present in pre-quit periods, like coping skills or treatment) and 2) time-gap between assessment of each variable, (e.g. craving could have an influence on substance use in the next minutes or hours, but this effect could disappear with time).

Another goal of this review was to examine craving's moderators. Regarding the influence of inter-individual variables, results are sparse, and contradictory. Two studies found a higher increase of craving in older participants (Kos et al., 1997; Lukasiewicz et al., 2005), whereas a third reported higher increase in younger participants (Piasecki et al., 2011). However, differences in level of use and gender characteristics across the 3 studies could explain such discrepancies. Two studies reported discordant results of gender effect on

craving level, but low proportion of women in one study (2/14 patients) could have biased results (Lukasiewicz et al., 2005). Non-EMA studies reported generally higher craving levels among women (Back et al., 2011; Elman et al., 2001; Robbins et al., 1999; Saladin et al., 2012 b; Yu et al., 2007). Regarding the influence of substance use characteristics, a surprising result was the inverse relationship between craving intensity during lapse and baseline smoking rate reported in one study (Shiffman et al., 1997 c). Nonetheless, in the same study, craving intensity during the lapse was predicted by higher scores in nicotine dependence scales, suggesting a positive relationship between craving and level of dependence. Regarding the influence of substance use on subsequent craving, 5 studies reported that tobacco use decreased craving levels, illustrating that craving could be alleviated by substance use. On the contrary, in two studies, craving increased in the few minutes after use. Substance-induced craving has been previously reported in non EMA studies among cocaine abusers (Mahoney et al., 2007) and social drinkers (Kirk and de Wit, 2000). This increase of desire to use after ingestion of a small quantity of the substance, called the “priming effect”, was thought to play a role in the transition from lapse to relapse, and was often used in reinstatement procedures in experimental studies with animals (de Wit, 1996).

Regarding the influence of intra-individual variables, this review confirms previous results of non-EMA studies. Notably, EMA data confirmed the influence of negative affects and stress, previously observed both in laboratory (Cooney et al., 1997; Sinha et al., 1999 a) and clinical settings (Grusser et al., 2007), the influence of coping (Grusser et al., 2007) and self-efficacy (Niaura et al., 2002). Some studies reported an association between substance-related cues and craving, but this was not found for all substances (Epstein et al., 2009) and cues were restrained to “see the drug” or “be in presence of others using”. Some contradictory results were also reported regarding the environment’s effect on craving. Craving was higher in places where smoking was forbidden in a study (Dunbar et al., 2010) but, on the contrary, was increased by alcohol-unrestricted environments for an other study (Litt et al., 1998). Disagreement in results could be explained by periods of assessments. One study concerned smokers before quit date, whereas the second assessed drinkers after quit date. Thus, unrestrictive settings could elicit more substance-associated cues and could be particularly at risk of eliciting craving for ex-users, whereas ad-libitum users could find it more difficult to stay in restrictive environments, where use is forbidden, and craving can not be relieved by use of the substance.

To conclude, this review of EMA studies provides a strong support of a link between craving and substance use. EMA data are concordant and showed a positive relationship, both

currently and prospectively, in pre- and post-quit periods, among users with different levels of use, and for both legal and illegal substances. This review especially brings up the importance to consider assessment periods, and time-gaps between assessment of each variable. EMA data also confirm the influence of intra- and inter-individual variables in daily life craving reports. A large majority of studies concerned tobacco and alcohol. The over-representation of these substances could be explained by the high prevalence of their use in the general population, but also by skepticism to use EMA (and expansive devices) in illegal substance users. However, in comparing feasibility and validity of EMA between tobacco, alcohol, cannabis or opiates dependent patients, we have shown good compliance whatever the substance, legal or illegal (Serre et al., 2012). Further EMA studies are needed to validate and generalize the current results. There is a need for studying a large variety of substances using the same methodology to better control for methods-related confounding factors. Moreover, improvement in addiction treatment requires a better understanding of emergence and moderation of craving (Fatseas and Auriacombe, 2009). Especially, cue reactivity has been extensively explored and confirmed in laboratory (Carter and Tiffany, 1999), but only few studies have examined this question in daily life. EMA studies will offer the opportunity to assess influence of various cues and contexts in the emergence of craving.

Figure 1. Flow chart of research strategy and studies selection

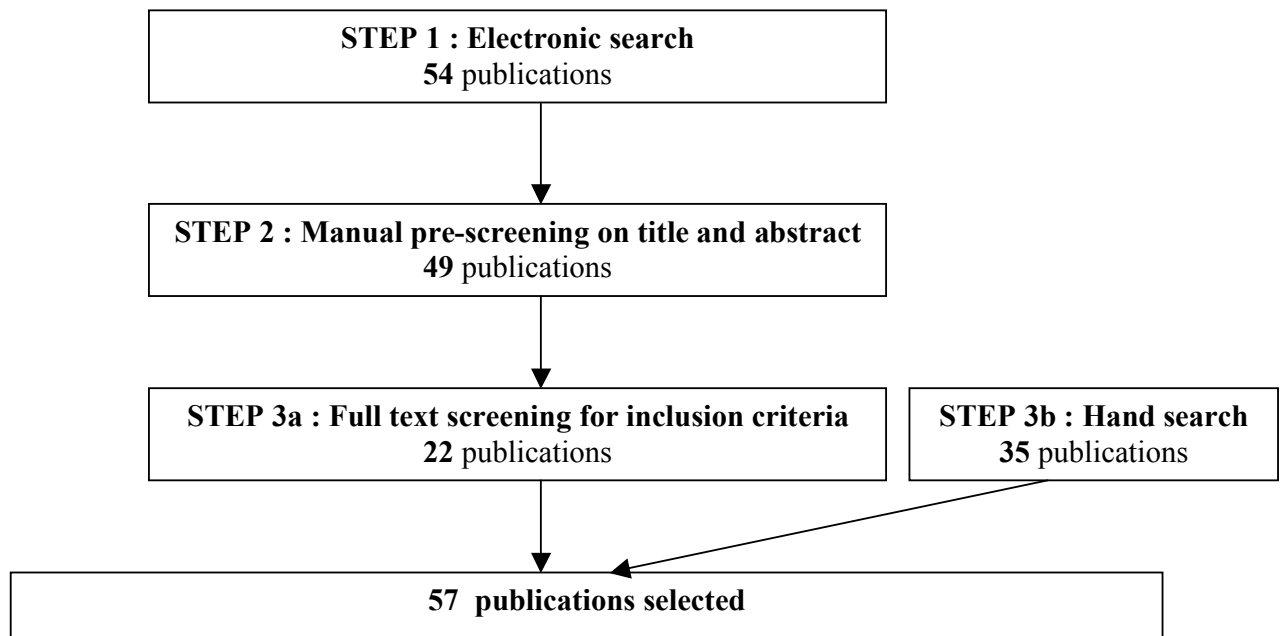


Table 1. Summary table of EMA studies assessing

1) Craving's moderators

2) Relationships between craving and substance use

Study	Subjects	Substance, Diagnosis, Treatment	Procedure, Study duration	Craving assessment	Moderators of craving	Results
(Barta et al., 2009)	N=21	<i>Substance:</i> Heroin <i>Use level:</i> Daily users <i>Treatment:</i> Methadone	IVR 5 weeks Beginning of treatment	BSCS 3-item	Withdrawal, Treatment	Higher level in withdrawal symptoms after methadone plateau was associated with increased craving. Methadone dosage (70mg) was associated with reduction in craving. Heroin use was more than 6 times more likely in days marked by low SE * high craving.
(Beckham et al., 2008)	N=45 Trauma-exposed (22 with PTSD)	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> ≥ 10 cig./day Ad-lib smokers Not attempting to quit	ED 1 week	Urge 1-5	Use	All smokers reported a significant reduction in craving after smoking. Higher score of craving was a significant antecedent of craving.
(Berkman et al., 2011 a)	N=27	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy Users ≥ 10 cig./day, 7 days/week, > one year Quit attempt	Cell-phone SMS 3 weeks Post-quit	Craving	Use, Mood	For each cigarette smoked since the last assessment, craving was reduced by 0.14 point. Increases in negative mood were concurrently associated with increase in craving. Cravings at T0 were positively related to smoking at T1, but not with smoking at T2. Average cravings each day related to less average smoking next-day (even after controlling smoking concurrent day).
(Berkman et al., 2011 b)	N=27	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy Users ≥ 10 cig./day, 7 days/week, > one year Quit attempt	Cell-phone SMS 3 weeks Post-quit	Craving		Positive within-day relationship between craving at one time point and smoking at the next.
(Buckner et al., 2012 a)	N=49 Students 18-22 y.o.	<i>Substance:</i> Cannabis <i>Use level:</i> Current users > 3 months <i>Diagnosis:</i> DSM-IV 27% abuse, 37% dependence Not attempting to quit	ED 2 weeks	Craving 0-10	Anxiety, Use	Anxiety positively related to craving at the momentary level and prospectively. Craving ratings were higher on marijuana use days than non-use days. Craving was higher among those who subsequently used marijuana than those who did not.

(Buckner et al., 2012 b)	N=49 Students 18-22 y.o.	<i>Substance:</i> Cannabis <i>Use level:</i> Current users > 3 months <i>Diagnosis:</i> DSM-IV 27% abuse, 37% dependence Not attempting to quit	ED 2 weeks	Craving 0-10		Individuals with higher craving were the most likely to use cannabis. Craving increased the likelihood of cannabis use both at the daily, momentary, and antecedents levels.
(Carter et al., 2008)	N=72	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Ad-lib smokers Not attempting to quit	ED 12.5 days (average)	« craving », « really need », « want » 1-5	Use	Smokers reported lower craving immediately after smoking, compared with random assessments. Smokers reported higher craving just before smoking, compared with random assessments.
(Carter et al., 2010)	N=68	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Ad-lib smokers Not attempting to quit	ED 10.4 days (average)	« craving », « really need », « want » 1-5	Race	Black smokers reported higher overall craving than whites, and had significantly higher craving (compared with whites) both after smoking and at random, but no significant difference before smoking.
(Chandra et al., 2011)	N=351	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 15 cig. per day, ≥5 years Ad-lib smoking Motivation to quit <i>Treatment:</i> Not yet	ED 16 days Pre-quit	Craving 0-10	Use	Higher level of smoking in a 2h time block was associated with a lower level of craving 2h later. Higher level of craving in a 2h time block was associated with same-time period smoking, and with a higher level of smoking 2h later.
(Cleveland and Harris, 2010)	N=55 Students	<i>Substance:</i> Poly-substance <i>Treatment:</i> Twelve-step collegiate community recovery	ED 1 month Post-quit	Craving 7 items	NA, Coping	NA and negative social experiences predicted same-day levels of cravings. Avoidance coping strategy positively moderated within-day association between negative triggers and craving.
(Cooney et al., 2007)	N=118	<i>Substance:</i> Alcohol & Tobacco <i>Diagnosis:</i> Dependent alcohol & tobacco (DSM-IV) Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT for alcohol & nicotine patches for tobacco	ED 14 days Post-treatment	Urge 0-10	Other substances use	Urge to drink was higher after smoking than it was before. Smoking cessation not raise the level of alcohol craving. The first drink after treatment was predicted by prior recording of urge to smoke but not urge to drink. Smoking relapse episodes were predicted by high urge to smoke.
(Cronk and Piasecki, 2010)	N=50 Students 18-21 y.o.	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Light smokers ≥ 1 cig. per week Not attempting to quit	ED 14 days	Urge 3 items 0-4		Craving emerged as the strongest predictor of smoking behavior.

(Delfino et al., 2001)	N=60	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Regular smokers ≥ 15 cig. per day Not attempting to quit	ED 2 days	Urge 0-5	Other substance use, Mood, Gender, Social context, Coffee	Urge was associated with anger, anxiety, and alertness, with fatigue in men only, with sadness more strongly in men than women, and with happiness in women only. Urge was more likely when around people other than family, friends, and coworkers as compared with being alone. Smoking urge was associated with prior use of alcohol or caffeine.
(Dunbar et al., 2010)	N=394	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 15 cig. per day, ≥5 years Ad-lib smoking Motivation to quit <i>Treatment:</i> Not yet	ED 16 days pre-quit	Craving 0-10	Mood, Social context, Location, Restriction, Food drink intake, Activities	NA had a curvilinear relationship with craving, and was associated with greater increases in craving when arousal was high. Craving had a positive linear relationship with positive affect. Craving was higher when eating or drinking, but craving did not change when analysis were limited to participants who reported smoking while drinking alcohol during the study. Drinking alcohol or caffeine was unrelated to craving. Craving was higher when participants were with other people versus when alone, and when people were with others in a group versus only with others in view. But craving was similar whether or not others were smoking nearby. Craving was higher when smoking was forbidden or discouraged, during activity, or early in the day. Few smoking episodes were associated with craving ratings of 0. Craving for most cigarettes fell within the higher craving range of 6-10.
(Epstein et al., 2009)	N=102	<i>Substance:</i> Cocaine& Heroin <i>Use level:</i> Users Quit attempt <i>Treatment:</i> methadone	ED 25 weeks pre-post quit	Craving	Mood, Putative triggers	During the 5 hours preceding cocaine craving, the putative triggers “saw drug”, “felt worried”, and “felt criticized by others” showed linear increases. During the 5 hours preceding heroin craving, the putative triggers “handled \$10 in cash”, “felt bored”, “felt angry”, “felt worried”, “felt sad”, and “felt criticized by others” showed linear increases.
(Epstein et al., 2010 a)	N=106	<i>Substance:</i> Cocaine& Heroin &Tobacco <i>Use level:</i> users Ad-lib smokers Quit attempt (for cocaine and heroin) <i>Treatment:</i> methadone	ED 25 weeks pre-post quit	Craving	Use, Other substance use	Highest ratings of “right now” tobacco craving on the random-prompt occasions when participants reported smoking a few second earlier. Tobacco craving was higher during periods of cocaine use.
(Gehricke et al., 2011)	N=15 with ADHD	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years Not attempting to quit	ED 2 + 2 days	Urge 0-6	Use	No smoking assessments showed a significant increased in smoking urge compared to smoking events, even under ADHD medication.

(Gwaltney et al., 2002)	N=214	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT	ED 4 weeks post-quit	Craving 0-10	Self-efficacy	Smoker's situational efficacy judgments were related to later craving in each situation. Situations associated with lower self-efficacy were associated with higher craving.
(Gwaltney et al., 2005 a)	N=214	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT	ED 4 weeks post-quit	Urge Craving 0-10	Self-efficacy, Social context	Urge to smoke was associated with lower situational SE in both abstinent and lapsed phases. Urge to smoke was positively associated with others smoking both in abstinent interval and in lapsed interval.
(Gwaltney et al., 2008)	N=13 Adolescents 14-18 y.o.	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 25 days per month Quit attempt <i>Treatment:</i> none	ED 3 weeks: 1/2 pre/post-quit	Craving 0-10		First lapses were marked by an increased craving (in comparison with craving ratings at first post-quit assessment).
(Holt et al., 2011)	N=48	<i>Substance:</i> Alcohol& Tobacco <i>Diagnosis:</i> Alcohol abuse or dependence (DSM IV) <i>Level of tobacco use:</i> ≥ 15 cig. per day Quit attempt, Only lapsers <i>Treatment:</i> CBT, nicotine patches	IVR 4 weeks post-quit for alcohol, 2/2 pre/post-quit for tobacco	Urge 0-5		Urge to smoke was a predictor of first cigarette in succeeding hours. Urge to drink was not a predictor of drinking lapse in succeeding hours.
(Hopper et al., 2006)	N=22	<i>Substance:</i> Ecstasy <i>Use level:</i> Regular users ≥ 1 per month, ≥3 months Not attempting to quit	Actigraph 6 weeks	Craving 0-9	Use	Craving levels remained higher during the 6 h after taking ecstasy. There were clear linear and quadratic trends in craving levels over the 24h preceding ecstasy use. Craving levels reported during ecstasy use days were consistently higher than those reported during non-use day.
(Johnson et al., 2008)	N=61 Women only In intimate relationships	<i>Substance:</i> Poly-substances <i>Diagnosis:</i> Current drug dependence (DSM IV) Quit attempt <i>Treatment:</i> yes	ED 1 week	Craving 1-8		Craving for heroin was associated with later use of heroin but not cocaine and cannabis, Cocaine craving was associated with subsequent use of cocaine but not heroin and cannabis. Craving predicted substance use both cross-sectionally and prospectively.

(Kos et al., 1997)	N=59 Women only 25-35 y.o. and 55-65 y.o.	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> smokers ≥ 20 cig. per day Not attempting to quit 2 days of abstinence <i>Treatment:</i> no	ED 8 days	“like to” “thinking about” “have liked to”	Age, Food intake	Level of craving was higher during abstinence period compared with ad-lib smoking phase. Craving revealed a peak after lunch. Association between caloric intake and simultaneous craving during abstinence, but not during ad-lib smoking phase. Older females reported higher levels of craving than younger females.
(Krahn et al., 2005)	N=48 Men only	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Diagnosis:</i> Dependent (DSM-IV) Quit attempt <i>Treatment:</i> yes	ED 2 weeks (Abstinence < 1 month)	AUQ	Mood	Urge patterns were linked with anger and NA patterns.
(Litt et al., 1998)	N=27 Men only	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Diagnosis:</i> Dependent (DSM-IIIIR) Quit attempt <i>Treatment:</i> Inpatient	Watch + book 3 weeks post-treatment	Urge 0-10	Restrictions	Urge recording was affected by degree of restriction in the environment: 60% of all non-zero urge recordings occurred in unrestricted or uncontrolled environments.
(Litt et al., 2009)	N=110	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Diagnosis:</i> Abuse or dependence (DSM-IV) Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT / IATP	IVR 2 + 2 weeks pre-post treatment	Urge 0-4	Treatment	IATP patients reported significantly fewer episodes in which they felt urge to drink at post-treatment than did the CBT patients.
(Lukasiewicz et al., 2005)	N=14	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Diagnosis:</i> Dependent (DSM-IV) Quit attempt <i>Treatment:</i> inpatient	ED 3 weeks	Craving 10-point likert scale	Gender, Age, Mood, Treatment, History	Age (older), male gender, sadness, anxiety, and number of previous detox were associated with an increased craving. Antidepressant and anticraving prescriptions were associated with a decrease in craving.
(McCarthy et al., 2006)	N=70	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 10 cig. per day Quit attempt <i>Treatment:</i> active or placebo nicotine patch	ED 10 weeks pre-post quit	Craving 1-5 Urge 1-5	Withdrawal, Affect, Stress, Other smokers	Both in pre- and post-quit phases, stress and smoker exposure were associated with higher craving scores. Urges associated with higher NA and hunger in pre-quit phase, and with NA and withdrawal in post-quit phase. Smoking associated with greater craving ratings prior to quit date, but not post-quit phase, compared with reports of abstinence. Quit day increases in craving inversely related to the likelihood of abstinence 3 months after. The rate of craving's decline post-quit was faster with medication.
(McCarthy et al., 2008 a)	N=403	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt <i>Treatment:</i> Bupropion (or placebo)	ED 9 weeks	Craving 1-11	Treatment	Higher quit-day craving levels were inversely predictive of abstinence between weeks 3 and 4 post-quit.

(Muraven et al., 2005)	N=106 18-20 y.o.	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Use level:</i> Social drinkers <i>Diagnosis:</i> Abusers excluded Not attempting to quit	ED 3 weeks	Urge 11-point likert scale	Self-control demands	There was no relationship between self-control demands measured earlier and urge or intention to drink.
(O'Connell et al., 2002)	N=63	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt <i>Treatment:</i> no	ED Tape recorder First day of cessation	Urge 0-10		Mean urge level experienced during resist and lapse episode the first day accounted for only 4,6% of the variance in first-day lapse.
						Urge level was predicted by fluctuations in playful states, rebellious states, and NA.
(O'Connell et al., 2004)	N=61	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt	ED 2 weeks Postquit	Urge 0-10	Mood	Urge level was predictor of lapsing during temptation.
						More coping strategies led to a greater reduction in urge.
(O'Connell et al., 2007)	N=61	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt <i>Treatment:</i> no	ED Tape recorder 2 weeks post-quit	Urge 0-10	Coping, Treatment	Nicotine gum use was inversely related to pre- and post-coping urge levels.
(O'Connell et al., 2011)	N=268	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt <i>Treatment:</i> RESIST (n=61): no QUIT (n=207): CBT	ED RESIST: 2 weeks postquit QUIT: 4 weeks postquit	Urge 0-10	Cigarette availability, Other users	Current cigarette availability, currently others smoking, and log cumulative prior lapses were all positively and significantly associated with craving level.
						Craving level has a significant positive effect on the probability of lapsing.
(Piasecki et al., 2008)	N=74	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 15 cig. per day Quit attempt <i>Treatment:</i> not yet	ED 4 or 7 weeks pre-quit	Urge Yes/No	Use, Drinking, Other users, Social context, Locations	Smoking urge was more likely in the presence of others, when exposed to others who were smoking, when having been in a vehicle, public place, bar/restaurant compared with in the work/school location.
						Alcohol use was associated with smoking urge.
(Piasecki et al., 2011)	N=259	<i>Substance:</i> Tobacco & Alcohol <i>Use level:</i> Smokers ≥ 1 cig. per week ≥ 4 drink-times in the last month Not attempting to quit	ED 3 weeks	Craving 1-5	Use, Other substance use, Locations, Social context, Level of dependence, Age	Smoking was more likely when a strong urge was experienced.
						Craving a drink was strongly elevated after consumption of the first drink.
						Cigarette craving was predicted by tobacco dependence, locations (positively associated with being outside, or in bar/restaurant, and inversely related to be at home). Problem drinking (AUDIT) predicted craving for both alcohol and tobacco. Crave a drink was predicted by presence of others, locations (inversely related to be at home, and positively associated with being outside, in bar/restaurant and in vehicle) and with age (18-20 y.o).
						Cigarette use was associated with increased craving.

(Preston et al., 2009)	N=102	<i>Substance:</i> Cocaine <i>Level of use:</i> heroin and cocaine users Quit attempt <i>Treatment:</i> methadone	ED 25 weeks	Craving NO!! no? yes? YES!!		Craving ratings were significantly higher during period of use than during periods of abstinence. In the 5h preceding reports of cocaine use, ratings of cocaine craving showed a significant linear increase
						Stress was positively associated with craving for cocaine, heroin and tobacco at momentary level, but stress did not increase before reports of cocaine use or craving.
(Preston and Epstein, 2011)	N=114	<i>Substance:</i> Cocaine <i>Level of use:</i> heroin and cocaine users Quit attempt <i>Treatment:</i> methadone	ED 25 weeks	Craving NO!! no? yes? YES!!	Stress	
(Ray et al., 2010)	N=112	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Use level:</i> Heavy drinkers ≥ 4 drink per week ≥ 2 heavy drinking per week Not attempting to quit	ED 5 days	Urge 0-10	Genotype	Carriers of the DRD4-L allele reported significantly greater urge to drink following alcohol consumption than individuals who were homozygous.
						Greater urge to drink during the first two drinks were associated with higher number of total drinks during the same drinking episode.
(Scharf et al., 2008)	N=691	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 10 cig. per day, ≥5 years Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT or patch	ED 4 weeks post-quit	Craving	Pattern of use	Night smokers reported significantly higher levels of morning craving than non-night smokers.
(Shapiro et al., 2002)	N=47	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 10 cig. per day, ≥ 6 months Not attempting to quit	ED 4 days	Urge 5-point scale		Smoking was associated with an increased urge.
(Shiffman et al., 1996 a)	N=108	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt, Only lapsers <i>Treatment:</i> CBT	ED 4 weeks post-quit	Urge 0-10 Craving 0-10		Urge was lowest at random assessments, higher preceding temptations, and highest preceding lapses. Lapse was generally associated with high level of urge (39% of participants endorsing the maximum rating of 10), but not systematically: lapses sometimes occur in the absence of urges (10% of participants).
(Shiffman et al., 1996 b)	N=133	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt, Only lapsers <i>Treatment:</i> CBT	ED 4 weeks post-quit	Urge 0-10		Participants who reported higher peak urges during the lapse progressed more rapidly to a second lapse, but not after adjustment on background urge intensity. Urge intensity at random, but not during the lapse, predicted rapid progression from the first lapse to relapse.

(Shiffman et al., 1997 a)	N=214	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT	ED 6 weeks : 2 / 4 pre-postquit	Urge 0-10		Urge intensity at waking predicted lapse risk the following day, after controlling for urge intensity on quit day and nicotine dependence.
(Shiffman et al., 1997 c)	N=105	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt, Only lapsers <i>Treatment:</i> CBT	ED 6 weeks : 2 / 4 pre-postquit	Urge 0-10 (Craving 0-10)	Level of use	Baseline smoking rate was associated with lower urge intensity during the initial lapse, but NDSS, FTQ Morning smoking, and Russell Addictive Smoking scores predicted urge intensity during the lapse.
(Shiffman et al., 2000 b)	N=244	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 15 cig. per day, ≥3 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> Patch	ED 1/2 weeks pre-post quit	Urge, want, or need to smoke, crave a cigarette 0-10	Treatment	The 21mg/24hr patch, compared with 15 mg/16hr patch, was associated with significantly less craving at all intervals.
(Shiffman et al., 2002)	N=304	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT	ED 6 weeks : 2 / 4 pre-postquit	Urge 0-10 (Craving 0-10)		Smoking was strongly related to smoking urge, even after controlling for smoking restrictions.
(Shiffman et al., 2004)	N=28	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 20 cig. per day, ≥4 years Not attempting to quit	ED 2 weeks	Urge 4-point scale		Higher rated urge on assessment immediately before smoking versus non smoking assessments.
(Shiffman and Paty, 2006 c)	N=54	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Chippers (CHs, n=26) < 5cig. per day, > 4 days/week Heavy smokers (HSs, n=28) ≥ 20 cig. per day Not attempting to quit	ED 2 weeks	Urge 4-point scale	Level of use	When smoking, HSs and CHs gave similar urge ratings, but in non-smoking occasions, HSs' ratings were in the neutral range whereas CHs indicated very low urges or even an aversion to smoking.
						The odds of smoking increased with increase in urge intensity, both in CHs and HSs.

(Shiffman et al., 2007 a)	N=214	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Quit attempt <i>Treatment:</i> CBT	ED 6 weeks : 2 / 4 pre- postquit	Urge 0-10	Other substance use	Subjects who associated smoking with coffee drinking were more likely to report higher urge when smoking. Urge level was not related to lapse risk.
(Shiffman and Ferguson, 2008 d)	N=346	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers Quit attempt <i>Treatment:</i> patch: 21mg/24-h (n=55+122) vs. 15mg/16-h (n=122) vs. placebo (n=47)	ED 3 weeks 1/2pre- postquit	Urge, want, need, crave 0-10	Treatment	21mg/24-h patch resulted in lower craving compared to placebo and 15mg/16-h patch.
(Shiffman and Rathbun, 2011 a)	N=304	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Smokers ≥ 10 cig. per day, ≥2 years High motivation to quit Before quit attempt <i>Treatment:</i> not yet	ED 2 weeks prequit	Urge 0-10		Smoking rate increased with increasing urge for both genders, but more steeply among women. The relationship was curvilinear.
(Simpson et al., 2012)	N=29 With PTSD	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Diagnosis:</i> Current alcohol use disorder (DSM-IV) Quit attempt	IVR 28 days	Craving 0-7	PTSD symptoms, Mood, Gender	Craving was associated with greater PTSD severity and greater reports of startle and irritability in the same-day. PTSD symptoms did not predict next-day craving, but greater distress from nightmares and hypervigilance predicted greater next-day craving. Irritability /anger predicted lower next-day craving. Alcohol craving was higher among women.
(Tidey et al., 2008)	N=180	<i>Substance:</i> Alcohol <i>Use level:</i> Heavy drinkers ≥ 4 days per week <i>Diagnosis:</i> 63% dependent (DSM-IV) Not attempting to quit <i>Treatment:</i> Naltrexone	ED 5 weeks	Urge 0-10	Treatment	NTX reduced urge levels at random prompts and after the second drink in those with younger age of alcoholism onset.
(Van Zundert et al., 2009 b)	N=138 Adolescent 15-19 y.o.	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Daily smokers ≥ 1cig. per day High motivation to quit	Internet-based survey 4 weeks: 1/3 pre/post- quit	Craving (two items) 1-5		Higher levels of craving during prequit week and on the target quit day decreased the odds of being abstinent during the last week of the study.

(Warthen and Tiffany, 2009)	N=43	<i>Substance:</i> Tobacco <i>Use level:</i> Heavy smokers ≥ 15 cig. per day, ≥ 3 years Not attempting to quit	ED 8 days	QSU	Cues	Smoking related cues presented in PDA under real-world conditions increased craving, compared with neutral cues. Craving ratings were higher with imagery cues than with photographs.
-----------------------------	------	--	--------------	-----	------	---

ED: Electronic Diary; IVR: Interactive Voice Response; PDA: Personal Digital Assistant;
 NA: negative affect ; PA: positive affect ; SE : self-efficacy;
 PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder ; ADHD: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder;
 BSCS: Brief Substance Craving Scale; AUQ: Alcohol Urge Questionnaire; QSU: Questionnaire of Smoking Urges; NDSS: Nicotine Dependence Syndrome Scale; FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test;
 CBT: Cognitive Behavioral Therapy; IATP: individualized cognitive-behavioral treatment
 HS: heavy smokers; CH: chipper smokers;
 Cig.: cigarettes; NTX: naltrexone;

Table 2. Moderators of craving: Inter-individual variables

Studies	N	Moderator	Effect on craving
Individual's characteristics			
(Lukasiewicz et al., 2005)	1	Gender	↑ of craving more important in men
(Simpson et al., 2012)	1	Gender	↑ of craving more important in women
(Kos et al., 1997; Lukasiewicz et al., 2005)	2	Age	↑ of craving more important in older people
(Piasecki et al., 2011)*	1	Age	↑ of craving more important in younger people
(Carter et al., 2010)	1	Race	↑ of craving more important in black versus white people
Substance use characteristics			
(Lukasiewicz et al., 2005; Shiffman et al., 1997 c; Shiffman and Paty, 2006 c) , (Piasecki et al., 2011)*	4	Number of previous detox., Level of use, Severity of dependence	↑ of craving more important with number of previous detox., among heavy users, with severity of dependence (AUDIT, NDSS, FTQ Morning smoking and Russell Addictive Smoking scores)
(Scharf et al., 2008)	1	Night smoking	↑ of morning craving among night smokers
(Shiffman et al., 1997 c)	1	Baseline smoking rate	↓ of craving with baseline smoking rate
Precedent substance use			
(Beckham et al., 2008; Berkman et al., 2011 a; Carter et al., 2008; Chandra et al., 2011; Gehricke et al., 2011)	5	Previous substance use	↓ of craving after use
(Epstein et al., 2010 a), (Piasecki et al., 2011)*	2		↑ of craving after use

*Occasional or low users

N: number of studies

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification test; NDSS: Nicotine Dependence Syndrome Scale; FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire;

↑: increase

↓: decrease

Table 3. Moderators of craving _ Intra-individual variables

Studies	N	Moderators	Effect on craving
Stress and affects			
(Berkman et al., 2011 a; Buckner et al., 2012 a; Cleveland and Harris, 2010; Delfino et al., 2001; Dunbar et al., 2010; Epstein et al., 2009; Krahn et al., 2005; Lukasiewicz et al., 2005; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2004; Preston and Epstein, 2011; Simpson et al., 2012)	11	Negative affects	↑ of craving with NA, anger, rebellious state, irritability, anxiety, sadness, stress
(Delfino et al., 2001; Dunbar et al., 2010; O'Connell et al., 2004)	3	Positive affects	↑ of craving with PA, happiness, playful state
(Simpson et al., 2012)	1	Negative affects	↓ of next-day craving with irritability, anger
Coping			
(Cleveland and Harris, 2010; O'Connell et al., 2007)	2	Coping	↓ of craving with more coping strategies
Self-efficacy			
(Gwaltney et al., 2002; Gwaltney et al., 2005 a)	1	Self-efficacy	↑ of craving with lower SE
Cues			
(Epstein et al., 2009; Gwaltney et al., 2005 a; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008; Warthen and Tiffany, 2009)	5	Substance-associated cues	↑ of craving with view of the substance, presence of others using, substance-related stimuli
Social context			
(Delfino et al., 2001; Dunbar et al., 2010; Piasecki et al., 2008), (<i>Piasecki et al., 2011</i>)*	4	Other people	↑ of craving with other people around
Availability of the substance or restrictions			
(O'Connell et al., 2011)	1	Substance availability	↑ of craving with substance availability
(Litt et al., 1998)	1	Unrestricted environment	↑ of craving in alcohol-unrestricted environment
(Dunbar et al., 2010)	1	Forbidden use	↑ of craving when/where use was forbidden
Locations and activities			
(Piasecki et al., 2008) (<i>Piasecki et al., 2011</i>)*	2	Locations	↑ of craving when in a vehicle, public place, bar/restaurants, being outside
(Dunbar et al., 2010)	1	Activity	↑ of craving during activity

*Occasional or low users

N: number of studies

NA: Negative Affects ;PA: Positive Affects; SE: Self-Efficacy.

↑: increase

↓: decrease

Table 3 (suite). Moderators of craving _ Intra-individual variables

Studies	N	Moderators	Effect on craving
Other substance/ drink/ food intake			
(Cooney et al., 2007; Delfino et al., 2001; Epstein et al., 2010 a; Piasecki et al., 2008) (Piasecki et al., 2011)*	5	Other substances / alcohol use	↑ of craving when using other substances, drinking alcohol
(Dunbar et al., 2010; Kos et al., 1997)	2	Food	↑ of craving when eating, after lunch, with caloric intake
(McCarthy et al., 2006)	1	Hunger	↑ of craving with hunger
(Delfino et al., 2001; Shiffman et al., 2007 a)	2	Coffee	↑ of craving caffeine
Treatments			
(Barta et al., 2009; Litt et al., 2009; Lukasiewicz et al., 2005; McCarthy et al., 2008 a; O'Connell et al., 2007; Shiffman et al., 2000 b; Shiffman and Ferguson, 2008 d; Tidey et al., 2008)	7	Treatment	↓ of craving with methadone, antidepressant and anticraving medications, naltrexone, nicotine patches, nicotine gum, bupropion, individualized cognitive-behavioral treatment
Withdrawal symptoms			
(Barta et al., 2009; McCarthy et al., 2006)	2	Withdrawal	↑ of craving with withdrawal symptoms
Psychiatric symptoms			
(Simpson et al., 2012)	1	PTSD	↑ of craving with PTSD severity

*Occasional or low users

N: number of studies

PTSD Post-Traumatic Stress Disorder .

↑: increase

↓: decrease

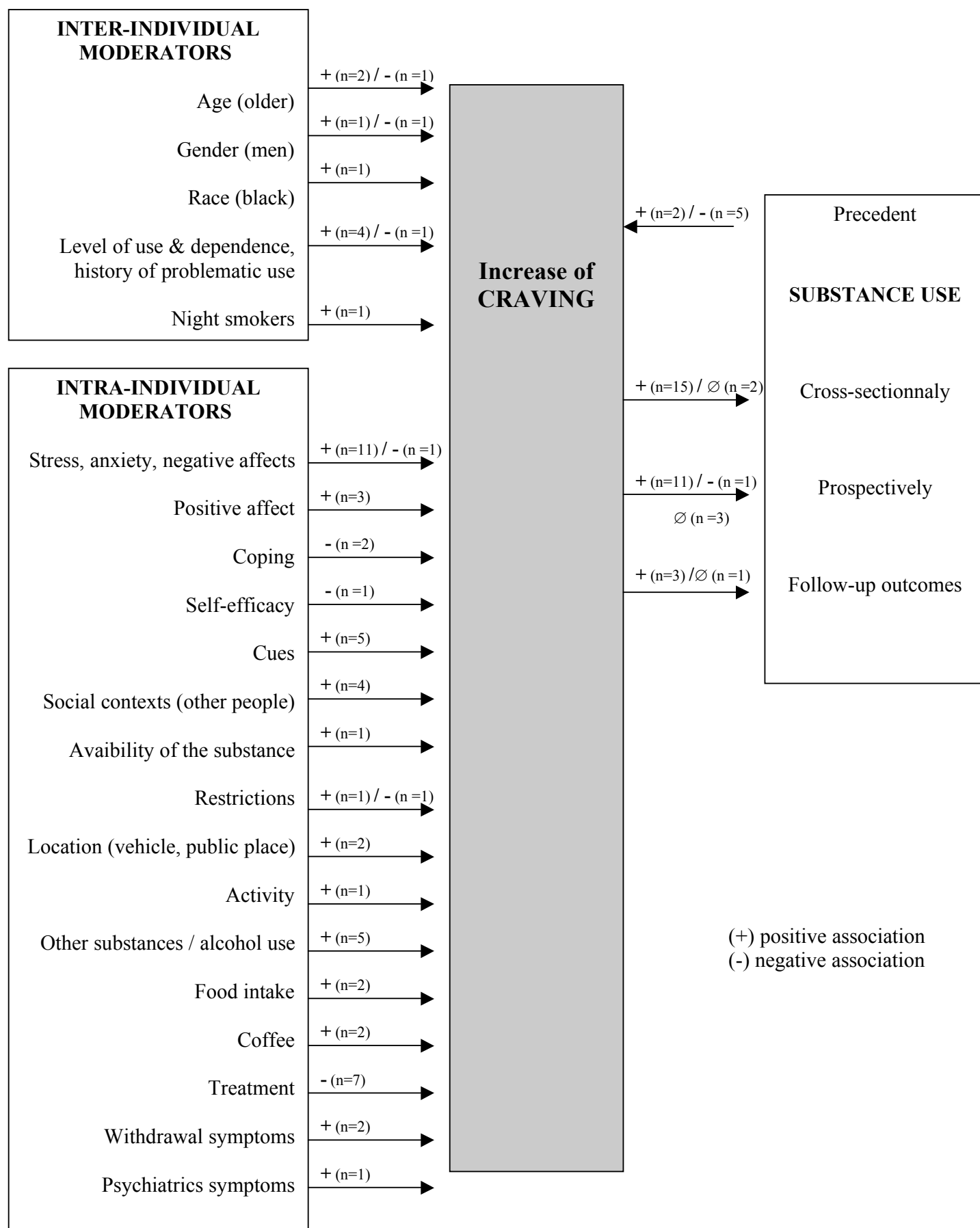
Table 4. Links between craving and substance use according to type of analysis and assessment's periods

Studies	N	Association between craving and substance use	Assessment's periods
Cross-sectionally			
(Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b; Chandra et al., 2011; Dunbar et al., 2010; McCarthy et al., 2006; Piasecki et al., 2008; Ray et al., 2010; Shapiro et al., 2002; Shiffman and Paty, 2006 c; Shiffman et al., 2004; Shiffman and Rathbun, 2011 a), (Cronk and Piasecki, 2010; Hopper et al., 2006; Piasecki et al., 2011)*	10	Associated	In ad-lib / pre-quit periods
(Barta et al., 2009; Gwaltney et al., 2008; Johnson et al., 2009 a; O'Connell et al., 2004; O'Connell et al., 2011; Preston et al., 2009; Shiffman et al., 2002)	6	Associated	After quitting
(McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2002)	2	Not associated	
Prospectively			
(Beckham et al., 2008; Buckner et al., 2012 a; Buckner et al., 2012 b; Carter et al., 2008; Chandra et al., 2011), (Hopper et al., 2006)*	5	Associated	In ad-lib / pre-quit periods
(Berkman et al., 2011 a; Berkman et al., 2011 b; Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011; Johnson et al., 2009 a; Preston et al., 2009; Shiffman et al., 1997 a; Shiffman et al., 1996 a)	6	Associated	After quitting
(Cooney et al., 2007; Holt et al., 2011; Shiffman et al., 2007 a; Shiffman et al., 1996 b)	3	Not associated	
(Berkman et al., 2011 a) (next-day use)	1	Inversely associated	
Follow-up outcomes			
(McCarthy et al., 2008 a; Van Zundert et al., 2009 b)	2	Associated	3 rd and 4 th week post-quit
(Shiffman et al., 1996 b)	1	Associated	Time from lapse to relapse
(McCarthy et al., 2006)	1	Associated	3 month post-quit
(Krahn et al., 2005)	1	Not associated	6 month post-quit

*Occasional or low users

N: number of studies

Figure 2. Summary table of number of EMA studies concerning moderators of craving and link between craving and substance use.



References

- Abrams, D.B., Monti, P.M., Carey, K.B., Pinto, R.P., Jacobus, S.I., 1988. Reactivity to smoking cues and relapse: two studies of discriminant validity. *Behav Res Ther* 26, 225-233.
- al'Absi, M., Hatsukami, D., Davis, G.L., 2005. Attenuated adrenocorticotrophic responses to psychological stress are associated with early smoking relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 181, 107-117.
- Auriacombe, M., 1997. Pharmacodépendance. In: Brenot (Ed.), *Dictionnaire des concepts. L'Esprit du Temps*, Bordeaux. pp. 28-30.
- Auriacombe, M., Franques, P., 1994. Souffrance et toxicomanie : une passion tyrannique. *Synapse* 111, 74-75.
- Avants, S.K., Margolin, A., Kosten, T.R., Cooney, N.L., 1995. Differences between responders and nonresponders to cocaine cues in the laboratory. *Addict Behav* 20, 215-224.
- Back, S.E., Hartwell, K., DeSantis, S.M., Saladin, M., McRae-Clark, A.L., Price, K.L., Moran-Santa Maria, M.M., Baker, N.L., Spratt, E., Kreek, M.J., Brady, K.T., 2010. Reactivity to laboratory stress provocation predicts relapse to cocaine. *Drug Alcohol Depend* 106, 21-27.
- Back, S.E., Payne, R.L., Wahlquist, A.H., Carter, R.E., Stroud, Z., Haynes, L., Hillhouse, M., Brady, K.T., Ling, W., 2011. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 37, 313-323.
- Barta, W.D., Kurth, M.E., Stein, M.D., Tennen, H., Kiene, S.M., 2009. Craving and self-efficacy in the first five weeks of methadone maintenance therapy: a daily process study. *J Stud Alcohol Drugs* 70, 735-740.
- Beckham, J.C., Wiley, M.T., Miller, S.C., Dennis, M.F., Wilson, S.M., McClernon, F.J., Calhoun, P.S., 2008. Ad lib smoking in post-traumatic stress disorder: an electronic diary study. *Nicotine Tob Res* 10, 1149-1157.
- Berkman, E.T., Dickenson, J., Falk, E.B., Lieberman, M.D., 2011 a. Using SMS text messaging to assess moderators of smoking reduction: Validating a new tool for ecological measurement of health behaviors. *Health Psychol* 30, 186-194.
- Berkman, E.T., Falk, E.B., Lieberman, M.D., 2011 b. In the Trenches of Real-World Self-Control: Neural Correlates of Breaking the Link Between Craving and Smoking. *Psychol Sci*.
- Bohn, M.J., Krahn, D.D., Staehler, B.A., 1995. Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 19, 600-606.
- Bradburn, N.M., Rips, L.J., Shevell, S.K., 1987. Answering autobiographical questions: the impact of memory and inference on surveys. *Science* 236, 157-161.
- Buckner, J.D., Crosby, R.D., Silgado, J., Wonderlich, S.A., Schmidt, N.B., 2012 a. Immediate antecedents of marijuana use: An analysis from ecological momentary assessment. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 43, 647-655.
- Buckner, J.D., Crosby, R.D., Wonderlich, S.A., Schmidt, N.B., 2012 b. Social anxiety and cannabis use: An analysis from ecological momentary assessment. *J Anxiety Disord* 26, 297-304.
- Carter, B.L., Lam, C.Y., Robinson, J.D., Paris, M.M., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2008. Real-time craving and mood assessments before and after smoking. *Nicotine Tob Res* 10, 1165-1169.
- Carter, B.L., Paris, M.M., Lam, C.Y., Robinson, J.D., T aylor, A.C., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2010. Real-time craving differences between black and white smokers. *Am J Addict* 19, 136-140.
- Carter, B.L., Tiffany, S.T., 1999. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 94, 327-340.

- Chalmers, I., Altman, D.G., 1995. Systematic reviews. BMJ Publishing group, London.
- Chandra, S., Scharf, D., Shiffman, S., 2011. Within-day temporal patterns of smoking, withdrawal symptoms, and craving. *Drug Alcohol Depend*.
- Childress, A.R., Ehrman, R., McLellan, A.T., MacRae, J., Natale, M., O'Brien, C.P., 1994. Can induced moods trigger drug-related responses in opiate abuse patients? *J Subst Abuse Treat* 11, 17-23.
- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R.N., Robbins, S.J., McLellan, A.T., O'Brien, C.P., 1993. Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr* 137, 73-95.
- Childress, A.R., McLellan, A.T., O'Brien, C.P., 1986. Conditioned responses in a methadone population. A comparison of laboratory, clinic, and natural settings. *J Subst Abuse Treat* 3, 173-179.
- Cleveland, H.H., Harris, K.S., 2010. The role of coping in moderating within-day associations between negative triggers and substance use cravings: a daily diary investigation. *Addict Behav* 35, 60-63.
- Cooney, N.L., Litt, M.D., Cooney, J.L., Pilkey, D.T., Steinberg, H.R., Oncken, C.A., 2007. Alcohol and tobacco cessation in alcohol-dependent smokers: analysis of real-time reports. *Psychol Addict Behav* 21, 277-286.
- Cooney, N.L., Litt, M.D., Morse, P.A., Bauer, L.O., Gaupp, L., 1997. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol* 106, 243-250.
- Cronk, N.J., Piasecki, T.M., 2010. Contextual and subjective antecedents of smoking in a college student sample. *Nicotine Tob Res* 12, 997-1004.
- Csikszentmihalyi, M., Larson, R., 1987. Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *J Nerv Ment Dis* 175, 526-536.
- de Wit, H., 1996. Priming effects with drugs and other reinforcers. *Exp Clin Psychopharmacol* 4, 5-10.
- Delfino, R.J., Jamner, L.D., Whalen, C.K., 2001. Temporal analysis of the relationship of smoking behavior and urges to mood states in men versus women. *Nicotine Tob Res* 3, 235-248.
- Denis, C., Menguy, V., Notz, N., Auriacombe, M., 2004. Rôle de l'expertise scientifique thérapeutique dans le domaine des addictions aux substances psychotropes : l'exemple de la collaboration Cochrane. *Revue toxibase* 14, 1-13.
- Donny, E.C., Griffin, K.M., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2008. The relationship between cigarette use, nicotine dependence, and craving in laboratory volunteers. *Nicotine Tob Res* 10, 934-942.
- Dunbar, M.S., Scharf, D., Kirchner, T., Shiffman, S., 2010. Do smokers crave cigarettes in some smoking situations more than others? Situational correlates of craving when smoking. *Nicotine Tob Res* 12, 226-234.
- Elman, I., Karlsgodt, K.H., Gastfriend, D.R., 2001. Gender differences in cocaine craving among non-treatment-seeking individuals with cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 27, 193-202.
- Epstein, D.H., Marrone, G.F., Heishman, S.J., Schmittner, J., Preston, K.L., 2010 a. Tobacco, cocaine, and heroin: Craving and use during daily life. *Addict Behav* 35, 318-324.
- Epstein, D.H., Preston, K.L., 2003. The reinstatement model and relapse prevention: a clinical perspective. *Psychopharmacology (Berl)* 168, 31-41.
- Epstein, D.H., Willner-Reid, J., Vahabzadeh, M., Mezghanni, M., Lin, J.L., Preston, K.L., 2009. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry* 66, 88-94.
- Fatseas, M., Auriacombe, M., 2009. Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie. In: Masson (Ed.), *Abrégé d'Addictologie M Lejoyeux*. pp. 62-69.

- Fatseas, M., Denis, C., Massida, Z., Verger, M., Franques-Reneric, P., Auriacombe, M., 2011. Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. *Biol Psychiatry* 70, 720-727.
- Franken, I.H., 2002 b. Behavioral approach system (BAS) sensitivity predicts alcohol craving. *Personality and individual differences* 32, 349-355.
- Franques, P., Auriacombe, M., Tignol, J., 1999. Le phénomène de conditionnement aux drogues. Intérêts et limites pour la clinique. *Le Courrier des Addictions* 1, 152-155.
- Gehricke, J.G., Hong, N., Wigal, T.L., Chan, V., Doan, A., 2011. ADHD medication reduces cotinine levels and withdrawal in smokers with ADHD. *Pharmacol Biochem Behav* 98, 485-491.
- Grusser, S.M., Morsen, C.P., Wolfling, K., Flor, H., 2007. The relationship of stress, coping, effect expectancies and craving. *Eur Addict Res* 13, 31-38.
- Gwaltney, C.J., Bartolomei, R., Colby, S.M., Kahler, C.W., 2008. Ecological momentary assessment of adolescent smoking cessation: a feasibility study. *Nicotine Tob Res* 10, 1185-1190.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Paty, J.A., Liu, K.S., Kassel, J.D., Gnys, M., Hickcox, M., 2002. Using self-efficacy judgments to predict characteristics of lapses to smoking. *J Consult Clin Psychol* 70, 1140-1149.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2005 a. Situational correlates of abstinence self-efficacy. *J Abnorm Psychol* 114, 649-660.
- Hammersley, R., 1994. A digest of memory phenomena for addiction research. *Addiction* 89, 283-293.
- Herd, N., Borland, R., 2009 a. The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104, 2075-2087.
- Holt, L.J., Litt, M.D., Cooney, N.L., 2011. Prospective analysis of early lapse to drinking and smoking among individuals in concurrent alcohol and tobacco treatment. *Psychol Addict Behav*.
- Hopper, J.W., Su, Z., Looby, A.R., Ryan, E.T., Penetar, D.M., Palmer, C.M., Lukas, S.E., 2006. Incidence and patterns of polydrug use and craving for ecstasy in regular ecstasy users: an ecological momentary assessment study. *Drug Alcohol Depend* 85, 221-235.
- Hughes, J.R., 1992. Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 60, 689-697.
- Hughes, J.R., Peters, E.N., Naud, S., 2008. Relapse to smoking after 1 year of abstinence: a meta-analysis. *Addict Behav* 33, 1516-1520.
- Hunt, W.A., Barnett, W., Branch, L.G., 1971. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol* 27, 455-456.
- Johnson, E.I., Barrault, M., Nadeau, L., Swendsen, J., 2008. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in drug-dependent women. *Drug Alcohol Depend*.
- Johnson, E.I., Barrault, M., Nadeau, L., Swendsen, J., 2009 a. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in drug-dependent women. *Drug Alcohol Depend*.
- Kirk, J.M., de Wit, H., 2000. Individual differences in the priming effect of ethanol in social drinkers. *J Stud Alcohol* 61, 64-71.
- Kos, J., Hasenfratz, M., Battig, K., 1997. Effects of a 2-day abstinence from smoking on dietary, cognitive, subjective, and physiologic parameters among younger and older female smokers. *Physiol Behav* 61, 671-678.
- Krahn, D.D., Bohn, M.J., Henk, H.J., Grossman, J.L., Gosnell, B., 2005. Patterns of urges during early abstinence in alcohol-dependent subjects. *Am J Addict* 14, 248-255.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Kadden, R.M., Gaupp, L., 1990. Reactivity to alcohol cues and induced moods in alcoholics. *Addict Behav* 15, 137-146.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 1998. Ecological momentary assessment (EMA) with treated alcoholics: methodological problems and potential solutions. *Health Psychol* 17, 48-52.

- Litt, M.D., Kadden, R.M., Kabela-Cormier, E., 2009. Individualized assessment and treatment program for alcohol dependence: results of an initial study to train coping skills. *Addiction* 104, 1837-1838.
- Lukasiewicz, M., Benyamina, A., Reynaud, M., Falissard, B., 2005. An in vivo study of the relationship between craving and reaction time during alcohol detoxification using the ecological momentary assessment. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 2135-2143.
- Lukasiewicz, M., Fareng, M., Benyamina, A., Blecha, L., Reynaud, M., Falissard, B., 2007. Ecological momentary assessment in addiction. *Expert Rev Neurother* 7, 939-950.
- Mahoney, J.J., Kalechstein, A.D., De La Garza, R., 2nd, Newton, T.F., 2007. A qualitative and quantitative review of cocaine-induced craving: the phenomenon of priming. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31, 593-599.
- Marlatt, G.A., Gordon, J.R., 1985. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. Guilford Press, New York.
- McCarthy, D.E., Piasecki, T.M., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2006. Life before and after quitting smoking: an electronic diary study. *J Abnorm Psychol* 115, 454-466.
- McCarthy, D.E., Piasecki, T.M., Lawrence, D.L., Jorenby, D.E., Shiffman, S., Baker, T.B., 2008 a. Psychological mediators of bupropion sustained-release treatment for smoking cessation. *Addiction* 103, 1521-1533.
- McCusker, C.G., Brown, K., 1991. The cue-responsivity phenomenon in dependent drinkers: 'personality' vulnerability and anxiety as intervening variables. *Br J Addict* 86, 905-912.
- Muraven, M., Collins, R.L., Shiffman, S., Paty, J.A., 2005. Daily fluctuations in self-control demands and alcohol intake. *Psychol Addict Behav* 19, 140-147.
- Niaura, R., Shadel, W.G., Britt, D.M., Abrams, D.B., 2002. Response to social stress, urge to smoke, and smoking cessation. *Addict Behav* 27, 241-250.
- O'Connell, K., Schwartz, J., Gerkovich, M., Bott, M., Shiffman, S., 2004. Playful and rebellious states vs. negative affect in explaining the occurrence of temptations and lapses during smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 6, 661-674.
- O'Connell, K.A., Gerkovich, M.M., Bott, M.J., Cook, M.R., Shiffman, S., 2002. The effect of anticipatory strategies on the first day of smoking cessation. *Psychol Addict Behav* 16, 150-156.
- O'Connell, K.A., Hosein, V.L., Schwartz, J.E., Leibowitz, R.Q., 2007. How does coping help people resist lapses during smoking cessation? *Health Psychol* 26, 77-84.
- O'Connell, K.A., Shiffman, S., Decarlo, L.T., 2011. Does extinction of responses to cigarette cues occur during smoking cessation? *Addiction* 106, 410-417.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., van der Horst, M., Jansen, A., 2012. Can't stop the craving: the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 511-518.
- Piasecki, T.M., Jahng, S., Wood, P.K., Robertson, B.M., Epler, A.J., Cronk, N.J., Rohrbaugh, J.W., Heath, A.C., Shiffman, S., Sher, K.J., 2011. The subjective effects of alcohol-tobacco co-use: An ecological momentary assessment investigation. *J Abnorm Psychol*.
- Piasecki, T.M., McCarthy, D.E., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2008. Alcohol consumption, smoking urge, and the reinforcing effects of cigarettes: an ecological study. *Psychol Addict Behav* 22, 230-239.
- Powell, J., Bradley, B., Gray, J., 1992. Classical conditioning and cognitive determinants of subjective craving for opiates: an investigation of their relative contributions. *Br J Addict* 87, 1133-1144.
- Preston, K.L., Epstein, D.H., 2011. Stress in the daily lives of cocaine and heroin users: relationship to mood, craving, relapse triggers, and cocaine use. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Preston, K.L., Vahabzadeh, M., Schmittner, J., Lin, J.L., Gorelick, D.A., Epstein, D.H., 2009. Cocaine craving and use during daily life. *Psychopharmacology (Berl)*.

- Ray, L.A., Miranda, R., Jr., Tidey, J.W., McGeary, J.E., MacKillop, J., Gwaltney, C.J., Rohsenow, D.J., Swift, R.M., Monti, P.M., 2010. Polymorphisms of the mu-opioid receptor and dopamine D4 receptor genes and subjective responses to alcohol in the natural environment. *J Abnorm Psychol* 119, 115-125.
- Robbins, S.J., Ehrman, R.N., Childress, A.R., O'Brien, C.P., 1999. Comparing levels of cocaine cue reactivity in male and female outpatients. *Drug Alcohol Depend* 53, 223-230.
- Rohsenow, D.J., Monti, P.M., 1999. Does urge to drink predict relapse after treatment? *Alcohol Res Health* 23, 225-232.
- Rohsenow, D.J., Monti, P.M., Rubonis, A.V., Sirota, A.D., Niaura, R.S., Colby, S.M., Wunschel, S.M., Abrams, D.B., 1994. Cue reactivity as a predictor of drinking among male alcoholics. *J Consult Clin Psychol* 62, 620-626.
- Rosenberg, H., 2009. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev* 29, 519-534.
- Saladin, M.E., Gray, K.M., Carpenter, M.J., Larowe, S.D., Desantis, S.M., Upadhyaya, H.P., 2012 b. Gender Differences in Craving and Cue Reactivity to Smoking and Negative Affect/Stress Cues. *Am J Addict* 21, 210-220.
- Saladin, M.E., Santa Ana, E.J., LaRowe, S.D., Simpson, A.N., Tolliver, B.K., Price, K.L., McRae-Clark, A.L., Brady, K.T., 2012 a. Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving reported by methamphetamine-dependent individuals? *Am J Addict* 21, 130-135.
- Scharf, D.M., Dunbar, M.S., Shiffman, S., 2008. Smoking during the night: prevalence and smoker characteristics. *Nicotine Tob Res* 10, 167-178.
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2012. Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend*.
- Shadel, W.G., Niaura, R., Abrams, D.B., Goldstein, M.G., Rohsenow, D.J., Sirota, A.D., Monti, P.M., 1998. Scripted imagery manipulations and smoking cue reactivity in a clinical sample of self-quitters. *Exp Clin Psychopharmacol* 6, 179-186.
- Shapiro, D., Jamner, L.D., Davydov, D.M., James, P., 2002. Situations and moods associated with smoking in everyday life. *Psychol Addict Behav* 16, 342-345.
- Shiffman, S., Balabanis, M.H., Gwaltney, C.J., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.D., Hickcox, M., Paton, S.M., 2007 a. Prediction of lapse from associations between smoking and situational antecedents assessed by ecological momentary assessment. *Drug Alcohol Depend* 91, 159-168.
- Shiffman, S., Elash, C.A., Paton, S.M., Gwaltney, C.J., Paty, J.A., Clark, D.B., Liu, K.S., Di Marino, M.E., 2000 b. Comparative efficacy of 24-hour and 16-hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction* 95, 1185-1195.
- Shiffman, S., Engberg, J.B., Paty, J.A., Perz, W.G., Gnys, M., Kassel, J.D., Hickcox, M., 1997 a. A day at a time: predicting smoking lapse from daily urge. *J Abnorm Psychol* 106, 104-116.
- Shiffman, S., Ferguson, S.G., 2008 d. The effect of a nicotine patch on cigarette craving over the course of the day: results from two randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 24, 2795-2804.
- Shiffman, S., Gwaltney, C.J., Balabanis, M.H., Liu, K.S., Paty, J.A., Kassel, J.D., Hickcox, M., Gnys, M., 2002. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis from ecological momentary assessment. *J Abnorm Psychol* 111, 531-545.
- Shiffman, S., Hickcox, M., Paty, J., Gnys, M., Richards, T., Kassel, J.D., 1997 c. Individual differences in the context of smoking lapse episodes. *Addict Behav* 22, 797-811.
- Shiffman, S., Hickcox, M., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.D., Richards, T.J., 1996 b. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 64, 993-1002.

- Shiffman, S., Paty, J., 2006 c. Smoking patterns and dependence: contrasting chippers and heavy smokers. *J Abnorm Psychol* 115, 509-523.
- Shiffman, S., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.A., Hickcox, M., 1996 a. First lapses to smoking: within-subjects analysis of real-time reports. *J Consult Clin Psychol* 64, 366-379.
- Shiffman, S., Paty, J.A., Gwaltney, C.J., Dang, Q., 2004. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis of unrestricted smoking patterns. *J Abnorm Psychol* 113, 166-171.
- Shiffman, S., Rathbun, S.L., 2011 a. Point process analyses of variations in smoking rate by setting, mood, gender, and dependence. *Psychol Addict Behav*.
- Shiffman, S., Stone, A.A., Hufford, M.R., 2008 a. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 4, 1-32.
- Simpson, T.L., Stappenbeck, C.A., Varra, A.A., Moore, S.A., Kaysen, D., 2012. Symptoms of Posttraumatic Stress Predict Craving Among Alcohol Treatment Seekers: Results of a Daily Monitoring Study. *Psychol Addict Behav*.
- Sinha, R., Catapano, D., O'Malley, S., 1999 a. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 142, 343-351.
- Sinha, R., Fuse, T., Aubin, L.R., O'Malley, S.S., 2000. Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)* 152, 140-148.
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M.J., Rounsaville, B.J., 2006. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 63, 324-331.
- Sinha, R., O'Malley, S.S., 1999 b. Craving for alcohol: findings from the clinic and the laboratory. *Alcohol Alcohol* 34, 223-230.
- Skinner, M.D., Aubin, H.J., 2010. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 606-623.
- Somoza, E., Baker, S., LoCastro, J., Mezinskis, J., Simon, S., Tracy, K., 1999. The Brief Substance Craving Scale: Measuring craving in clinical trials., *College on Problems of Drug Dependence, Mexico*.
- Stone, A.A., Shiffman, S., 1994. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Annals Of Behavioral Medicine* 16, 199-202.
- Tidey, J.W., Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Gwaltney, C.J., Miranda, R., Jr., McGeary, J.E., MacKillop, J., Swift, R.M., Abrams, D.B., Shiffman, S., Paty, J.A., 2008. Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in non-treatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. *Alcohol Clin Exp Res* 32, 58-66.
- Tiffany, S.T., 1990 a. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev* 97, 147-168.
- Tiffany, S.T., Carter, B.L., Singleton, E.G., 2000 b. Challenges in the manipulation, assessment and interpretation of craving relevant variables. *Addiction* 95 Suppl 2, S177-187.
- Tiffany, S.T., Drobos, D.J., 1991. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict* 86, 1467-1476.
- Tiffany, S.T., Wray, J.M., 2012. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248, 1-17.
- Van Zundert, R.M., Boogerd, E.A., Vermulst, A.A., Engels, R.C., 2009 b. Nicotine withdrawal symptoms following a quit attempt: an ecological momentary assessment study among adolescents. *Nicotine Tob Res* 11, 722-729.
- Warthen, M.W., Tiffany, S.T., 2009. Evaluation of cue reactivity in the natural environment of smokers using ecological momentary assessment. *Exp Clin Psychopharmacol* 17, 70-77.
- Waters, A.J., Shiffman, S., Sayette, M.A., Paty, J.A., Gwaltney, C.J., Balabanis, M.H., 2004. Cue-provoked craving and nicotine replacement therapy in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 72, 1136-1143.

- Watson, N.L., Carpenter, M.J., Saladin, M.E., Gray, K.M., Upadhyaya, H.P., 2010. Evidence for greater cue reactivity among low-dependent vs. high-dependent smokers. *Addict Behav* 35, 673-677.
- Weiss, F., 2005. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol* 5, 9-19.
- Yu, J., Zhang, S., Epstein, D.H., Fang, Y., Shi, J., Qin, H., Yao, S., Le Foll, B., Lu, L., 2007. Gender and stimulus difference in cue-induced responses in abstinent heroin users. *Pharmacol Biochem Behav* 86, 485-492.
- Zilberman, M.L., Tavares, H., el-Guebaly, N., 2003. Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry* 3, 1.

DEUXIÈME PARTIE : Étude EMA

1. RAPPEL DES OBJECTIFS

Le programme de recherche dans lequel s'inscrivait ce projet doctoral avait pour objectif d'utiliser la méthode EMA afin d'examiner le phénomène du craving parmi des sujets dépendants pris en charge pour une addiction à au moins une substance dans un centre de soins spécialisé en addictologie. Les objectifs propres examinés par la partie expérimentale de cette thèse étaient :

(1) Examiner la faisabilité et la validité de la méthode EMA chez des sujets présentant une addiction à au moins une substance, et comparer ces résultats en fonction de la substance de dépendance.

(2) Examiner à l'aide de la méthode EMA l'influence des stimuli conditionnés (cues) et leur type (standard versus individuels) sur l'intensité du craving, et le lien entre craving et usage de substances en vie quotidienne chez des sujets débutant une prise en charge pour une addiction à au moins une substance en centre de soins spécialisé en addictologie.

Dans un premier temps, nous allons décrire la méthodologie générale de l'étude mise en place.

2. MÉTHODES GÉNÉRALES

2.1. Population et schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective observationnelle. Les sujets étaient recrutés à l'occasion de leur demande de prise en charge pour une addiction au département d'addictologie du Centre Hospitalier Charles Perrens et du CHU de Bordeaux. Les sujets étaient évalués en vie quotidienne lors des quatorze premiers jours de la prise en charge. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : de présenter les critères diagnostics DSM-IV de dépendance actuelle pour l'alcool, le tabac, le cannabis, la cocaïne ou les opiacés, et d'avoir entre 18 et 65 ans. Les critères d'exclusion étaient de présenter une pathologie occasionnant un handicap incompatible avec la compréhension de l'étude EMA ou l'utilisation de PDA

(par exemple, déficience cognitive grave, malvoyance). L'étude était proposée à tous les sujets répondant à ces critères.

2.2. Modalité pratique de recueil des données

Procédure

Procédure à l'inclusion

Tous les sujets débutant une prise en charge dans le centre de recrutement étaient évalués lors d'un entretien clinique permettant de recueillir les caractéristiques individuelles telles que les caractéristiques socio-démographiques et les critères de dépendance à l'aide de l'ASI et du MINI. Après vérifications des critères d'inclusion, tous les sujets éligibles se voyaient proposer de participer à l'étude EMA. Les sujets intéressés recevaient alors une information détaillée concernant le protocole et les conditions de participation à l'étude.

Période d'étude

Les sujets étaient évalués en vie quotidienne durant les quatorze premiers jours de la prise en charge. La date de début de la prise en charge était définie par le médecin référent de chaque patient. Cette période de début de prise en charge a été choisie car elle représente un bon modèle pour étudier le craving et son lien avec les reprises de la consommation. En effet, les premières semaines de tentative d'arrêt sont marquées par une alternance de périodes d'abstinence et de périodes de reconsommation (al'Absi et al., 2004; Garvey et al., 1992; Shiffman et al., 2007 a).

Rythme des évaluations

Les sujets, après signature du consentement éclairé de participation, recevaient un deuxième entretien afin d'évaluer les variables permettant la personnalisation des questionnaires en vie quotidienne. Le médecin référent de chaque patient était contacté afin de connaître la date de début de prise en charge, ainsi que la substance sur laquelle serait centrée le début de la prise en charge en cas de poly-dépendances. Les sujets devaient également remplir une série d'auto-questionnaires (ERS, BAI, BDI, TCI). Un troisième rendez-vous était fixé le jour du début de la prise en charge. Chaque sujet recevait alors un PDA et était formé à son utilisation lors d'un entretien de 30 minutes, servant également à s'assurer de la bonne compréhension de toutes les questions. Un dosage urinaire de toxiques et un dosage d'alcoolémie étaient réalisés. Durant les 14 jours d'évaluation en vie quotidienne, les sujets

étaient vus au centre une à deux fois par semaine pour s'assurer du bon déroulement de l'étude et réaliser des dosages urinaires de toxiques et dosages d'alcoolémie. Si le patient ne pouvait être vu au centre, il était contacté par téléphone pour encourager sa compliance. A la fin des deux semaines d'évaluation, un dernier rendez-vous était fixé afin de récupérer le matériel et évaluer de façon rétrospective les traitements et services reçus au cours de l'étude à l'aide du TSR-14. Un dosage urinaire de toxiques et un dosage alcoolémie étaient également réalisés.

Procédure d'évaluation en vie quotidienne

Les sujets participant à l'étude étaient évalués en vie quotidienne à l'aide de PDA (Personal Digital Assistant). Les PDA étaient programmés pour proposer quatre questionnaires par jour auxquels les sujets devaient répondre directement sur l'appareil en utilisant un stylet prévu à cet effet. Chaque évaluation était signalée par une sonnerie et les sujets disposaient de 20 minutes pour y répondre. Toutes les réponses étaient horodatées. Les participants avaient pour consigne de prendre le PDA avec eux partout où ils allaient, afin que les évaluations soient représentatives de toutes les situations de vie dans lesquelles ils pouvaient se trouver. Les évaluations étaient administrées quatre fois par jour entre 8 heures du matin et 11 heures du soir. Afin de s'adapter au chronotype des sujets (lève-tôt, couche-tard), l'évaluateur pouvait choisir en début d'étude entre quatre programmes, présentant des horaires d'évaluation commençant plus ou moins tôt, et finissant plus ou moins tard.

Indemnisation

Les sujets ayant complété les 14 jours d'étude, et ayant remplis au moins un questionnaire par jour, ou plus de 50% des questionnaires proposés sur la période d'évaluation, étaient indemnisés de 50 euros sous forme de bons d'achat. Afin d'encourager la compliance, une indemnisation de 50 euros supplémentaires (soit au total 100 euros) était donnée aux sujets ayant complété plus de 75% des questionnaires proposés.

Confidentialité et éthique

Le protocole de cette étude a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Les dossiers des participants ont été traités en respect de la loi informatique et libertés.

Financements

Cette étude a été financée par une bourse de thèse du Conseil Régional Aquitaine (AAP-Recherche-CRA 20091301018). Les expériences effectuées ont été subventionnées par le Ministère de la Santé dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (2006-2012, M. Auriacombe), la Mission Interministérielle contre la Drogue et la Toxicomanie (2010, M. Auriacombe), le CNRS (PRA-CNRS-CHU-Bordeaux, 2008-2010, M. Fatseas), ainsi que par l'Agence Nationale pour la Recherche (J. Swendsen).

Outils d'évaluation lors des entretiens

L'Addiction Severity Index (ASI)

L'ASI est un entretien semi-structuré qui permet une évaluation multidimensionnelle de la consommation de substances (Briseau et al., 1999; McLellan et al., 1992b). Cet instrument permet de recueillir les données socio-démographiques ainsi que les données relatives à l'usage de substances. L'ASI est l'instrument le plus utilisé dans le monde pour l'évaluation d'un sujet usager de substances addictives (McLellan et al., 1985). Dans cette étude, nous avons utilisé la version modifiée et validée en français permettant de prendre en compte l'addiction au tabac ainsi que les addictions aux jeux (Auriacombe et al., 2004; Denis, 2009; Denis et al., 2010). L'ASI explore neuf domaines habituellement affectés par la consommation: *Etat Médical, Emploi/ Ressources, Alcool, Substances, Tabac, Jeu, Situation légale, Relations Familiales et Sociales, Etat Psychologique*. Pour chaque domaine sont générés des scores qui traduisent la situation du sujet. Les scores de sévérité sont établis sur une échelle de 0 à 9 : un score supérieur ou égal à 4 traduisant un besoin en prise en charge supplémentaire dans le domaine concerné. Deux périodes de temps sont explorées : les 30 derniers jours précédant l'entretien, correspondant à la période actuelle, et la vie entière. Les qualités psychométriques de l'ASI sont bien documentées (Makela, 2004).

Le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

Le Mini International Neuropsychiatric Interview (Lecrubier et al., 1997; Sheehan and Lecrubier, 2004; Sheehan et al., 1998) (MINI version 5.0.0) est un entretien diagnostique structuré permettant d'explorer de façon standardisée les principaux diagnostics psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), dont l'abus/dépendance à différentes substances, ainsi que le diagnostic du trouble de la

personnalité antisociale (Sheehan and Lecrubier, 2004). La validité, sensibilité et fiabilité de cet instrument ont été démontrées (Sheehan et al., 1998).

Dosage urinaire de toxiques et dosage d'alcoolémie

Un échantillon d'urines était recueilli de façon contrôlée pour dosage d'héroïne, morphine, méthadone, buprénorphine, cocaïne, benzodiazépines, et cannabis. Ce dosage permettait de vérifier les consommations déclarées. Pour le dosage d'alcoolémie, le sujet soufflait de façon contrôlée dans un éthylomètre électronique afin d'évaluer son alcoolémie.

L'échelle de recherche de sensations de Zuckerman (ERS)

L'échelle de recherche de sensations (ERS) (Zuckerman et al., 1972) permet d'explorer le trait de personnalité recherche de sensations et génère quatre sous scores : Danger-Aventure, Recherche d'expériences, Susceptibilité à l'ennui et Désinhibition. Chacun de ces scores peut aller de 0 à 10. Plus le score est élevé, plus le trait est important. L'ERS est traduite et validée en français (Carton et al., 1992).

Les inventaires d'anxiété et de dépression de Beck (BAI et BDI)

L'inventaire de dépression de Beck (BDI) et l'inventaire d'anxiété de Beck (BAI) sont des auto-questionnaires évaluant respectivement la symptomatologie dépressive et anxieuse (Beck et al., 1988; Beck et al., 1961; Delay et al., 1963). Ils donnent des estimations quantitatives de l'intensité des symptômes à l'aide de scores allant de 0 à 63. Plus le score est élevé, plus la symptomatologie est importante.

L'inventaire de tempérament et de caractère de Cloninger (TCI)

Le TCI est un auto-questionnaire permettant d'évaluer la personnalité, et distinguant le tempérament (tendance héréditaire et stable dans le temps) du caractère (qui s'acquiert par l'influence de l'apprentissage, de l'expérience et de l'environnement) (Cloninger et al., 1993). Quatre traits de tempérament : « la recherche de nouveauté », « l'évitement du danger », « la dépendance à la récompense » et « la persistance », et trois traits de caractère : « la détermination », « la coopération » et « la transcendance » sont évalués par le TCI. Chacun de ces traits présente un score pouvant aller de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus le trait est important. Contenant 226 items dans sa version originale, une version courte en 125 items a été développée par Cloninger en 1992. De très bonnes qualités psychométriques ont été

retrouvées pour cette version courte, y compris pour la version en langue française (Chakroun-Vinciguerra et al., 2005).

Le Treatment Service Review-14 days (TSR-14)

Le Treatment Service Review est un inventaire des contacts médicaux, psychosociaux et psycho-éducatifs du sujet (McLellan et al., 1992a). Cet instrument permet une évaluation de la prise en charge médico-psycho-sociale effective reçue par le sujet au cours des 14 jours précédant l'entretien.

Évaluations en vie quotidienne

PDA et programmes

Chaque sujet recevait un PDA de marque PalmOne et de type Tungsten E2.



Chaque PDA était chargé avec un programme de type PMAT. Pour chaque substance, l'évaluateur avait le choix entre quatre programmes, présentant des horaires d'évaluation différents, et permettant de s'adapter au chronotype des sujets (lève-tôt ou couche-tard), et de randomiser les horaires d'évaluations entre les sujets. Pour les quatre programmes, les

évaluations étaient programmées à des tranches horaires prédéfinies afin d'être réparties sur la journée entière : une évaluation le matin, une le midi, une l'après-midi et une dernière le soir. La plupart des questions étaient présentées à chaque évaluation, mais certaines questions additionnelles apparaissaient uniquement le matin (sommeil, consommations de la nuit) ou uniquement le soir (quantités de substances consommées sur la journée). L'utilisation de programmes distincts selon la substance à l'origine de la prise en charge (tabac/ alcool/ opiacés/ cocaïne/ cannabis) permettait de personnaliser l'intitulé des questions (par exemple : « Avez-vous consommé *-du tabac-* depuis la dernière évaluation »), ainsi que la liste des cues pour chaque substance (par exemple pour le tabac : briquet, bureau de tabac).

Le craving

L'intensité maximale de craving ressenti depuis le dernier questionnaire était évaluée à chaque questionnaire à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 1 (*aucune envie*) à 7 (*extrême envie*). L'utilisation d'échelles visuelles analogiques a montré une bonne sensibilité aux changements rapides d'états psychologiques (McCormack et al., 1988). Une deuxième question évaluait la difficulté de résister à cette envie, sur une échelle visuelle analogique allant de 1 (*pas du tout difficile*) à 7 (*extrêmement difficile*). A chaque évaluation, le sujet devait également noter l'intensité de son envie de consommer d'autres substances.

L'usage de substances

A chaque évaluation, les sujets étaient interrogés sur leur consommation, depuis la dernière évaluation, de la substance à l'origine de la prise en charge. Si le sujet rapportait avoir consommé, il était alors interrogé sur sa motivation à l'usage, selon la liste à choix multiples suivante : *soulager un malaise ou une tension, éprouver du plaisir, envie soudaine et incontrôlable, l'opportunité s'est présentée, autre raison*.

A chaque évaluation, le sujet devait également renseigner toutes les autres substances consommées depuis la dernière évaluation à partir d'une liste à choix multiples: *alcool, tabac, cannabis, cocaïne, amphétamine, ecstasy, héroïne, codéine, morphine, autres opiacés non prescrit, autre substance*. Chaque matin, toutes les substances consommées depuis la dernière évaluation de la veille étaient renseignées, et les quantités consommées chaque jour étaient évaluées lors du questionnaire du soir.

Les traitements pharmacologiques

La prise de médicament prescrit pour l'addiction, depuis la dernière évaluation, était examinée à l'aide d'une liste reprenant les principaux traitements pharmacologiques de l'addiction : *méthadone, subutex, aotal, révia, espéral, patch de nicotine, champix, zyban*.

Le sentiment d'efficacité personnelle

Le sentiment d'efficacité personnelle représente la confiance qu'a un individu en sa capacité à résister, et dans le cas de cette étude, à rester abstinent (Bandura, 1977). Le sentiment d'efficacité personnelle au moment de l'évaluation, traduit par le fait de se sentir capable de s'abstenir, était rapporté à chaque évaluation à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 1 (*pas du tout capable*) à 7 (*totalelement capable de s'abstenir*).

Les symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage ressentis depuis la dernière évaluation étaient rapportés à l'aide d'une liste déroulante à choix multiples: *courbatures, sueur, frissons, diarrhée, tremblements, bâillements répétés, nez qui coule, yeux qui piquent, nausée ou vomissements, perte d'appétit*.

Les contextes et activités

Les sujets rapportaient le contexte immédiat (juste avant que le PDA ne sonne) à l'aide de listes déroulantes, permettant de renseigner : le lieu (*domicile, travail, chez le médecin, etc.*), l'entourage (*seul, avec conjoint, avec amis, etc.*), ainsi que les activités (*rien, trajet, travail, écouter de la musique, shopping, etc.*).

Les évènements

A chaque évaluation, une question demandait au sujet s'il avait été affecté par un événement depuis la dernière évaluation et, si oui, dans quel domaine de vie avait eu lieu cet événement (au choix à partir d'une liste déroulante, par exemple : *santé, finances, etc.*). Les sujets rapportaient à quel point ils avaient été affectés par cet événement à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 1 (*extrêmement positif*) à 7 (*extrêmement négatif*).

Les humeurs et les états émotionnels

Les humeurs étaient évaluées à l'aide d'une version modifiée du modèle circomplexe des affects de Larsen et Diener, évaluant l'humeur selon huit facteurs (Larsen and Diener,

1992). Les sujets devaient rapporter, à l'aide d'une échelle visuelle analogique en 7 graduations, leur niveau de bonne humeur vs. tristesse, ennui vs. intérêt, anxiété vs. détente, activité vs. inactivité, fatigue vs. grande forme, aucune colère vs. irritabilité, concentration vs. déconcentration. Étaient aussi évalués avec le même principe le niveau d'envie de faire la fête, la libido, la douleur, et le fait de se sentir critiqué par les autres.

Les cues

Deux types de cues étaient évalués : les cues standards et les cues individuels.

Cues standards : A chaque évaluation, le sujet notait s'il avait été en contact avec des cues spécifiques à la substance à l'origine de sa prise en charge. Il devait répondre en cochant les cues rencontrés depuis la dernière évaluation sur une liste déroulante à choix multiples, proposant de 9 à 16 cues standards selon la substance. Les cues standards comprenaient les objets ou contextes généralement associés à l'usage de sa substance, tels que la vue ou l'odeur de la substance (par exemple : *paquet de cigarette, bouteille de bière*), des objets (par exemple : *seringue, briquet, verre*) ou des lieux associés à la consommation (par exemple : *bar, bureau de tabac*).

Cues individuels : Avant le début de l'étude, l'évaluateur demandait au sujet de citer les situations, contextes, environnements, objets, activités ou émotions qu'il associait personnellement à sa consommation de substance. Cette liste de cues individuels était ensuite intégrée au programme PMAT du sujet afin d'apparaître dans les questionnaires d'évaluation en vie quotidienne. A chaque évaluation, le sujet notait s'il avait été en contact avec ses cues individuels. Il devait répondre en cochant les cues rencontrés depuis la dernière évaluation sur une liste déroulante à choix multiples.

Les repas

A chaque évaluation, il était demandé au sujet s'il avait consommé de la nourriture depuis le dernier questionnaire et, si oui, il devait préciser s'il s'agissait d'un petit encas, d'un repas normal, ou d'un très grand repas. Il devait également noter le type d'aliments consommés (*sucré, salé, gras, etc*) ainsi que l'intensité du plaisir pris en mangeant sur une échelle visuelle analogique allant de 1 à 7.

Le sommeil

Chaque matin, les sujets devaient noter le nombre d'heures dormies, ainsi que cocher sur une liste à choix multiples les éventuels problèmes de sommeil rencontrés la nuit

précédente : *difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, réveil précoce, difficultés à se réveiller, autre problème de sommeil.*

2.3. Modèles statistiques

Les données EMA peuvent être structurées sur deux niveaux hiérarchiques : le niveau de l'individu (inter-individuel, niveau 2), et le niveau des observations EMA (intra-individuel : mesures répétées chez un même individu, niveau 1). Les analyses ont été réalisées avec le programme HLM (Hierarchical linear and non linear modeling program), version 6.03 (Raudenbush et al., 2005). Les analyses correspondaient à des analyses de régression standard mais ajustées pour la dépendance des observations pour chaque individu. Voici par exemple la façon de modéliser, au niveau des observations (niveau 1), l'effet du craving sur l'usage de substance, avec ajustement sur âge et sexe. Le modèle général s'écrit comme suit :

$$\text{Usage de substance}_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}\text{Craving}_{ij} + r_{ij}$$

où β_{0j} représente le score d'usage de substance i attendu pour la personne j quand le score de craving est zéro, $\beta_{1j}\text{Craving}_{ij}$ représente le changement attendu du score d'usage de substance i pour la personne j en fonction du craving précédant, et r_{ij} est le risque d'erreur associé à l'observation i pour la personne j . Au niveau des observations (niveau 1), les intersections et les pentes étaient ensuite modélisées au niveau de la personne (niveau 2) en utilisant les équations suivantes :

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}\text{Sexe}_j + \gamma_{02}\text{Age} + u_{0j}$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11}\text{Sexe}_j + \gamma_{12}\text{Age}$$

où γ_{00} est l'intersection globale et γ_{01} , γ_{02} sont les effets principaux du sexe, et de l'âge; γ_{10} est l'effet principal sur le craving et γ_{11} , γ_{12} sont les termes d'interaction multi-niveaux pour le sexe, ou l'âge, concernant l'association entre craving et usage de substance. Concernant les résultats, le t-ratio correspondait à la valeur statistique pour l'hypothèse nulle quand tous les paramètres étaient égaux à 0.

Les analyses n'impliquant pas de données EMA ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP® version 9.0 (SAS Institute Inc., North Carolina).

3. RÉSULTATS

**Manuscrit 2 : Ecological Momentary Assessment in
alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A
comparison of feasibility and validity**

Ce travail a donné lieu à la publication d'un article dans Drug and Alcohol Dependence : (Serre et al., 2012) *Ecological Momentary Assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity*. Drug Alcohol Depend 126, 118-123



Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity

Fuschia Serre^{a,b}, Melina Fatseas^{a,b,c}, Romain Debrabant^{a,b}, Jean-Marc Alexandre^{a,b}, Marc Auriacombe^{a,b,*}, Joel Swendsen^c

^a Laboratoire de psychiatrie/SANPSY, CNRS UMR 3413, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

^b Département d'Addictologie, CH Charles Perrens and CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^c Univ. Bordeaux, CNRS 5287, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 February 2012

Received in revised form 26 April 2012

Accepted 30 April 2012

Available online 28 May 2012

Keywords:

Experience sampling methodology

Ecological momentary assessment

Ambulatory monitoring

Feasibility

Validity

Drug dependence

Drug addiction

ABSTRACT

Background: Despite growing use of computerized ambulatory monitoring in substance dependence research, little is known about the comparative feasibility and validity of these novel methods by substance type. This study compares the feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in outpatients seeking treatment for alcohol, tobacco, cannabis or opiate dependence.

Methods: A total of 109 participants were recruited from an outpatient treatment center and completed standard clinical instruments followed by 2 weeks of computerized ambulatory monitoring of daily life experiences and substance use.

Results: Individuals with cannabis dependence had the lowest rates of study acceptance (31%) as well as compliance with the repeated electronic interviews (79.9%), while those with tobacco dependence had the highest rates (62% and 91.0%, respectively). Concurrent validity was found between scores from standard clinical instruments and similar constructs assessed in daily life, with no difference by substance group. While no fatigue effects were detected, change in some variables was observed as a function of time in the study.

Conclusions: Computerized ambulatory protocols are feasible and provide valid data in individuals with diverse forms of dependence, but compliance to repeated sampling methodology may vary by substance type.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Ambulatory monitoring methods such as ecological momentary assessment (EMA; Stone and Shiffman, 1994) and the experience sampling method (ESM; Csikszentmihalyi and Larson, 1987) permit the assessment of behaviors and symptoms in real-time and in ecologically valid conditions. The development of electronic handheld devices (e.g., PDAs and smartphones) have greatly improved the accuracy of ambulatory data collection and their importance to diverse health care domains has recently been underscored by the National Institutes of Health (NIH, 2011). Concerning their application to substance use disorders, mobile technologies have led to many important advances in the study of temporal associations among daily life variables associated with commonly used substances such as alcohol (Cooney et al., 2007; Krahn et al., 2005; Litt et al., 1998; Lukasiewicz et al., 2005; Swendsen et al., 2000) and

tobacco (Carter et al., 2008, 2010; Minami et al., 2010; O'Connell et al., 2004; Piasecki et al., 2008; Shiffman, 2009b). However, investigations using these novel methods among illegal drug users are limited in number, and in particular no information is currently available concerning their feasibility or validity relative to individuals with cannabis dependence.

Previous methodological investigations of computerized ambulatory monitoring have addressed three main issues concerning its feasibility and validity. The first concerns the general acceptability of these techniques among patients as well as the compliance of recruited samples with the repeated daily assessments. Unfortunately, methodologically oriented studies have been based on recruitment through public advertisements and therefore cannot accurately estimate overall refusal rates (e.g., Johnson et al., 2009a), and clinical studies have not typically presented this information when describing participating samples (Epstein et al., 2009; Preston et al., 2009). In addition, previous methodological studies were limited to highly specific samples such as homeless individuals (Freedman et al., 2006) or women involved in intimate relationships (Johnson et al., 2009a). The potential correlation of gender or other sociodemographic variables with study acceptance or compliance is therefore largely unknown. A second issue examined in

* Corresponding author at: Département d'Addictologie, CHCP, 121 rue de la Béchade, 33076 Bordeaux Cedex, France. Tel.: +33 556 561 738; fax: +33 556 561 727.

E-mail address: marc.auriacombe@u-bordeaux2.fr (M. Auriacombe).

previous validation studies concerns the potential fatigue effects or other time-dependent effects that may be induced by repeated daily assessments. The limited number of investigations to provide empirical tests of these effects has demonstrated that while compliance does not decrease over the course of the study, there appears to be some indication that certain variables may change as a function of time in the study. However, only 3 studies have examined these effects in smokers (Rowan et al., 2007), problem drinkers (Hufford et al., 2002), and heroin or cocaine users (Johnson et al., 2009b). A final issue concerns the validity of daily life measures relative to traditional instruments, with positive findings being reported only for alcohol (Hufford et al., 2002; Litt et al., 2000; Todd et al., 2005), and heroin or cocaine (Johnson et al., 2009a). Little is known about the validity in other substance using populations and, more broadly, no study to date has provided direct comparisons among different substance classes concerning these methodological issues.

The present investigation examined the feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in patients with alcohol, tobacco, cannabis and opiates dependence. Upon treatment enrollment, patients were contacted to participate in ambulatory monitoring of daily life experiences and substance use using electronic interviews administered four times per day over a 2-week period. The specific objectives were to compare among the four groups of substance-dependent individuals: (1) study acceptance rates among all contacted individuals as well as average compliance rates with daily life interviews; (2) the potential changes in response rates and variable intensity or frequency as a function of time in the study; and (3) the concurrent validity of ambulatory measures relative to standard clinical instruments.

2. Methods

2.1. Participants

Participants were contacted upon enrollment for substance dependence treatment in an outpatient clinic in Bordeaux, Aquitaine, France. Patients were eligible for inclusion if they met DSM-IV substance dependence criteria for alcohol, tobacco, cannabis, or opiates, were between 18 and 65 years of age, and did not demonstrate active psychosis or severe cognitive impairment. The local research and ethics committees approved this study and all subjects gave their written informed consent to participate in the study. All participants received standard care during the study. The outpatient treatment program consisted of pharmacotherapy (when available) to reduce withdrawal symptoms and alleviate craving (methadone and buprenorphine were used for opiate dependence, acamprosate and naltrexone were used for alcohol, and nicotine replacement was used for tobacco). Pharmacotherapy was combined with individual behavioral treatment focused on relapse prevention and increasing social support. Drug testing was performed on a routine basis to monitor substance use outcomes.

2.2. Procedure

Ambulatory assessment started after a target quit date that was determined in consultation with the patient's physician. After this date, full abstinence was encouraged but with no consequences for the patient if he or she failed to achieve this goal. The 2-week period of ambulatory assessments typically consisted of in subsequent attempts at quitting and ongoing use, which highly overlapped with baseline experiences.

Upon enrollment in treatment, all eligible patients were proposed participation in the study. Individuals who accepted received a 1-h clinical interview to assess addiction severity, psychiatric comorbidity, medical disorders and social adjustment. Subjects

provided supervised urine samples and alcohol breath-tests. Urine analysis and breath-tests were used to check inclusion criteria and to encourage patients to provide accurate self-reports of substance use. After these assessments, a 30-min training session was provided on computerized ambulatory assessment, including indications in how to use the electronic personal digital assistant (PDA) and training concerning the meaning of all questions and response choices that would be administered over the ambulatory monitoring period. Participants were given PDAs to carry with them for 14 days, and each PDA was programmed to administer four electronic interviews per day, between 8:00 am and 11:00 pm. Signal schedules were randomized across participants. The PDA permitted responses to be provided within a 20-min period following the interview signal and all data entry were time-stamped. The start day for each participant corresponded to the beginning of treatment as determined by the patient's clinician. Participants were met at the treatment center by research staff approximately twice per week, or were contacted by telephone to encourage compliance twice over the course of the study. Additional urine analysis and alcohol breath tests were conducted during the ambulatory monitoring phase and at its completion. Financial compensation was provided as a function of number of electronic interviews completed, with a maximum of 100€ for participants completing 75% or more of electronic assessments.

2.3. Clinical measures

2.3.1. Diagnostic assessment. DSM-IV diagnostic criteria for substance use disorders and psychiatric disorders were assessed with the Mini International Neuropsychiatric Interview – Plus (Sheehan et al., 1998). The MINI-Plus is a structured diagnostic interview providing standardized assessment of 18 major psychiatric diagnoses defined according to Axis I DSM-IV (anxiety disorders, mood disorders, psychotic disorders, addictive disorders, eating disorders; American Psychiatric Association, 1994) and the diagnosis of antisocial personality disorder (Sheehan and Lecrubier, 2004).

2.3.2. Addiction severity. Sociodemographic characteristics and substance-related data were assessed with the Addiction Severity Index (Briseau et al., 1999; McLellan et al., 1992). The Addiction Severity Index (ASI) is a semi-structured interview for use among substance abusers. We used a modified and validated French version of the ASI to take into account tobacco and behavioral addictions (Auriacombe et al., 2004; Denis et al., 2010). The ASI explores seven areas of the subject's life that may be affected by the use of addictive substances or behavior: medical status, employment/support status, substances (including alcohol, tobacco, behavior, gambling, eating disorders), family and social relationships, legal status, and psychological status. These data are used to generate scores for each domain, thereby reflecting the severity of the subject's condition. For the purpose of the study, we used the Interviewer Severity Ratings (ISR) from the drug, alcohol and tobacco sections, that indicate the degree of patient's needs for treatment using a ten-point scale from 0 to 9.

2.3.3. Anxiety and depressive symptoms. Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) were used to assess depression and anxiety symptoms. These questionnaires are self-administered and possess high internal consistency (Beck et al., 1961, 1988).

2.4. Ambulatory measures

2.4.1. Substance use. At each electronic interview, participants were asked if they had used in the hours since the previous assessment the substance that initiated their treatment, followed by

questions concerning the use of any form of psychoactive substance during that time period (tobacco, alcohol, opiates, cocaine, amphetamine, cannabis or other substances). In addition, the last electronic interview each evening retrospectively assessed for the entire day the quantity of each substance used.

2.4.2. Mood states. Mood states were assessed using a modified version of Larsen and Diener's eight-factor mood circumplex (Larsen and Diener, 1992). Each mood state is assessed on a 7-point Likert scale that asked participants to evaluate their mood at the moment each signal occurs. For the purpose of this study, only happy/sad and calm/anxious mood states were examined as they provided the close correspondence with clinical measures of anxiety and depression.

2.4.3. Daily life context. Participants were asked to describe their environment, social context and activities at the moment of the interview. For each assessment, participants were asked to choose from a list of items from each category. For the purpose of this study, two high-frequency items were chosen within each category, including being at home or in a work environment, being alone or with family, and working or being inactive.

2.5. Statistical analysis

Feasibility was assessed by examining study acceptance rates and compliance with the ambulatory monitoring protocol over the 2-week assessment period and by considering whether any PDA were lost, stolen or damaged. Study acceptance rates were examined among all eligible patients, compared on sociodemographic and addiction severity characteristics, and then compared according to the principal problematic substance (alcohol, tobacco, cannabis or opiates). Overall compliance was defined as the average response rate to the daily interviews. Minimum response rate was defined as completing at least 50% of electronic interviews, and high response rate as 75% of interviews completed. Data were analyzed in the whole sample and then compared according to the main problematic substance using alcohol as the reference group. Fatigue effects were evaluated by examining change in frequency of missing data as a function of time in study, and practice effect was assessed by change of assessment duration as a function of time. Concurrent validity was assessed by examining concordance between ambulatory monitoring recorded data on mood and substance use with clinical measures of these same constructs. Time-dependent effects were evaluated by examining changes in the frequency of reports of activity, social and environmental contexts as a function of time in the study. Between-group comparisons on individual averages were evaluated by analysis of variance for quantitative variables and by Pearson's chi-square tests for categorical variables. When differences were found, we performed Tukey–Kramer post hoc tests.

Due to the multilevel structure of repeated assessments in daily life, concurrent validity analyses were performed using Hierarchical Linear and non-linear Modeling Version 6 (Scientific Software International) to adjust for dependencies in the data. Means-as-outcomes models were used for continuous outcome variables and

Table 1

Sociodemographic and substance use characteristics among individuals accepting or refusing participation.

	Acceptance, n = 109	Refusal, n = 151	p
Age (SD)	35.2 (10.9)	34.1 (10.2)	ns
Sex (% female)	31.2%	25.2%	ns
Married, with family or cohabiting	70.1%	64.9%	ns
Employed	61.3%	64.0%	ns
ASI ISR ^a			
Illegal drug (SD)	3.8 (3.0)	4.2 (2.8)	ns
Alcohol (SD)	3.3 (2.8)	3.9 (2.6)	ns
Tobacco (SD)	4.1 (2.0)	4.1 (4.0)	ns

^a ASI: Addiction Severity Index; ISR: Interviewer Severity Ratings.

Bernoulli models for dichotomous outcome variables. Following examination of validity in the overall sample, interaction terms were then entered into all models to test variation by substance group.

3. Results

3.1. Study acceptance rates

From May 2009 to February 2011, 260 patients who sought treatment in the outpatient treatment center met inclusion criteria for participating in the study. Among these eligible patients, 42% agreed to participate ($n = 109$) and the acceptance rate varied by substance type (Pearson $\chi^2 = 11.2$, $p = 0.011$). Acceptance rates were significantly lower for the cannabis group (31%) compared both to opiate (49%, $\chi^2 = 4.0$, $p = 0.046$), and to tobacco (62%, $\chi^2 = 9.3$, $p = 0.002$), and was lower for the alcohol group compared to tobacco (38% and 62% respectively, $\chi^2 = 6.6$, $p = 0.010$). The most frequent specific reasons for refusing participation were inconvenience of the study (25%), incompatibility with work (20%), lack of time (20%), and unwillingness to be involved in a research study (18%). When grouped into broader categories of personal, environmental, or methodological reasons, opiate group participants more frequently cited environmental constraints (66.7%) as the reason for declining participation in the study, while tobacco participants more frequently cited characteristics of the study's methodology (77.8%). Comparisons between eligible subjects who refused to participate and those who accepted showed no significant differences for sociodemographic or addiction severity characteristics (see Table 1). However, comparisons within each substance group demonstrated higher ASI drug Interviewer Severity Ratings in the cannabis group for those accepting participation relative to those refusing (6.6 vs. 6.0; $p = 0.008$).

3.2. Compliance rates among enrolled patients

Table 2 demonstrates that the average response rate for the full sample with the multiple ambulatory assessments was 83.3%. A comparison by substance type revealed an overall significant difference in the average response rate ($F = 2.87$, $df = 108$, $p = 0.04$), but post hoc analysis did not reveal any significant differences when compared individually. The majority of participants in all groups

Table 2

Compliance rates among participants in ambulatory monitoring for the overall sample as well as by the substance at origin of treatment.

	Total, n = 109	Alcohol, n = 38	Tobacco, n = 23	Opiates, n = 27	Cannabis, n = 21	p
Average response rate (SD)	83.34% (14.90)	81.12% (15.35)	91.04% (8.85)	82.59% (15.89)	79.87% (16.05)	<.05
Thresholds of compliance minimum						
>75%	78.0%	73.7%	91.3%	71.4%	77.8%	ns
>50%	96.3%	97.4%	100%	95.2%	92.6%	ns
Assessment duration in minutes (SD)	4.13 (1.68)	4.50 (2.15)	3.41 (1.17)	4.30 (1.46)	4.00 (1.23)	ns

Table 3

Concurrent validity and time-dependent effects among participants in ambulatory monitoring.

Ambulatory variable	Clinical variable	Coef.	SE	T ratio
Substance use	Addiction severity (ASI) ^a	0.467	0.229	2.037 [*]
Anxious mood	Anxiety symptoms (BAI) ^b	0.034	0.009	3.680 ^{***}
Sad mood	Depression symptoms (BDI) ^c	0.032	0.009	3.409 ^{***}
Time-dependent effects		Coef.	SE	T ratio
Missing data		–0.008	0.005	–1.565
Electronic interview duration		–0.176	0.039	–4.467 ^{***}
Activity frequency				
Doing nothing		0.010	0.037	0.270
Working		0.031	0.037	0.835
Social interaction				
Alone		0.075	0.029	2.614 ^{**}
With family		–0.062	0.028	–2.221 [*]
Environmental context				
At home		–0.020	0.032	–0.624
At work		–0.028	0.042	–0.657

^a Comparison of main problematic substance (alcohol, tobacco, opiates or cannabis) use with Addiction Severity Index (ASI), Interviewer Severity Ratings (ISR): ISR alcohol for alcohol group, ISR tobacco for tobacco group, and ISR drug for opiates and cannabis groups.

^b Beck Anxiety Inventory.

^c Beck Depression Inventory.

^{*} $p < 0.05$.

^{**} $p < 0.01$.

^{***} $p < 0.001$.

All models adjust for age and sex.

were polysubstance users, particularly due to high smoking rates. During the ambulatory monitoring period, the use of additional substances other than the substance of treatment (and excluding smoking) was highest for the opiate group (44.7%), followed by cannabis (35.1%), alcohol (20.0%) and nicotine (14.2%). High compliance, defined as having completed at least three-fourths of all assessments was reached by 78% of the sample, and the minimum response rate (at least half of assessments completed) by 96% of participants. Overall compliance rates were also highest among individuals who consumed only one substance (93.2%) compared to those who consumed two (84.0%) or more than two (80.5%) substances during the ambulatory monitoring period. The mean duration of the electronic assessments was 4.1 min (SD = 1.7), with no significant differences between substance groups.

3.3. Concurrent validity

For the sample as a whole, the average clinical scores were $M = 6.50$ (SD = 0.72, range 5–8) for ASI addiction severity, $M = 17.97$ (SD = 12.24, range 1–51) for BAI anxiety and $M = 19.82$ (SD = 11.41, range 0–50) for BDI depression. Data from the ambulatory monitoring period revealed mean scores of $M = 3.58$ (SD = 1.54, range 1–7) for anxious mood, $M = 3.62$ (SD = 1.30, range 1–7) for sad mood, and an overall frequency of observations for the categories of ‘doing nothing’ ($n = 819$), ‘working’ ($n = 468$), ‘being alone’ ($n = 1623$), ‘being with family members’ ($n = 2132$), ‘being at home’ ($n = 2878$), and ‘being at work’ ($n = 362$). The rate of substance use across the 2-week ambulatory monitoring period was 32.67% ($n = 1539$), with the rates of slips being lowest for the opiate group (12.25%), followed by alcohol (30.85%), cannabis (40.11%), and tobacco (50.80%).

Comparisons between these ambulatory monitoring data and clinical measures are presented in Table 3. In the overall sample, reports of substance use during ambulatory monitoring were significantly and positively correlated with ASI Interviewer Severity Ratings related to the substance at origin of treatment. Levels of anxious and sad moods experienced during the ambulatory

monitoring phase were also significantly correlated with BAI and BDI scores at intake. The association of clinical measures with EMA data did not vary by substance type, with the exception that the association between the BDI and EMA sad mood was of somewhat smaller magnitude for the tobacco group.

3.4. Time-dependent effects

Fatigue, practice effects and time-dependent change in variable frequency are also presented in Table 3. No significant change in missing data frequency was observed by day in the study, but a significant decrease in response time was observed as a function of time. While the activity and environmental categories examined did not vary by study duration, participants were more likely over the course of the study to complete the ambulatory assessment alone and less likely to complete it in the company of family members. Substance type had no effect on the significance of these effects.

4. Discussion

Ambulatory monitoring strategies such as EMA or ESM use mobile technologies to examine symptoms and behavior in real-time and across daily life contexts. Although previous studies have extensively applied these methods in the study of nicotine (Griffith et al., 2009; O’Connell et al., 1998) and alcohol dependence (Hufford et al., 2002; Litt et al., 1998; Magneberg, 1998), their use in investigations of illegal substances has been relatively limited. Moreover, as most investigations have focused on specific types of substances, information is lacking concerning their comparative feasibility or validity across substance classes and using comparable methodology. The present study examined these issues among individuals seeking treatment for alcohol, tobacco, cannabis or opiate dependence through mobile assessments over a 2-week period.

A key element in understanding the feasibility of EMA concerns the initial acceptance rates among all individuals solicited for participation. In the present study, this rate was found to be 42% and therefore considerably lower than previous reports (Johnson et al., 2009b). Such a discrepancy is likely explained by previous estimates being based on samples recruited through clinic advertisements or that include individuals who have already accepted participation in other investigations. By contrast, the present estimates are based on all individuals seeking treatment in an ambulatory addiction treatment center. The rates observed are similar to those reported among individuals at initial treatment enrollment, including a small sample of cocaine-dependent methadone patients (Husky et al., 2008), heroin users beginning methadone maintenance therapy (Barta et al., 2009), and smokers interested in quitting (O’Connell et al., 2004). These lower acceptance rates are therefore likely to represent a more precise estimate of overall acceptability for EMA studies among the population of individuals seeking treatment for substance dependence. Despite this lower rate, however, it is important to note that few differences were observed between patients accepting and those refusing participation relative to sociodemographic characteristics or addiction severity. The lower acceptance rate therefore did not appear to significantly change the nature of the recruited sample.

During the 2-week study period, compliance of the sample as a whole was over 80% and almost all individuals completed at least half of all programmed assessments. These compliance rates are similar or greater than those found in previous studies, including reports for illegal substance users that range from 65% to 80% (Epstein et al., 2009; Freedman et al., 2006; Galloway et al., 2008; Johnson et al., 2009a). Concerning differences by substance type, compliance was also greatest among individuals in the tobacco

group and consistent with the rate of 90% reported by previous investigations (Gwaltney et al., 2005a,b; Shiffman et al., 2004). While somewhat lower than the tobacco group, the rates observed for alcohol, opiates and cannabis were nonetheless high. Moreover, no fatigue effects were observed and none of the EMA devices were lost, stolen or sold regardless of substance type. Taken together, these findings provide strong support for the feasibility of EMA across a range of psychoactive substances and indicate that reservations about the use of such methods particularly among patients who use illegal drugs and engage in related illegal activities may be exaggerated. However, it should be reiterated that participants were compensated for their degree of participation and, while variable compensation is frequent in EMA studies, lower rates may be observed in studies not using this strategy.

The validity of EMA data was examined relative to potential biases associated with the repeated assessment of daily life variables, as well as by the concurrent validity of these variables relative to traditional clinical instruments. The present study found no evidence of salient time-dependent effects, as the frequency of most activities and environments did not change during the observed period. While these findings are generally consistent with the study of Johnson et al. (2009a), participants in the present study were more likely to be alone and less likely with family as a function of time in the study. This effect was observed only in the overall sample, and was not associated with a particular class of substances. Such findings may reflect the choice of participants to be in a quiet environment or to otherwise isolate themselves when completing electronic interviews, or other factors such as treatment-related change in social behavior in the goal of avoiding relapse risk. The nature of the data collected cannot confirm if such behavioral change is associated with the ambulatory methodology, but indicates that reactivity to the method is at least possible and that researchers may therefore consider using an indicator of time as a covariate in analyses. Finally, support for the concurrent validity of EMA data was observed relative to clinic-based instruments, with little or no differences by substance type. These findings are therefore consistent with previous research demonstrating validity of ambulatory monitoring data in alcohol or substance problematic users (Hufford et al., 2002; Litt et al., 2000; Shiffman, 2009a) but also confirm few differences by substance type.

This investigation constitutes the largest study to date to examine the feasibility and validity of EMA in individuals with substance dependence. Additional strengths include its direct comparison of diverse substance classes as well as providing the first examination of EMA validity among cannabis-dependent individuals. However, the findings also demonstrate that overall study acceptance rates may be lower than previously reported, and indicate the possibility of time-dependent changes that should be examined carefully by researchers. The results are interpretable only relative to treatment-seeking samples and the moderate number of participants for each treatment group may have hindered the identification of more subtle differences associated with specific substances. Concerning design issues, this investigation was based exclusively on signal-contingent reports and therefore cannot be used to estimate the feasibility or validity of event-contingent reports that are also common in substance use research. In addition, a more pertinent test of concurrent validity may involve linking ambulatory data with comparison variables collected over the same time period. This type of comparison was not possible in the present investigation and may have reduced correlations with clinic-based measures. The concept of reactivity to repeated ambulatory monitoring should also be examined in non-treated samples in order to avoid confounds with expected clinical change, and it would ideally compare ambulatory protocols of differing intensities or durations. Nonetheless, the results overall provide strong support both for the feasibility of this approach to data collection and for the validity of

data collected for a range of legal and illegal substances. Future investigations may compare validity and reactive effects for additional substance classes, as well as to examine the potential of this method as a means of therapeutic intervention.

Role of funding source

Funding for this study was provided by a Research Grant PHRC (2006–2012) from the French Ministry of Health, Research Grant AAP-Recherche-CRA (20091301018) from the Aquitaine Regional Council and French Government Addiction Agency MILDT grant 2010 to M. Auriacombe, French National Research Agency PRA-CNRS-CHU-Bordeaux award (2008–2010) to M. Fatseas, and from a CNRS ATIP award to J. Swendsen. The funding sponsors had no role in the design and conduct of the study, in the collection, analysis, and interpretation of the data, or in the preparation, review, or approval of the manuscript. The researchers confirm their independence from funders and sponsors.

Contributors

Marc Auriacombe was the overall principal investigator of the study, obtained funding and access to participants. Joel Swendsen supervised data collected using the ecological assessment method (EMA/ESM). Marc Auriacombe, Joel Swendsen and Melina Fatseas developed the study design and methods. Fuschia Serre, Melina Fatseas, Jean-Marc Alexandre, Romain Debrabant, participated in patient recruitment and data collection. Fuschia Serre, Melina Fatseas, Joel Swendsen undertook analysis and interpretation of data and the drafting of the manuscript. Fuschia Serre, Melina Fatseas, Joel Swendsen and Marc Auriacombe, undertook the critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors have reviewed and approved the current version of the manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

Marc Auriacombe is Adjunct Assistant Professor in the Department of Psychiatry of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.

References

- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.
- Auriacombe, M., Denis, C., Lavie, E., Fatséas, M., Franques-Rénéric, P., Daulouède, J.-P., Tignol, J., 2004. Experience with the Addiction Severity Index in France. A Descriptive Report of Training and Adaptation to Tobacco and Non-substance-Addictive Behaviors. 66th College on Problems of Drug Dependence, San Juan, Porto Rico.
- Barta, W.D., Kurth, M.E., Stein, M.D., Tennen, H., Kiene, S.M., 2009. Craving and self-efficacy in the first five weeks of methadone maintenance therapy: a daily process study. *J. Stud. Alcohol Drugs* 70, 735–740.
- Beck, A.T., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 667–675.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 893–991.
- Brisseau, S., Auriacombe, M., Franques, P., Daulouède, J.P., Tignol, J., 1999. L'Addiction Severity Index. *Le Courrier Addict.* 5, 200–203.
- Carter, B.L., Lam, C.Y., Robinson, J.D., Paris, M.M., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2008. Real-time craving and mood assessments before and after smoking. *Nicotine Tob. Res.* 10, 1165–1169.
- Carter, B.L., Paris, M.M., Lam, C.Y., Robinson, J.D., Traylor, A.C., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2010. Real-time craving differences between black and white smokers. *Am. J. Addict.* 19, 136–140.

- Cooney, N.L., Litt, M.D., Cooney, J.L., Pilkey, D.T., Steinberg, H.R., Oncken, C.A., 2007. Alcohol and tobacco cessation in alcohol-dependent smokers: analysis of real-time reports. *Psychol. Addict. Behav.* 21, 277–286.
- Csikszentmihalyi, M., Larson, R., 1987. Validity and reliability of the experience-sampling method. *J. Nerv. Ment. Dis.* 175, 526–536.
- Denis, C., Fatséas, F., Vittet, S., Beltran, V., Daulouède, J.P., Auriacombe, M., 2010. French Modified Addiction Severity Index: Psychometrics Properties in Tobacco Users and Validity of the Added Tobacco Section. 72nd College on Problems of Drug Dependence, Scottsdale, Arizona.
- Epstein, D.H., Willner-Reid, J., Vahabzadeh, M., Mezghanni, M., Lin, J.L., Preston, K.L., 2009. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 88–94.
- Freedman, M.J., Lester, K.M., McNamara, C., Milby, J.B., Schumacher, J.E., 2006. Cell phones for ecological momentary assessment with cocaine-addicted homeless patients in treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 30, 105–111.
- Galloway, G.P., Didier, R., Garrison, K., Mendelson, J., 2008. Feasibility of EMA using cellular telephones in methamphetamine dependent subjects. *Subst. Abuse Res. Treat.*, 9–14.
- Griffith, S.D., Shiffman, S., Heitjan, D.F., 2009. A method comparison study of timeline followback and ecological momentary assessment of daily cigarette consumption. *Nicotine Tob. Res.* 11, 1368–1373.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2005a. Situational correlates of abstinence self-efficacy. *J. Abnorm. Psychol.* 114, 649–660.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Balabanis, M.H., Paty, J.A., 2005b. Dynamic self-efficacy and outcome expectancies: prediction of smoking lapse and relapse. *J. Abnorm. Psychol.* 114, 661–675.
- Hufford, M.R., Shields, A.L., Shiffman, S., Paty, J., Balabanis, M., 2002. Reactivity to ecological momentary assessment: an example using undergraduate problem drinkers. *Psychol. Addict. Behav.* 16, 205–211.
- Husky, M.M., Mazure, C.M., Carroll, K.M., Barry, D., Petry, N.M., 2008. Using the experience sampling method in the context of contingency management for substance abuse treatment. *J. Appl. Behav. Anal.* 41, 635–644.
- Johnson, E.I., Barrault, M., Nadeau, L., Swendsen, J., 2009a. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in drug-dependent women. *Drug Alcohol Depend.* 99, 322–326.
- Johnson, E.I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., Granholm, E.L., Loh, C., Nadeau, L., Wittchen, H.U., Swendsen, J., 2009b. Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 18, 48–57.
- Krahn, D.D., Bohn, M.J., Henk, H.J., Grossman, J.L., Gosnell, B., 2005. Patterns of urges during early abstinence in alcohol-dependent subjects. *Am. J. Addict.* 14, 248–255.
- Larsen, R.J., Diener, E., 1992. Promises and problems with the circumplex model of emotion. In: Clark, M. (Ed.), *Review of Personality and Social Psychology*. Sage, Newbury Park, CA, pp. 25–59.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 1998. Ecological momentary assessment (EMA) with treated alcoholics: methodological problems and potential solutions. *Health Psychol.* 17, 48–52.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 2000. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction* 95, 889–900.
- Lukasiewicz, M., Benyamina, A., Reynaud, M., Falissard, B., 2005. An in vivo study of the relationship between craving and reaction time during alcohol detoxification using the ecological momentary assessment. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29, 2135–2143.
- Magneberg, R., 1998. The effect of electronic surveillance on alcohol misuse and everyday behavior. *Addict. Behav.* 23, 281–301.
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992. The fifth edition of the addiction severity index. *J. Subst. Abuse Treat.* 9, 199–213.
- Minami, H., McCarthy, D.E., Jorenby, D.E., Baker, T.B., 2010. An ecological momentary assessment analysis of relations among coping, affect and smoking during a quit attempt. *Addiction* 106, 641–650.
- NIH, 2011. Mobile technology and health care. *NIH Medline Plus* 5, 2–3.
- O'Connell, K.A., Gerkovich, M.M., Cook, M.R., Shiffman, S., Hickcox, M., Kakolewski, K.E., 1998. Coping in real time: using ecological momentary assessment techniques to assess coping with the urge to smoke. *Res. Nurs. Health* 21, 487–497.
- O'Connell, K., Schwartz, J., Gerkovich, M., Bott, M., Shiffman, S., 2004. Playful and rebellious states vs. negative affect in explaining the occurrence of temptations and lapses during smoking cessation. *Nicotine Tob. Res.* 6, 661–674.
- Piasecki, T.M., McCarthy, D.E., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2008. Alcohol consumption, smoking urge, and the reinforcing effects of cigarettes: an ecological study. *Psychol. Addict. Behav.* 22, 230–239.
- Preston, K.L., Vahabzadeh, M., Schmittner, J., Lin, J.L., Gorelick, D.A., Epstein, D.H., 2009. Cocaine craving and use during daily life. *Psychopharmacology (Berl.)* 207, 291–301.
- Rowan, P.J., Cofta-Woerpel, L., Mazas, C.A., Vidrine, J.I., Reitzel, L.R., Cinciripini, P.M., Wetter, D.W., 2007. Evaluating reactivity to ecological momentary assessment during smoking cessation. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 15, 382–389.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., 2004. The Mini International Psychiatric Interview – Plus (MINI-Plus). University of South Florida.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl. 20), 22–33 (quiz 34–57).
- Shiffman, S., 2009a. How many cigarettes did you smoke? Assessing cigarette consumption by global report, time-line follow-back, and ecological momentary assessment. *Health Psychol.* 28, 519–526.
- Shiffman, S., 2009b. Ecological momentary assessment (EMA) in studies of substance use. *Psychol. Assess.* 21, 486–497.
- Shiffman, S., Paty, J.A., Gwaltney, C.J., Dang, Q., 2004. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis of unrestricted smoking patterns. *J. Abnorm. Psychol.* 113, 166–171.
- Stone, A.A., Shiffman, S., 1994. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Ann. Behav. Med.* 16, 199–202.
- Swendsen, J.D., Tennen, H., Carney, M.A., Affleck, G., Willard, A., Hromi, A., 2000. Mood and alcohol consumption: an experience sampling test of the self-medication hypothesis. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 198–204.
- Todd, M., Armeli, S., Tennen, H., Carney, M.A., Ball, S.A., Kranzler, H.R., Affleck, G., 2005. Drinking to cope: a comparison of questionnaire and electronic diary reports. *J. Stud. Alcohol* 66, 121–129.

**Manuscript 3 : Determinants of craving in alcohol,
tobacco, cannabis and heroin dependence: A
comparison of substance-specific and person-specific
cues using mobile technologies**

Abstract

Background : Craving is a central component of addiction. Most of laboratory paradigms exploring this phenomenon have used substance-specific cues (e.g. drug paraphernalia or smell of alcohol) to experimentally induce craving, but recent laboratory research suggests that substance-dependent individuals are more reactive to their own cues (e.g. pictures of the individual's personal substance use environment), and that craving is of greater magnitude in settings that more closely resemble 'real world' environments. The main objectives of the present study were to assess substance-dependent patients directly in their natural environment with Ecological Momentary Assessment (EMA) to 1) examine the prospective association of craving with substance use, 2) compare the influence of substance-specific and personal-specific cues in the prediction of craving intensity and 3) assess the potential specificity of associations between cues and craving by substance type. *Methods:* A total of 132 participants were recruited from an outpatients treatment center and completed two weeks of computerized ambulatory monitoring of daily life experience. Patients were asked to describe in real-time their exposure to both substance-specific and personal-specific cues as well as their experience of craving and eventual substance use. *Results:* Craving intensity was strongly predictive of substance use, as reported at the same assessment, as well as over the subsequent 3 hours period. Results confirmed the unidirectional nature of this association, as substance use did not predict later craving. This study also confirmed that cues encountered in daily life were predictive of craving intensity reported at the same assessment as well as prospectively over several hours. Importantly, person-specific cues elicited a more robust effect on craving than do standard substance-specific cues. These results did not differ by type of substance. *Conclusion:* This study highlights the implication of craving and cue reactivity in substance use during quit attempt. Assessment of person-specific stimuli usually paired with substance use may be informative in identifying contexts highly predictive of relapse, and could be helpful to develop more relevant extinction-based treatment programs.

1. Introduction

Craving occupies a central place in theoretical models of addiction (Heinz et al., 2009; Sinha, 2009; Tiffany and Wray; Volkow et al., 2006), and its control has emerged as a primary goal for clinical strategies of relapse-prevention (Addolorato et al., 2005; Fareed et al., 2010; Heilig and Egli, 2006 ; O'Brien, 2005). In laboratory settings, craving has been shown to increase as a function of exposure to alcohol, tobacco and drug-associated environmental stimuli, visual cues and substance-related paraphernalia (Bordnick et al., 2008; Carter et al., 2009; Carter and Tiffany, 1999; Childress et al., 2008; Cooney et al., 1997; O'Brien et al., 1998; Upadhyaya et al., 2006; Yu et al., 2007). Despite growing recognition of the importance of cue-induced craving (Fatseas et al., 2011; Sinha et al., 2011), research has been limited by methodological barriers that have prevented the full investigation of cues as they naturally occur in the daily lives of substance-dependent individuals. In particular, the link between cues and craving expresses itself over periods ranging from seconds to hours and is therefore inaccessible to most research protocols (Lukasiewicz et al., 2007). Although this very brief life cycle can be adequately studied by certain experimental paradigms, real-world cue exposure is more varied than those in laboratory settings and may present considerable variability in triggering potential (Shiffman, 2009).

In response to these challenges, researchers have increasingly applied mobile assessment strategies, such as Ecological Momentary Assessment (EMA), which allow for the investigation of cue exposure and craving fluctuations in real-time and in the natural contexts of daily life. These ambulatory monitoring techniques have led to important advances in the study of temporal associations between craving and the use of alcohol (Litt et al., 2000), tobacco (Carter et al., 2008; Shiffman et al., 2002), and illegal drugs (Epstein et al., 2009; Hopper et al., 2006). However, investigations of cue reactivity using this approach have been limited in number and, with one exception (Epstein et al., 2009), have been restricted to tobacco (Gwaltney et al., 2005 ; McCarthy et al., 2006 ; O'Connell et al., 2011 ; Piasecki et al., 2008). As a result, little is known about whether the magnitude of these associations may vary by the substance type, or whether craving following exposure to specific cues may increase the risk of use for multiple substances. Most importantly, the range of cues examined in previous investigations using mobile assessments has most often focused on substance-focused cues (Epstein et al., 2009) or on exposure to other individuals using substances (Gwaltney et al., 2005; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008). To date, person-specific cues have not been examined using EMA despite their potential relevance for focused treatment interventions. Person-specific cues reflect the natural history of use for a specific individual, and have been suggested by laboratory research to elicit more

robust craving responses than substance-related cues (Conklin et al., 2010).

The present investigation examines this issue in outpatients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin dependence. Using EMA over a two-week period, patients were asked to describe in real-time their exposure to both substance-specific and personal cues as well as their experience of craving and eventual substance use. The main objectives were to: 1. examine the prospective association of craving and substance use, including potential bi-directional influences; 2. compare the influence of substance-specific and personal cues in the prediction of both craving and substance use; and 3. assess the potential specificity of associations between cues and craving by substance type.

2. Methods

2.1. Participants

Participants were contacted upon enrollment for substance dependence treatment in an outpatient clinic in Bordeaux, Aquitaine, France. Patients were eligible for inclusion if they met DSM-IV substance dependence criteria for alcohol, tobacco, cannabis, or opiates, were between 18 and 65 years of age, and did not demonstrate active psychosis or severe cognitive impairment. The local research and ethics committees approved this study and all subjects provided their written informed consent to participate in the study. All participants received standard care during the study, consisting principally in pharmacotherapy (when available) combined with individual behavioral treatment focused on relapse prevention. After quit date, full abstinence was encouraged but with no administrative or regulatory consequences for the patient if he or she failed to achieve this goal.

2.2. Procedure

The feasibility and validity of the ambulatory methodology was previously demonstrated in this sample (Serre et al., 2012). In summary, ambulatory assessment started after a target quit date that was determined in consultation with the patient's physician. Upon enrollment in treatment, all eligible patients were proposed participation in the study. Individuals who accepted received a 1-hour clinical interview to assess addiction severity, psychiatric comorbidity, medical disorders and social adjustment. A semi-structured interview was then conducted to identify the objects, individuals, circumstances or environmental contexts that were most often associated with substance use for that given participant. After person-specific cues were listed, they were immediately programmed into the EMA device in addition to cues

that were specific to the substance at the origin of treatment. Participants received a 30-minute training session on computerized ambulatory assessment, and were given PDAs to carry with them for 14 days, and each PDA was programmed to administer four electronic interviews per day, between 8:00 am and 11:00 pm. Signal schedules were randomized across participants, and each assessment last on average 4.13 minutes. Participants were met at the treatment center by research staff approximately twice per week, or were contacted by telephone to encourage compliance twice over the course of the study. Additional urine analysis and alcohol breath tests were conducted during the ambulatory monitoring phase and at its completion. Financial compensation was provided as a function of number of electronic interviews completed, with a maximum of 100€ for participants completing 75 % or more of electronic assessments.

2.3. Clinical measures

Diagnosis status. DSM-IV diagnostic criteria for current substance use disorders and psychiatric disorders were assessed in a structured diagnostic interview with the Mini International Neuropsychiatric Interview - Plus (Sheehan et al., 1998).

Addiction severity. Sociodemographic characteristics and substance-related data were assessed with the Addiction Severity Index (Briseau et al., 1999; McLellan et al., 1992). The Addiction Severity Index (ASI) is a semi-structured interview for use among substance abusers. We used a modified and validated French version of the ASI to take into account tobacco and behavioral addictions (Auriacombe et al., 2004; Denis et al., 2010). ASI explores seven areas of the subject's life that may be affected by the use of addictive substances or behavior: medical status, employment/support status, substances (including alcohol-, tobacco, behavior-, gambling-, eating- disorders), family and social relationships, legal status, and psychological status. These data are used to generate scores for each domain, thereby reflecting the severity of the subject's condition. For the purpose of the present study, the Interviewer Severity Ratings (ISR) from the drug, alcohol and tobacco sections were used.

2.4. Ambulatory measures

Craving. At each electronic interview, participants were asked about their desire to use the substance that initiated their treatment. They were instructed to rate the maximum level of craving they felt since the previous assessment on a 7-point scale (1 *no desire* to 7 *extreme desire*). Responses were integrated in analyses as a quantitative variable.

Substance use. At each electronic interview, participants were asked if they had used, since the previous assessment, the substance that initiated their treatment, followed by questions concerning the use of any form of psychoactive substance during that time period (tobacco, alcohol, opiates, cocaine, amphetamine, cannabis or other substances). Responses were integrated in analyses as a dichotomic yes/no variable.

Substance-specific cues. Participants were asked at each assessment if they had been in contact with cues specific to the substance at the origin of treatment. This was accomplished by proposing a list of 9 to 16 items for the target substance and participants were allowed to select a “none of that list” option if they were not in contact with any of the items proposed. Substance-specific cues included specific objects or contexts that typically accompany substance use, such as view or odor of the substance (a package of cigarette, a bottle of beer...), materials (e.g. syringe, lighter, glass...), or places paired with substance use (e.g. bar, cigar store). Responses were integrated in analyses as a quantitative variable (number of substance-specific cues)

Person-specific cues. Participants were asked at each assessment if they had been in contact with person-specific cues related to their personal history of use. In this way, participants were proposed to select cues from a list of items derived from a personal interview in which specific objects, individuals, circumstances or environmental contexts were identified as commonly paired with their own substance use. Participants were also allowed to select the “none of that list” option if they were not in contact with any of the items proposed. Responses were integrated in analyses as a quantitative variable (number of person-specific cues).

2.5. Statistical Analysis

Within-day associations among number of cues, craving intensity, and use of the substance that initiated the treatment (alcohol, tobacco, opiates or cannabis) were analyzed using hierarchical linear and nonlinear modeling in HLM, version 6.03 (Raudenbush et al., 2005). For the purpose of the study, we examined separately the number of substance-specific cues and the number of person-specific cues encountered since the last assessment. Relationship between cues, craving, and substance use were first examined in cross-sectional analyses, followed by time-lagged analyses where the number of cues, craving or substance use at any given assessment (T0) predicted the intensity of craving or substance use at the

subsequent assessments (T1,T2,T3). Multilevel linear models were used for continuous outcomes (craving ratings, number of cues), and Bernoulli models were used for dichotomous outcomes (substance use). Analyses of this type are analogous to standard regression analyses but adjust for dependencies among observations generated by each individual. The γ coefficients from these models represent the pooled within-person association between a predictor (e.g. craving ratings) and the outcome (e.g. substance use), and the t-ratios are the test statistic values for the null hypotheses that corresponding parameters are equal to zero. All analyses adjusted for the effects of age and sex.

3. Results

Table 1 provides a description of the clinical characteristics of the sample and information concerning mobile assessment of craving, cue exposure and substance use over the two-week period of mobile assessment. Polysubstance use was frequent over the two week period, with two-thirds of positive reports involving substances other than the substance at the origin of treatment. Most observations also included reports of exposure to multiple cues, whether substance-specific or person-specific.

The association of craving with use of the substance that initiated the treatment is presented in **Table 2**. This association was significant for the majority of waking hours, but was strongest when craving and substance use was assessed concurrently as well as prospectively for the prediction of substance use three hours later. These effects were equivalent for men and women, and did not differ by type of substance. When the prospective models were adjusted for initial substance use, craving remained a significant predictor of substance use over the subsequent 3 hour period ($\gamma = .137$, $SE=0.044$, $t=3.102$, $p=0.002$). This association was no longer significant for substance use 6 hours later ($\gamma = .035$, $SE=0.056$, $t=0.626$, $p>0.05$). Substance use was also examined as a predictor of later craving intensity, but the association was not significant when adjusting for initial craving levels.

The intensity of craving was examined next as a function of number and type of cues (**Figure 1**). Craving intensity was strongly associated with the number of concurrently-assessed substance-specific cues ($\gamma = 0.243$, $SE=0.044$, $t=5.500$, $p<0.001$), as well as the number of concurrently-assessed person-specific cues ($\gamma = 0.392$, $SE=0.060$, $t=6.542$, $p<0.001$). These cross-sectional associations did not vary significantly by sex, and they remained significant when adjusting for type of substance. However the association of alcohol-specific cues with alcohol craving was significantly stronger than for tobacco ($\gamma = -0.268$, $p=0.003$) or opiates ($\gamma = -0.266$, $p=0.007$), as well as stronger for person-specific cues

with alcohol craving than for tobacco ($\gamma = -0.219$, $p=0.019$) or opiates ($\gamma = -0.290$, $p=0.013$) (Figure 2).

Table 3 demonstrates the prospective associations of cues with craving intensity over subsequent hours. While the number of substance-specific cues experienced at any given assessment was not associated with craving intensity at the subsequent assessment three hours later ($\gamma = 0.044$, $SE=0.031$, $t=1.407$, $p>0.05$), person-specific cues predicted craving intensity over this same time period, ($\gamma = 0.126$, $SE=0.043$, $t=2.940$, $p=0.004$). This prospective association did not differ by sex or by type of substance, and neither type of cue significantly predicted craving intensity beyond a three hour period.

4. Discussion

Craving plays a central role in the relapse of dependent individuals and it is a major target of addiction treatment (Addolorato et al., 2005 b; O'Brien, 2005 a). The most widely studied determinants of craving have been the objects or stimuli that have been previously paired with substance use. Most of laboratory paradigms have used substance-specific cues (e.g. drug paraphernalia or smell of alcohol) to experimentally induce craving, but recent laboratory research has revealed greater craving induction with individual cues, such as pictures of the individual's personal substance use environment (Conklin et al., 2010). These results suggest that substance-dependent individuals are more reactive to their own cues, and that craving is of greater magnitude in settings that more closely resemble 'real world' environments. The main objectives of the present study were to assess substance-dependent patients directly in their natural environment with Ecological Momentary Assessment (EMA) to 1) examine the prospective association of craving with substance use and 2) examine cue-induced craving and compare standard- versus personal-specific cues. To our knowledge, this is the first such study to assess the effects of person-specific cues on craving intensity as they are experienced in daily life, as well as to examine the magnitude of association by substance type.

An important finding concerns the strong association between craving intensity and use of the substance that initiated treatment, as reported at the same assessment, as well as over the subsequent 3 hour period. These results were concordant with previous studies revealing an association between craving and use of various type of substance in experimental (al'Absi et al., 2005; Bottlender and Soyka, 2004; Monti et al., 1990; Sinha et al., 2006) observational (Allen et al., 2008; Baer et al., 1989; Flannery et al., 2003; Hartz et al., 2001; Heinz et al., 2006; Paliwal et al., 2008; Weiss et al., 2003) and EMA studies (Berkman et al., 2011a; Carter et al., 2008; Chandra et al., 2011; Dunbar et al., 2010; Epstein et al., 2009;

Hopper et al., 2006; Litt et al., 2000; Shiffman et al., 2002). However, the current analyses also confirmed the unidirectional nature of this association, as substance use did not predict later craving. These prospective analyses controlled for the status of the outcome variable at the time that the predictor variable was assessed (approximately three hours before). In this way, prospective associations observed are uninfluenced by the potentially synergistic association of craving and substance use, and therefore justify craving control as a primary strategy for promoting abstinence.

This investigation also confirmed previous findings that cues encountered in daily life are predictive of craving intensity reported at the same assessment as well as prospectively over several hours (Epstein et al., 2009). Importantly, however, the analyses demonstrated for the first time that 'individual' or person-specific cues in the natural environment elicit a more robust effect on craving than do 'standard' or substance-specific cues. The present research therefore extends the laboratory findings of Conklin et al. (Conklin et al., 2010) showing that exposure to personal environments can enhance craving and reactivity compared to standard environments. One hypothesis for this stronger association is that conditioning effects may be more salient when subjects are exposed in their own personal contexts of substance use. This notion is consistent with preclinical research and contemporary models of learning demonstrating that animals, after extinction to standard cue responses, relapsed when exposed to their original conditioning environments (Chaudhri et al., 2008; Crombag et al., 2008). This renewal effect highlights the major role of personal cues and environments in the risk of relapse, as contexts strongly influence extinction and resumption of learned behaviors (Bouton, 2002; Bouton et al., 2012). Importantly, the salience of person-specific cues in evoking craving and substance use may explain the failure of cue-exposure treatment in preventing relapse after successful extinction of the physiological and psychological responses to drug related standard stimuli (Conklin and Tiffany, 2002).

The current findings have significant clinical implications. First, our study highlights the relevance of tailoring treatment interventions toward cue-reactivity process and cue-induced craving as they may have a key place in the relapse process. Second, assessment of person-specific stimuli usually paired with substance use may be informative in identifying contexts highly predictive of relapse. The results therefore argue for developing novel procedures of extinction-based treatment programs that focus on a large variety of conditioned cues for each individual. We suggest that it is critical to consider the association between exposure to complex personal stimuli, cue-induced craving and substance-taking behavior to improve long-term substance use outcomes. From a research perspective, the present data also provide clues to enhance human models of relapse in addiction research.

Although recent laboratory studies provide further insight into the biological and neural substrates of cue-reactivity (Engelmann et al., 2012), the use of standard drug material exposure may lead to a lack of association between cue-induced craving and relapse susceptibility. More personalized cue-exposure procedures that are closely related to real-world experiences and conditioning should be further tested in human studies to better identify the underlying mechanisms of relapse vulnerability. Finally, laboratory models of individualized cue-induced craving could be effective in screening pharmacological agents or testing behavioral strategies to attenuate craving responses and to reduce relapse risk.

Specific limitations of the present study should be considered in interpreting the findings. One limitation was the low acceptance rate among eligible patients (42%). This point has been discussed in a previous validation paper based in this same sample, as comparisons between eligible subjects who refused to participate and those who accepted showed no significant differences for sociodemographic or addiction severity characteristics (Serre et al., 2012). However, it remains possible that other differences might distinguish those who accepted participation from all other contacted individuals. Recruitment rates were also significantly greater in the alcohol than in the cannabis group, even though the distribution across substance groups was representative of patients seeking treatment in this center, and more globally in France (EMCDDA, 2010). Finally, although a previous study in the same treatment setting showed good concordance between substance use self-report and urine analysis (Denis et al., 2012), it is possible that social desirability bias could have influenced EMA substance use reports.

In summary the present study provides novel evidence that individualized real-world cue exposure leads to robust craving reactivity and to substance use in substance dependent individuals. The findings underscore the need for more intensive efforts to develop behavioral treatments focused on individualized cue exposure procedures, as well as the need to determine their effects in preventing relapse.

Table 1. Description of the sample and daily life variables

	n	%	Mean	SD	Min	Max
Sample characteristics (n=132)						
Sex (female)	42	31.8%				
Main problematic substance use						
alcohol	39	29.5%				
tobacco	32	24.2%				
opiates	32	24.2%				
cannabis	29	22.0%				
Employed	80	62.5%				
Age			36.04	10.78	19	65
Education (years)			12.24	2.94	7	25
ASI ISR						
Medical			1.83	1.64	0	7
Employment			3.02	2.30	0	7
Alcohol			3.08	2.67	0	7
Illegal drug			3.92	3.02	0	8
Tobacco			4.27	2.05	0	8
Gambling / gaming			0.39	0.95	0	6
Eating disorders			0.34	1.23	0	7
Legal			1.08	1.29	0	6
Family / Social			2.64	1.93	0	7
Psychiatric			4.67	2.15	0	8
EMA reports (observations=5935)*						
Main problematic substance use	1936	32.9%	0.33	0.47	0	1
Others substance use	4013	67.6%	0.68	0.47	0	1
Craving intensity			3.43	2.07	1	7
Number of substance-specific cues			2.49	2.26	0	16
Number of person-specific cues			1.79	1.49	0	9
Total number of cues			4.27	3.22	0	20

*frequencies and percentages are based on the total number of positive reports over the assessment period; means are based on total number of EMA observations

Table 2. Craving as predictor of use of the substance that initiated the treatment, concurrently and prospectively

EMA variable	γ Coef	SE	df	T-ratio
<i>Substance use (transversal)</i>				
Craving intensity T0	0.429	0.065	5875	6.649***
<i>Substance use (3h)</i>				
Craving intensity T0	0.192	0.041	3804	4.730***
<i>Substance use (6h)</i>				
Craving intensity T0	0.108	0.050	2486	2.135*
<i>Substance use (9h)</i>				
Craving intensity T0	0.117	0.051	1237	2.281*

*p<.05, **p<.01, ***p<.001; adjusted for age and sex

Figure 1. Craving intensity as function of concurrently-assessed number of cues.

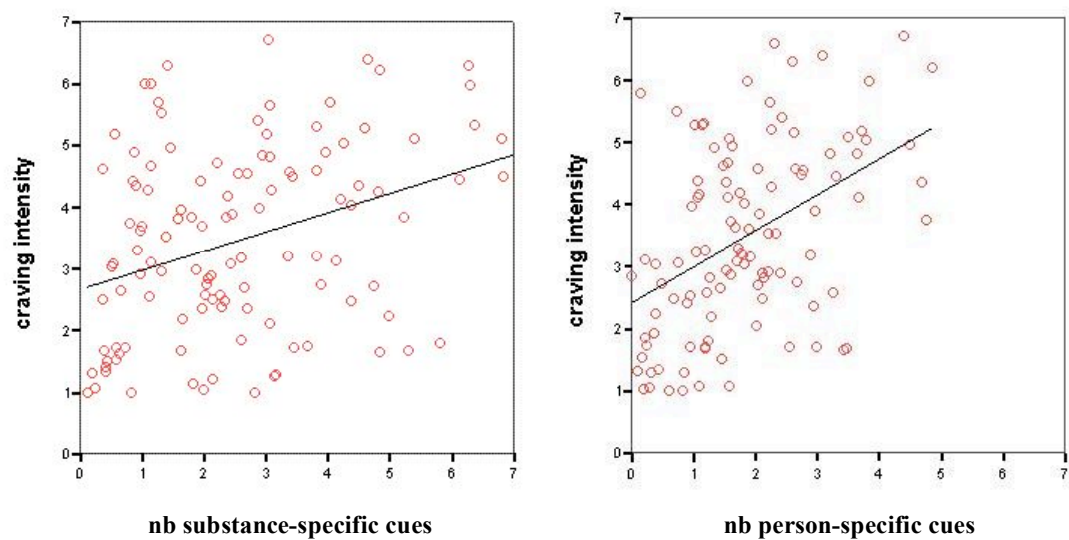
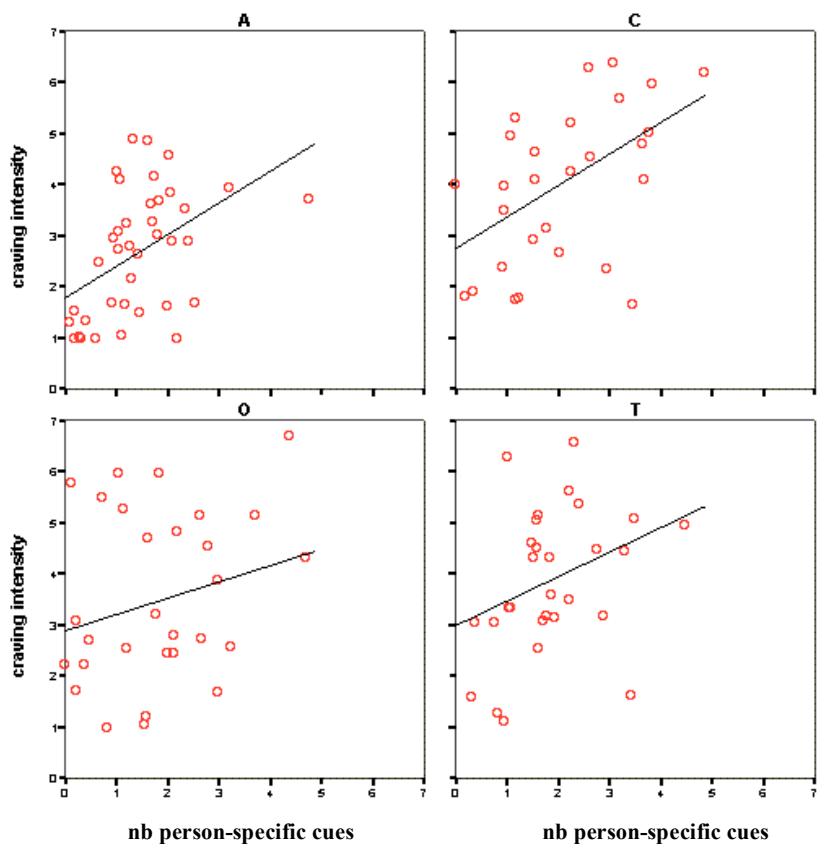


Figure 2. Craving intensity as function of number of person-specific cues: analysis by type of substance.



A: Alcohol; C: Cannabis; O: Opiates, T: Tobacco

Table 3. Number of cues as predictor of craving 3h, 6h, and 9h later

Predictor	Outcome	γ Coef	SE	Df	T-ratio
Nb Substance-specific Cues	Craving 3h	0.044	0.031	3838	1.407
Nb Person-specific Cues	Craving 3h	0.126	0.043	3838	2.940**
Nb Substance-specific Cues	Craving 6h	0.034	0.043	2512	0.792
Nb Person-specific Cues	Craving 6h	0.066	0.058	2513	1.131
Nb Substance-specific Cues	Craving 9h	0.047	0.038	1251	1.221
Nb Person-specific Cues	Craving 9h	0.187	0.071	1251	2.615**

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$; adjusted for age and sex

References

- Addolorato, G., Abenavoli, L., Leggio, L., Gasbarrini, G., 2005. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 51, 59-66.
- Addolorato, G., Abenavoli, L., Leggio, L., Gasbarrini, G., 2005 b. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 51, 59-66.
- al'Absi, M., Hatsukami, D., Davis, G.L., 2005. Attenuated adrenocorticotrophic responses to psychological stress are associated with early smoking relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 181, 107-117.
- Allen, S.S., Bade, T., Hatsukami, D., Center, B., 2008. Craving, withdrawal, and smoking urges on days immediately prior to smoking relapse. *Nicotine Tob Res* 10, 35-45.
- Auriacombe, M., Denis, C., Lavie, E., Fatséas, M., Franques-Rénéric, P., Daulouède, J.-P., Tignol, J., 2004. Experience with the Addiction Severity Index in France. A descriptive report of training and adaptation to tobacco and non-substance-addictive behaviors. 66th College on Problems of Drug Dependence, San Juan, Porto Rico.
- Baer, J.S., Kamarck, T., Lichtenstein, E., Ransom, C.C., Jr., 1989. Prediction of smoking relapse: analyses of temptations and transgressions after initial cessation. *J Consult Clin Psychol* 57, 623-627.
- Berkman, E.T., Dickenson, J., Falk, E.B., Lieberman, M.D., 2011a. Using SMS text messaging to assess moderators of smoking reduction: Validating a new tool for ecological measurement of health behaviors. *Health Psychol* 30, 186-194.
- Bordnick, P.S., Traylor, A., Copp, H.L., Graap, K.M., Carter, B., Ferrer, M., Walton, A.P., 2008. Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addict Behav* 33, 743-756.
- Bottlender, M., Soyka, M., 2004. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. *Alcohol Alcohol* 39, 357-361.
- Bouton, M.E., 2002. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry* 52, 976-986.
- Bouton, M.E., Winterbauer, N.E., Todd, T.P., 2012. Relapse processes after the extinction of instrumental learning: renewal, resurgence, and reacquisition. *Behav Processes* 90, 130-141.
- Brisseau, S., Auriacombe, M., Franques, P., Daulouede, J.P., Tignol, J., 1999. L'Addiction Severity Index. *Le Courrier des Addictions* 5, 200-203.
- Carter, B.L., Lam, C.Y., Robinson, J.D., Paris, M.M., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2008. Real-time craving and mood assessments before and after smoking. *Nicotine Tob Res* 10, 1165-1169.
- Carter, B.L., Lam, C.Y., Robinson, J.D., Paris, M.M., Waters, A.J., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., 2009. Generalized craving, self-report of arousal, and cue reactivity after brief abstinence. *Nicotine Tob Res* 11, 823-826.
- Carter, B.L., Tiffany, S.T., 1999. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 94, 327-340.
- Chandra, S., Scharf, D., Shiffman, S., 2011. Within-day temporal patterns of smoking, withdrawal symptoms, and craving. *Drug Alcohol Depend*.
- Chaudhri, N., Sahuque, L.L., Janak, P.H., 2008. Context-induced relapse of conditioned behavioral responding to ethanol cues in rats. *Biol Psychiatry* 64, 203-210.
- Childress, A.R., Ehrman, R.N., Wang, Z., Li, Y., Sciortino, N., Hakun, J., Jens, W., Suh, J., Listerud, J., Marquez, K., Franklin, T., Langleben, D., Detre, J., O'Brien, C.P., 2008. Prelude to passion: limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PLoS One* 3, e1506.

- Conklin, C.A., Perkins, K.A., Robin, N., McClernon, F.J., Salkeld, R.P., 2010. Bringing the real world into the laboratory: personal smoking and nonsmoking environments. *Drug Alcohol Depend* 111, 58-63.
- Conklin, C.A., Tiffany, S.T., 2002. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction* 97, 155-167.
- Cooney, N.L., Litt, M.D., Morse, P.A., Bauer, L.O., Gaupp, L., 1997. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol* 106, 243-250.
- Crombag, H.S., Bossert, J.M., Koya, E., Shaham, Y., 2008. Review. Context-induced relapse to drug seeking: a review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 3233-3243.
- Denis, C., Fatséas F., Vittet S., Beltran V., Daulouède J.P., M., A., 2010. French modified Addiction Severity Index: psychometrics properties in tobacco users and validity of the added Tobacco section. 72nd College on Problems of Drug Dependence, Scottsdale, Arizona.
- Denis, C., Fatseas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., Daulouede, J.P., Auriacombe, M., 2012. Validity of the Self-Reported Drug Use Section of the Addiction Severity Index and Associated Factors Used under Naturalistic Conditions. *Subst Use Misuse* 47, 356-363.
- Dunbar, M.S., Scharf, D., Kirchner, T., Shiffman, S., 2010. Do smokers crave cigarettes in some smoking situations more than others? Situational correlates of craving when smoking. *Nicotine Tob Res* 12, 226-234.
- EMCDDA, 2010. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction 'Drug situation. Country Overview: France'. accessed on Septembre 2012 <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-overviews/fr>.
- Engelmann, J.M., Versace, F., Robinson, J.D., Minnix, J.A., Lam, C.Y., Cui, Y., Brown, V.L., Cinciripini, P.M., 2012. Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage* 60, 252-262.
- Epstein, D.H., Willner-Reid, J., Vahabzadeh, M., Mezghanni, M., Lin, J.L., Preston, K.L., 2009. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry* 66, 88-94.
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., Amar, R., Drexler, K., 2010. Heroin anticraving medications: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 36, 332-341.
- Fatseas, M., Denis, C., Massida, Z., Verger, M., Franques-Reneric, P., Auriacombe, M., 2011. Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. *Biol Psychiatry* 70, 720-727.
- Flannery, B.A., Poole, S.A., Gallop, R.J., Volpicelli, J.R., 2003. Alcohol craving predicts drinking during treatment: an analysis of three assessment instruments. *J Stud Alcohol* 64, 120-126.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2005. Situational correlates of abstinence self-efficacy. *J Abnorm Psychol* 114, 649-660.
- Hartz, D.T., Frederick-Osborne, S.L., Galloway, G.P., 2001. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated-measures, within-subject analysis. *Drug Alcohol Depend* 63, 269-276.
- Heilig, M., Egli, M., 2006. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 111, 855-876.
- Heinz, A., Beck, A., Grusser, S.M., Grace, A.A., Wrase, J., 2009. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 14, 108-118.
- Heinz, A.J., Epstein, D.H., Schroeder, J.R., Singleton, E.G., Heishman, S.J., Preston, K.L., 2006. Heroin and cocaine craving and use during treatment: measurement validation and potential relationships. *J Subst Abuse Treat* 31, 355-364.
- Hopper, J.W., Su, Z., Looby, A.R., Ryan, E.T., Penetar, D.M., Palmer, C.M., Lukas, S.E., 2006. Incidence and patterns of polydrug use and craving for ecstasy in regular ecstasy users: an ecological momentary assessment study. *Drug Alcohol Depend* 85, 221-235.

- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 2000. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction* 95, 889-900.
- Lukasiewicz, M., Fareng, M., Benyamina, A., Blecha, L., Reynaud, M., Falissard, B., 2007. Ecological momentary assessment in addiction. *Expert Rev Neurother* 7, 939-950.
- McCarthy, D.E., Piasecki, T.M., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2006. Life before and after quitting smoking: an electronic diary study. *J Abnorm Psychol* 115, 454-466.
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992. The fifth Edition of the addiction severity index. *J Subst Abuse Treat* 9, 199-213.
- Monti, P.M., Abrams, D.B., Binkoff, J.A., Zwick, W.R., Liepman, M.R., Nirenberg, T.D., Rohsenow, D.J., 1990. Communication skills training, communication skills training with family and cognitive behavioral mood management training for alcoholics. *J Stud Alcohol* 51, 263-270.
- O'Brien, C.P., 2005. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 162, 1423-1431.
- O'Brien, C.P., 2005 a. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 162, 1423-1431.
- O'Brien, C.P., Childress, A.R., Ehrman, R., Robbins, S.J., 1998. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J Psychopharmacol* 12, 15-22.
- O'Connell, K.A., Shiffman, S., Decarlo, L.T., 2011. Does extinction of responses to cigarette cues occur during smoking cessation? *Addiction* 106, 410-417.
- Paliwal, P., Hyman, S.M., Sinha, R., 2008. Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* 93, 252-259.
- Piasecki, T.M., McCarthy, D.E., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2008. Alcohol consumption, smoking urge, and the reinforcing effects of cigarettes: an ecological study. *Psychol Addict Behav* 22, 230-239.
- Raudenbush, S.W., Bryk, A.S., Congdon, R., 2005. HLM for Windows, Version 6.03. Lincolnwood, Ill, Scientific Software International.
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2012. Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126, 118-123.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33 (quiz 34-57).
- Shiffman, S., 2009. Responses to Smoking Cues Are Relevant to Smoking and Relapse. *Addiction*.
- Shiffman, S., Gwaltney, C.J., Balabanis, M.H., Liu, K.S., Paty, J.A., Kassel, J.D., Hickcox, M., Gnys, M., 2002. Immediate antecedents of cigarette smoking: an analysis from ecological momentary assessment. *J Abnorm Psychol* 111, 531-545.
- Sinha, R., 2009. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addict Biol* 14, 84-98.
- Sinha, R., Fox, H.C., Hong, K.I., Hansen, J., Tuit, K., Kreek, M.J., 2011. Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 68, 942-952.
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M.J., Rounsaville, B.J., 2006. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 63, 324-331.
- Tiffany, S.T., Wray, J.M., 2012. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248, 1-17.

- Upadhyaya, H.P., Drobes, D.J., Wang, W., 2006. Reactivity to in vivo smoking cues in older adolescent cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 8, 135-140.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Childress, A.R., Jayne, M., Ma, Y., Wong, C., 2006. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 26, 6583-6588.
- Weiss, R.D., Griffin, M.L., Mazurick, C., Berkman, B., Gastfriend, D.R., Frank, A., Barber, J.P., Blaine, J., Salloum, I., Moras, K., 2003. The relationship between cocaine craving, psychosocial treatment, and subsequent cocaine use. *Am J Psychiatry* 160, 1320-1325.
- Yu, J., Zhang, S., Epstein, D.H., Fang, Y., Shi, J., Qin, H., Yao, S., Le Foll, B., Lu, L., 2007. Gender and stimulus difference in cue-induced responses in abstinent heroin users. *Pharmacol Biochem Behav* 86, 485-492.

4. DISCUSSION

Rappel des objectifs

L'objectif du programme de recherche dans lequel s'inscrivait ce projet doctoral était d'examiner le phénomène du craving, ses modérateurs, et son lien avec la consommation de substances parmi des sujets dépendants, à l'aide de la méthode d'évaluation en vie quotidienne EMA. Les objectifs propres examinés par la partie expérimentale de ce projet de thèse étaient (1) d'explorer la faisabilité et la validité de cette méthode chez des sujets dépendants traités pour leur addiction et comparer ces aspects selon la substance à l'origine de la prise en charge et (2) d'examiner l'influence des stimuli conditionnés (cues) et leur type (standard versus individuel) sur l'intensité du craving, et le lien entre craving et usage de substances.

Représentativité de l'échantillon

Notre échantillon était constitué de sujets pris en charge pour une addiction à au moins une substance dans un centre de soins spécialisé en addictologie. Les caractéristiques socio-démographiques et les substances à l'origine de la prise en charge étaient comparables aux caractéristiques des sujets pris en charge en centre de soins spécialisé en addictologie en France (EMCDDA, 2010). Nous avons été confrontés à un faible taux d'inclusion dans le groupe cocaïne (5 sujets seulement ont été recrutés en 3 ans d'étude), ce qui nous a contraint à ne pas analyser les données de ce groupe. Cependant, il est important de noter que ce faible taux d'inclusion n'était pas le reflet d'un taux de refus plus important dans ce groupe, mais était simplement lié à un nombre moins important de demandes de prise en charge pour cette substance dans le centre d'inclusion et en France de façon plus générale (EMCDDA, 2010).

Mise en perspective des résultats

Faisabilité et validité

Le premier aspect de faisabilité examiné par cette étude concernait la proportion de sujets acceptant d'y participer. Notre étude révélait un taux d'acceptation comparativement faible (42%) par rapport à ce qui avait été rapporté par de précédentes études EMA, et rapportant des taux d'acceptation allant jusqu'à 98% (Johnson et al., 2009 b). Cependant, contrairement à notre étude, leurs méthodes de recrutement (par voies d'affichage ou parmi les participants d'essais cliniques) « pré-sélectionnaient » des sujets intéressés pour participer à une étude de recherche. Dans notre étude, le taux d'acceptation était représentatif d'un recrutement parmi une population de sujets en demande de prise en charge pour une addiction

dans un centre de soins spécialisé. Ce taux était d'ailleurs assez proche de celui rapporté par une autre étude EMA auprès de patients débutant un traitement (Barta et al., 2009). Lorsque l'on regardait plus en détails la raison de ces refus, les raisons les plus fréquentes étaient liées aux inconvénients de la méthode (questionnaires répétés, PDA à porter avec soi), ou à des difficultés à intégrer cette étude aux activités quotidiennes (travail incompatible avec la sonnerie du PDA, manque de temps). Ces motifs de refus étaient relativement comparables à ceux rapportés par des sujets en population générale à qui il était proposé de participer à une étude de recherche concernant la santé mentale (Brintnall-Karabelas et al., 2011).

Les sujets ayant accepté de participer démontraient une compliance très élevée avec les entretiens électroniques (83%), et cela dans les 4 groupes de substances. Ces résultats étaient en accord avec des travaux antérieurs auprès de sujets dépendants montrant un taux de réponses aux entretiens de 65 à 80 % (Epstein et al., 2009; Freedman et al., 2006; Galloway et al., 2008; Johnson et al., 2009 a). Dans notre étude, seuls 6 sujets avaient complété moins de 50% des questionnaires. Ces sujets avaient arrêté l'étude avant la fin de la première semaine d'évaluation (4 dans le groupe alcool, un dans le groupe tabac et un dans le groupe opiacés), les principales raisons de ces sorties d'études étant des problèmes techniques liés au PDA (4 sujets), et des difficultés importantes à suivre le protocole en lien avec l'arrêt de la consommation (2 sujets). Les autres sujets avaient tous complété plus de 50% des évaluations sur les 14 jours d'études, permettant de considérer leurs réponses comme représentatives de leur vie quotidienne durant la période d'étude.

Un autre aspect de faisabilité concernait l'appréhension de partager un matériel relativement coûteux (valeur marchande d'un PDA neuf en 2009 : 150 euros) avec des sujets présentant des difficultés financières et pouvant parfois avoir recours à des activités illégales. Au cours de cette étude, aucun PDA n'avait été perdu ou volé. Il est cependant à noter que l'indemnisation remise à la fin de l'étude (100 euros pour les sujets ayant complété plus de 75% des questionnaires) présentait une motivation supplémentaire à restituer le matériel.

Concernant la validité, le premier aspect examiné était la validité concurrente. Les données récoltées en vie quotidienne montraient une bonne corrélation avec des variables comparables mesurées lors d'entretiens cliniques. Un deuxième aspect concernait la réactivité à la méthode, c'est à dire l'influence des mesures répétées sur le comportement évalué. Plusieurs études EMA ont examiné cet effet, notamment concernant les consommations de substances (Hufford et al., 2002; Rowan et al., 2007), mais aussi concernant des mesures subjectives telles que l'intensité de la douleur (Stone et al., 2003). Leurs résultats indiquaient que la fréquence des évaluations n'altérait pas, ou peu, la mesure de la variable examinée. Dans notre étude, cette réactivité était difficilement évaluable pour les variables d'intérêt

principales (craving, usage de substances), car leurs variations en cours d'étude pouvaient également s'expliquer par le traitement de l'addiction reçu au cours de cette période de début de prise en charge. Cependant, nous n'avons pas montré de fatigabilité vis-à-vis des évaluations en vie quotidienne, et la diminution de la durée de réponses aux questionnaires au cours de l'étude ne s'associait pas à des variations dans la fréquence de la plupart des variables rapportées. La seule association entre la fréquence des variables contextuelles et le moment de l'étude concernait l'entourage social et suggérait une augmentation du temps passé seul, pouvant refléter un isolement pour compléter les questionnaires, ou bien une volonté d'éviter les situations sociales à risque de rechute. Cet effet n'était pas spécifique à une substance en particulier.

Lien entre craving et usage de substances

L'intensité du craving rapporté en vie quotidienne lors des 2 premières semaines de prise en charge de l'addiction était prédictive de l'usage de la substance de dépendance, rapporté lors de la même évaluation, et au cours des 3 heures suivantes. Ces résultats sont en accord avec de nombreuses études expérimentales (al'Absi et al., 2005; Bottlender and Soyka, 2004; Monti et al., 1990; Sinha et al., 2006) et observationnelles (Allen et al., 2008; Baer et al., 1989; Flannery et al., 2003; Hartz et al., 2001; Heinz et al., 2006; Paliwal et al., 2008; Weiss et al., 2003) rapportant un lien entre craving et rechute pour le tabac, l'alcool, la cocaïne, la méthamphétamine et les opiacés. Ces résultats sont également en accord avec les conclusions de la revue de la littérature présentée dans la première partie de cette thèse, qui mettait en évidence qu'une grande majorité des études EMA retrouvées rapportaient elles aussi un lien entre craving et consommation de substances ou rechute en vie quotidienne. Notre étude, cependant, est la première étude EMA à comparer ce lien selon la substance de prise en charge. Pour cela, nous avons examiné cette association pour des substances de prise en charge variées, mais évaluées avec une méthodologie identique. Cette étude a mis en évidence une association entre craving et usage de la substance de prise en charge pour les quatre groupes de substances évalués. Ainsi, nos résultats suggèrent que le craving est prédictif de l'usage de substance durant les heures suivantes, et cela quelle que soit la substance de dépendance, son mécanisme d'action neurobiologique ou son statut légal. Les analyses réalisées dans notre étude montraient que l'usage de la substance de dépendance à T0 ne prédisait pas l'intensité du craving à T1 lorsque l'on ajustait sur le niveau de craving à T0. Ces résultats nous informent sur la nature unidirectionnelle de cette association (le craving prédit l'usage lors de l'évaluation suivante, mais pas l'inverse) et soulignent l'intérêt de disposer de traitements ciblant le craving dans le but de maintenir l'abstinence.

Influence des stimuli conditionnés sur le craving

Cette étude mettait en évidence que le nombre de cues rencontrés en vie quotidienne était prédictif de l'intensité du craving lors du même entretien, et prédictif de l'intensité du craving rapporté lors de l'évaluation suivante. Ces résultats ont permis de confirmer, en vie quotidienne, les résultats de nombreuses études en laboratoire réalisées chez l'homme et rapportant un lien entre stimuli conditionnés et craving pour différentes substances (Carter and Tiffany, 1999). Le peu d'études ayant examiné cette question en vie quotidienne n'avait évalué qu'un petit nombre de cues, principalement la vue de la substance ou la présence d'autres consommateurs (Gwaltney et al., 2005 a; McCarthy et al., 2006; O'Connell et al., 2011; Piasecki et al., 2008). De plus, une de ces études suggérait une différence concernant ce lien selon qu'ils s'agissent d'héroïne ou de cocaïne (Epstein et al., 2009). Ainsi, notre étude est la première étude EMA à mettre en évidence cette association entre cues et craving pour l'ensemble des substances de dépendances examinées : tabac, alcool, opiacés et cannabis. Notre étude présentait l'originalité d'examiner l'effet de cues standards mais également de cues individuels (c'est à dire personnalisés pour chaque participant). Bien que les deux types de cues soient prédictifs de l'intensité du craving dans l'analyse transversale, les cues individuels présentaient un effet plus important sur le craving ($\gamma = 0,243$ vs. $\gamma = 0,392$). De plus, lors de l'analyse prospective, seuls les cues individuels continuaient à prédire le craving trois heures après. Ainsi, les cues individuels semblaient induire plus de craving, et de façon plus prolongée que les cues standards dans notre étude. Ces résultats confortent le développement récent de paradigmes expérimentaux d'induction du craving en laboratoire, utilisant comme cues des images prises par les participants eux-mêmes dans leurs contextes personnels de consommation (Ahnallen and Tidey, 2011; Conklin et al., 2010). Dans ces études, l'exposition aux cues personnalisés conduisait à une augmentation du craving plus importante que les cues standards (Conklin et al., 2010). Une hypothèse permettant d'expliquer ces résultats serait que la réponse conditionnée est d'autant plus forte que les stimuli sont proches des stimuli et environnements réels dans lesquels le sujet avait l'habitude de consommer. Ces observations soulignent l'importance que peuvent représenter les cues et environnements conditionnés dans la rechute, mais surtout la spécificité de ce phénomène. De plus, la réactivité abaissée face à des cues standard, en comparaison aux cues individuels, pourrait expliquer pourquoi certains traitements de prévention de la rechute par expositions

répétées aux cues³ puissent échouer lorsqu'il s'agit de cues standards, parfois très différents des cues individuels réellement associés à l'usage de substances (Conklin and Tiffany, 2002).

Limites

Données auto-rapportées

Le caractère auto-rapporté des données recueillies était susceptible d'induire des biais de désirabilité sociale, et conduire les patients à cacher certaines consommations de substances. Cependant, plusieurs précautions ont été prises afin d'éviter cela. Premièrement, les patients étaient informés du caractère confidentiel de l'étude et étaient assurés que leurs réponses ne seraient pas communiquées au médecin et qu'elles n'influenceraient pas leur prise en charge au centre de soins. Deuxièmement, les consommations étaient contrôlées de façon objective à l'aide d'un dosage urinaire de toxiques et d'un dosage d'alcoolémie réalisés une à deux fois par semaine durant la période d'évaluation. Bien que la comparaison entre les deux types de mesures n'ait pas encore été examinée dans cette étude, une étude récente réalisée par notre laboratoire auprès de sujets dépendants suivis dans le même centre de soins, a démontré une bonne validité des données auto-rapportées de consommations en comparaison aux résultats des dosages urinaires (Denis et al., 2012). Une autre limite de notre étude concernait l'utilisation des PDA, qui ne permettaient pas d'explicitier ou de reformuler les questions en cas de mauvaise compréhension par le sujet. Cependant, afin de prévenir ces difficultés, les sujets étaient préalablement familiarisés avec l'ensemble des questions lors d'un exercice test en présence d'un évaluateur formé.

Évaluation du craving

L'évaluation du craving était réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Ce type d'échelle a montré une bonne sensibilité aux fluctuations rapides d'états psychologiques (McCormack et al., 1988). Le terme craving est peu utilisé dans le langage courant francophone. Afin d'éviter des difficultés de compréhension, nous l'avons traduit dans le libellé de la question par 'envie de consommer la substance'. Cependant, une limite de notre évaluation concernait le fait de n'avoir évalué qu'un seul item. En effet, cela ne permet pas

³ L'observation du phénomène de réactivité aux cues a conduit au développement de protocoles thérapeutiques visant à diminuer l'association entre les stimuli conditionnés (cues) et la réponse conditionnée (réactivité). Ces traitements impliquent généralement une exposition répétée aux stimuli, en l'absence de l'usage de substances, dans le but d'éteindre cette association, et faire disparaître la réactivité face aux cues.

de prendre en compte l'aspect multidimensionnel du craving, et la fiabilité d'une telle mesure peut être discutée (Sayette et al., 2000). Cependant, le choix de cet outil unique se justifiait par le besoin d'une mesure simple et rapide, applicable à toutes les substances, et permettant d'être intégrée à des questionnaires de courte durée et répétés dans le temps. De plus, il a été montré une bonne corrélation entre échelle unique et échelle multi-dimensionnelles du craving (Vorspan et al., 2012).

Période d'évaluation

L'étude débutait le premier jour de la prise en charge, défini comme le début de la tentative d'arrêt, date convenue entre le patient et son médecin. Cependant, lors des deux premières semaines de prise en charge, les sujets n'atteignaient pas tous l'abstinence complète. Les liens observés entre craving et usage de substances ne permettaient donc pas de conclure quand à l'influence du craving sur la rechute à proprement parlé. Néanmoins, tous les sujets étaient en démarche d'arrêt, et les épisodes de consommation rapportés durant cette période correspondaient à un usage malgré la volonté de contrôle du patient. Le choix de cette période de début de prise en charge se justifiait par le besoin de trouver une période où le craving et les épisodes de consommation seraient rapportés de façon suffisamment fréquente pour pouvoir examiner leur lien, mais également leurs variations selon différents modérateurs. Des études précédentes ont montré que les premiers jours d'arrêt présentaient des épisodes de craving fréquents, et que cette fréquence diminuait avec le temps (Herd and Borland, 2009 a). Il est cependant important de souligner que les associations mises en évidence lors de cette période ne sont pas forcément applicables à d'autres périodes. En effet, il a été montré que la capacité d'une variable à prédire la rechute pouvait varier selon le temps écoulé depuis le début de l'abstinence (Borland and Balmford, 2005; Herd et al., 2009 b). De la même façon, une étude a montré que les modérateurs du craving pouvaient varier selon qu'ils soient évalués avant ou après l'arrêt de la consommation (Zinser et al., 1992).

Stratégie d'évaluation en vie quotidienne

Cette étude EMA utilisait une stratégie d'évaluation basée sur le temps, c'est à dire que les évaluations se présentaient automatiquement selon une fréquence définie au préalable. Peut-être qu'une stratégie d'évaluation basée sur les événements, c'est à dire des évaluations initiées par le sujet lui-même lorsque l'évènement se présente, aurait mis en évidence des résultats différents. Cependant, les stratégies d'évaluations basées sur les événements ont tendance à sélectionner les événements les plus marquants, au détriment de ceux de plus

faible intensité. Dans notre étude, l'évaluation du craving à fréquence régulière permettait d'évaluer ses variations d'intensité au cours du temps.

Stratégie d'analyse

Les données en vie quotidienne étaient examinées à l'aide d'analyses transversales et d'analyses prospectives. Une limite des analyses transversales concernait la période de temps couverte par chaque question. Certaines questions examinaient ce qui s'était produit depuis la dernière évaluation, afin de couvrir l'ensemble de la période et de ne manquer aucun événement important. Cependant, cela ne permettait pas de conclure quant à l'enchaînement temporel exact entre deux variables survenues au cours de la même période. Cependant, le lien prospectif entre deux variables pouvait être examiné par un autre type d'analyse, dites analyses prospectives, et mesurant l'influence d'une variable évaluée à T0 sur une variable mesurée à T1. Pour ce type d'analyse, une nouvelle base de donnée était créée en décalant d'un temps la variable à expliquer. Cependant, afin de ne pas croiser les variables d'un jour à l'autre, l'ensemble des évaluations du soir était exclues des analyses. Cela entraînait d'une part une perte de puissance statistique liée à la suppression d'un quart des évaluations, et d'autre part, cela pouvait faire disparaître les effets spécifiques à cette période du soir et de la nuit. Il sera donc nécessaire de réaliser des analyses spécifiques afin d'examiner cette période en particulier.

Conclusion

Dans le cadre de cette thèse, l'étude EMA en vie quotidienne a permis de démontrer la faisabilité et la validité de cette méthode pour évaluer des sujets présentant une addiction, quel soit le statut social ou légal de la substance de dépendance. L'analyse des données recueillies a démontré le caractère prédictif du craving sur l'usage de substances les heures suivantes, et de confirmer ce lien pour des substances illégales comme légales. Notre étude a également mis en évidence un phénomène de réactivité aux cues en vie quotidienne, et les résultats soulignent l'importance d'évaluer l'effet des cues personnalisés, c'est à dire spécifiques à chaque individu, qui induisent une augmentation de craving plus importante que des cues standards.

PERSPECTIVES GÉNÉRALES

Ce travail de thèse a mis en évidence que l'intensité du craving était prédictive de l'usage de substances lors de la même période d'évaluation, et prédictive de l'usage lors de l'évaluation suivante. On peut se demander quelle est la nature de ce lien, et s'il s'agit de la relation causale parfois suggérée dans la littérature. La présomption de causalité peut être approchée en vérifiant certains critères tels que force de l'association, effet dose-réponse, spécificité, relation temporelle, plausibilité, consistance et reproductibilité (Hill, 1965). La démonstration d'une relation de causalité nécessite donc une approche expérimentale permettant de manipuler le craving (l'induire ou au contraire le bloquer) et de contrôler les facteurs susceptibles d'influencer, de fausser ou de masquer le lien entre ces deux variables. Notre étude est une étude observationnelle sans manipulation directe des facteurs étudiés. Cependant, cette étude a permis de mettre en évidence 1) une association statistique forte entre l'intensité du craving et l'usage de substance, 2) une relation unidirectionnelle avec un lien prospectif (le craving à T0 prédit l'usage à T1 après avoir contrôlé pour l'usage à T0), et 3) une reproductibilité de cette association à travers différentes substances de dépendance. De plus, cette association restait fortement significative après ajustement sur l'âge et le sexe. La prochaine étape dans l'étude de ce lien en vie quotidienne consistera à examiner l'influence d'autres variables susceptibles de modérer cette association. La revue de la littérature présentée dans la première partie de cette thèse a permis de souligner l'influence de plusieurs variables sur le craving en vie quotidienne. L'étude EMA que nous avons mis en place a permis de mesurer ces différentes variables en vie quotidienne. La prochaine étape consistera à examiner leur lien avec le craving. Cette étape a fait l'objet d'analyses préliminaires, dont certains résultats sont présentés dans le paragraphe suivant. Dans un deuxième temps, il sera nécessaire d'évaluer l'influence de ces variables directement sur l'usage de substances, afin de déterminer si ces facteurs influencent le craving uniquement, ou s'ils influencent également l'usage de substances (de façon indépendante du craving) et peuvent donc être susceptibles de modérer le lien craving/usage.

Les analyses préliminaires réalisées sur l'échantillon de sujets évalué par notre étude EMA ont permis de dégager l'influence de certaines variables sur l'intensité du craving en vie quotidienne. Les analyses mettaient en évidence que les diagnostics actuels de troubles anxieux ou de troubles de l'humeur (évalués avec le MINI) étaient associés à une intensité plus importante du craving ($p=0,007$ et $p=0,025$ respectivement). La symptomatologie anxieuse (évaluée avec le BAI) était également corrélée positivement au craving ($p=0,017$). L'analyse des humeurs (évaluées à l'aide d'échelles visuelles analogiques) soulignait également une corrélation positive entre l'intensité du craving et les affects négatifs tels

qu'anxiété et colère ($p=0,002$ et $p=0,002$ respectivement), ainsi qu'une corrélation inverse avec le niveau de bonne humeur ($p=0,017$). Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la prévalence des troubles psychiatriques dans des populations de patients dépendants était très supérieure à celle en population générale (Merikangas et al., 1998). Ces comorbidités ont montré une influence sur le développement de l'addiction (Swendsen et al., 2010), et ont été montrées comme associées à une sévérité plus importante de l'addiction (Brooner et al., 1997; Merikangas et al., 1998). Nos résultats préliminaires suggèrent que cette association entre comorbidités psychiatriques et sévérité de l'addiction pourrait être médiée par des niveaux de craving plus importants chez les sujets présentant ces comorbidités. Des études complémentaires seront nécessaires pour affiner la compréhension de ce lien. En effet, les sujets présentant un trouble anxieux présentaient également une symptomatologie anxieuse plus importante ($p<0,001$), et rapportaient plus fréquemment des épisodes d'affects négatifs en vie quotidienne ($p=0,001$). Il sera donc important de pouvoir analyser l'influence conjointe de ces facteurs afin de déterminer lequel explique le mieux l'augmentation du craving en vie quotidienne.

Dans la perspective d'étendre notre comparaison de la relation craving / usage selon l'objet de l'addiction, il serait également intéressant d'ouvrir les inclusions à des addictions sans substances, telles que le jeu pathologique. En effet, le phénomène du craving est également rapporté par des sujets traités pour jeu pathologique (Tavares et al., 2005). Notre hypothèse est que ce lien craving / usage est une caractéristique de la pathologie addictive, indépendante de l'objet de l'addiction, et devrait donc être retrouvée pour des addictions avec, comme sans substances. Il sera également intéressant d'étudier l'impact de la substance de dépendance sur l'association entre le craving et différents modérateurs. Notre hypothèse est que, contrairement au lien craving / usage, les modérateurs du craving pourraient être spécifiques à certaines substances, notamment en raison d'effets pharmacologiques différents. Des comparaisons entre substances permettraient de distinguer ce qui est lié à la pathologie addictive (et devrait donc s'observer quel que soit l'objet de l'addiction), et des aspects plus spécifiques à la substance. Une meilleure connaissance de ces spécificités permettrait de mieux appréhender les situations à risque de rechute, et d'adapter les prises en charge en fonction de ces spécificités.

La réactivité accrue face aux cues individuels, en comparaison à celle observée face aux cues standards, nous amène également à envisager le développement de stratégies thérapeutiques qui prennent en compte l'histoire de consommation de chaque individu. Les

protocoles thérapeutiques d'extinction de la réactivité aux cues ont montré peu d'efficacité jusqu'à présent (Conklin and Tiffany, 2002). Cette absence d'effet pourrait s'expliquer par des protocoles trop souvent centrés sur des cues standards, qui pourraient ne pas correspondre aux situations (environnements, objets, affects, entourage social) réellement associées à l'usage de substance propre à chaque sujet. La recherche systématique des cues individuels pourrait permettre de créer des protocoles d'extinction sur mesure adaptés aux spécificités de chaque individu. Afin de s'assurer que les cues listés par l'individu correspondent bien aux cues auxquels il 'réagit' réellement en vie quotidienne, on pourrait également envisager une période d'évaluation en vie quotidienne, telle que celle utilisée dans notre étude EMA, pour tester la réactivité effective face à ces cues en conditions de vie réelle. De plus, il pourrait être intéressant d'ajouter à ces cues individuels une liste de cues, émotions, activités, ou situations spécifiques à la substance de dépendance en se basant sur les résultats de nos analyses par substances. En effet, il est possible que les sujets ne soient pas forcément conscients des cues auxquels ils réagissent réellement, ou puissent en omettre certains. L'analyse de l'influence de ces cues sur l'intensité du craving en vie quotidienne lors de cette phase d'évaluation permettrait de dresser un profil de cues effectivement à risque d'induire du craving, et donc à risque de rechute pour chaque individu. Cette liste pourrait ensuite servir de base pour la mise en place d'un protocole thérapeutique d'extinction de la réactivité, sur mesure pour chaque sujet. La personnalisation de stratégies thérapeutiques, sur la base de caractéristiques individuelles évaluées en vie quotidienne, a déjà montrée des résultats prometteurs dans une étude antérieure (Litt et al., 2009). Cette étude utilisait la méthode IVR (Interactive Voice Response) parmi des sujets dépendants à l'alcool afin de repérer les stratégies de coping employées par chaque individu en vie quotidienne. Elle proposait ensuite à chaque patient un traitement cognitivo-comportemental personnalisé basés sur ces observations. Dans cette étude, le traitement personnalisé montrait une meilleur efficacité qu'un traitement standard sur le nombre de jours d'abstinence.

Nos résultats offrent également de nouvelles perspectives pour la recherche. Certaines études de réactivité aux cues en laboratoire rapportent qu'un certain nombre de sujets ne montrent pas ou peu d'augmentation du craving suite à l'exposition de cues standards (Avants et al., 1995; Childress et al., 1986; Coffey et al., 1999; Litt et al., 2000). Nos résultats suggèrent que l'utilisation de cues individuels pourraient permettre de mettre en évidence une augmentation plus marquée du craving dans ces protocoles. Ces paradigmes d'induction du craving en conditions expérimentales ont pu être couplés à de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou par Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin

d'examiner les substrats neurobiologiques de cette réactivité (Childress et al., 1999; Engelmann et al., 2012; Heinz et al., 2009). Ces études ont permis de montrer l'activation de nombreuses régions du cerveau face aux cues associés à la substance, en comparaison à des cues neutres. Cependant les régions cérébrales activées n'étaient pas les mêmes selon les études, ce qui rendait difficile la distinction entre l'activation artéfactuelle et l'activation réellement liée à la réactivité au cues. De plus, le degré d'activation cérébrale n'était pas toujours corrélé au niveau de craving rapporté par le sujet (Grusser et al., 2004). L'utilisation de cues individuels, et la sélection des cues induisant le plus de réactivité lors d'une phase d'évaluation en vie quotidienne, permettrait là encore d'améliorer et d'adapter les protocoles aux spécificités de chaque individu et d'augmenter la saillance du phénomène étudié.

BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition, Text Revision. APA, Washington DC.
- Abrams, D.B., Monti, P.M., Carey, K.B., Pinto, R.P., Jacobus, S.I., 1988. Reactivity to smoking cues and relapse: two studies of discriminant validity. *Behav Res Ther* 26, 225-233.
- Addolorato, G., Abenavoli, L., Leggio, L., Gasbarrini, G., 2005 b. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 51, 59-66.
- Ahnallen, C.G., Tidey, J.W., 2011. Personalized smoking environment cue reactivity in smokers with schizophrenia and controls: a pilot study. *Psychiatry Res* 188, 286-288.
- al'Absi, M., Hatsukami, D., Davis, G.L., 2005. Attenuated adrenocorticotrophic responses to psychological stress are associated with early smoking relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 181, 107-117.
- al'Absi, M., Hatsukami, D., Davis, G.L., Wittmers, L.E., 2004. Prospective examination of effects of smoking abstinence on cortisol and withdrawal symptoms as predictors of early smoking relapse. *Drug Alcohol Depend* 73, 267-278.
- Allen, S.S., Bade, T., Hatsukami, D., Center, B., 2008. Craving, withdrawal, and smoking urges on days immediately prior to smoking relapse. *Nicotine Tob Res* 10, 35-45.
- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, APA.
- Auriacombe, M., 1997. Pharmacodépendance. In: Brenot (Ed.), *Dictionnaire des concepts. L'Esprit du Temps*, Bordeaux. pp. 28-30.
- Auriacombe, M., Denis, C., Lavie, E., Fatséas, M., Franques-Rénéric, P., Daulouède, J.-P., Tignol, J., 2004. Experience with the Addiction Severity Index in France. A descriptive report of training and adaptation to tobacco and non-substance-addictive behaviors. 66th College on Problems of Drug Dependence, San Juan, Porto Rico.
- Auriacombe, M., Franques, P., 1994. Souffrance et toxicomanie : une passion tyrannique. *Synapse* 111, 74-75.
- Avants, S.K., Margolin, A., Kosten, T.R., Cooney, N.L., 1995. Differences between responders and nonresponders to cocaine cues in the laboratory. *Addict Behav* 20, 215-224.
- Back, S.E., Payne, R.L., Wahlquist, A.H., Carter, R.E., Stroud, Z., Haynes, L., Hillhouse, M., Brady, K.T., Ling, W., 2011. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 37, 313-323.
- Baer, J.S., Kamarck, T., Lichtenstein, E., Ransom, C.C., Jr., 1989. Prediction of smoking relapse: analyses of temptations and transgressions after initial cessation. *J Consult Clin Psychol* 57, 623-627.
- Baker, T.B., Morse, E., Sherman, J.E., 1987. The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. *Nebr Symp Motiv* 34, 257-323.
- Baker, T.B., Piper, M.E., McCarthy, D.E., Majeskie, M.R., Fiore, M.C., 2004. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychol Rev* 111, 33-51.
- Bandura, A., 1977. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84, 191-215.
- Barker, R.G., 1978. Habitats, environments and human behavior: Studies in the ecological psychology and ecobehavioral science of the Midwest Psychological Field Station: 1947-1972. Jossey-Bass, San Francisco.

- Barta, W.D., Kurth, M.E., Stein, M.D., Tennen, H., Kiene, S.M., 2009. Craving and self-efficacy in the first five weeks of methadone maintenance therapy: a daily process study. *J Stud Alcohol Drugs* 70, 735-740.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56, 893-897.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.
- Best, J.A., Best, H., 1975. Client self-monitoring in clinical decision making. *Can Ment Health* 23, 9-11.
- Bordnick, P.S., Traylor, A., Copp, H.L., Graap, K.M., Carter, B., Ferrer, M., Walton, A.P., 2008. Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addict Behav* 33, 743-756.
- Borland, R., Balmford, J., 2005. Perspectives on relapse prevention: An exploratory study. *Psychology & Health* 20, 661-671.
- Bottlender, M., Soyka, M., 2004. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. *Alcohol Alcohol* 39, 357-361.
- Bradburn, N.M., Rips, L.J., Shevell, S.K., 1987. Answering autobiographical questions: the impact of memory and inference on surveys. *Science* 236, 157-161.
- Brandon, T.H., Tiffany, S.T., Obremski, K.M., Baker, T.B., 1990. Postcessation cigarette use: the process of relapse. *Addict Behav* 15, 105-114.
- Brandon, T.H., Vidrine, J.I., Litvin, E.B., 2007. Relapse and relapse prevention. *Annu Rev Clin Psychol* 3, 257-284.
- Breiner, M.J., Stritzke, W.G., Lang, A.R., 1999. Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Res Health* 23, 197-206.
- Brewer, M.B., 2000. Research design and issues of validity. In: Reis, H.R., Judd, C.M. (Eds.), *Handbook of research methods in social and personality psychology*. Cambridge University Press, Cambridge. pp. 3-16.
- Brintnall-Karavelas, J., Sung, S., Cadman, M.E., Squires, C., Whorton, K., Pao, M., 2011. Improving recruitment in clinical trials: why eligible participants decline. *J Empir Res Hum Res Ethics* 6, 69-74.
- Brisseau, S., Auriacombe, M., Franques, P., Daulouede, J.P., Tignol, J., 1999. L'Addiction Severity Index. *Le Courrier des Addictions* 5, 200-203.
- Brody, A.L., Olmstead, R.E., London, E.D., Farahi, J., Meyer, J.H., Grossman, P., Lee, G.S., Huang, J., Hahn, E.L., Mandelkern, M.A., 2004. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 161, 1211-1218.
- Brooner, R.K., King, V.L., Kidorf, M., Schmidt, J.C.W., Bigelow, G.E., 1997. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Archives of General Psychiatry* 54, 71-80.
- Burton, S.M., Tiffany, S.T., 1997. The effect of alcohol consumption on craving to smoke. *Addiction* 92, 15-26.
- Carter, B.L., Tiffany, S.T., 1999. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 94, 327-340.
- Carton, S., Bungener, C., Montreuil, M., Allilaire, J.F., Widlocher, D., Jouvent, R., 1992. [Sensation seeking and mood dimensions in depressive states]. *Encephale* 18, 567-574.
- Chakroun-Vinciguerra, N., Faytout, M., Pélissolo, A., Swendsen, J.D., 2005. Validation française de la version courte de l'Inventaire du Tempérament et du Caractère (TCI-125). *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 15, 27-33.
- Childress, A.R., Ehrman, R., McLellan, A.T., MacRae, J., Natale, M., O'Brien, C.P., 1994. Can induced moods trigger drug-related responses in opiate abuse patients? *J Subst Abuse Treat* 11, 17-23.

- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R.N., Robbins, S.J., McLellan, A.T., O'Brien, C.P., 1993. Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr* 137, 73-95.
- Childress, A.R., McLellan, A.T., O'Brien, C.P., 1986. Conditioned responses in a methadone population. A comparison of laboratory, clinic, and natural settings. *J Subst Abuse Treat* 3, 173-179.
- Childress, A.R., Mozley, P.D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., O'Brien, C.P., 1999. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 156, 11-18.
- Cho, S., Ku, J., Park, J., Han, K., Lee, H., Choi, Y.K., Jung, Y.C., Namkoong, K., Kim, J.J., Kim, I.Y., Kim, S.I., Shen, D.F., 2008. Development and verification of an alcohol craving-induction tool using virtual reality: craving characteristics in social pressure situation. *Cyberpsychol Behav* 11, 302-309.
- CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé 1992.
- Ciraulo, D.A., Piechniczek-Buczek, J., Iscan, E.N., 2003. Outcome predictors in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 26, 381-409.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R., 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50, 975-990.
- Coffey, S.F., Saladin, M.E., Libet, J.M., Drobos, D.J., Dansky, B.S., 1999. Differential urge and salivary responsivity to alcohol cues in alcohol-dependent patients: a comparison of traditional and stringent classification approaches. *Exp Clin Psychopharmacol* 7, 464-472.
- Conklin, C.A., 2006. Environments as cues to smoke: implications for human extinction-based research and treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 14, 12-19.
- Conklin, C.A., Perkins, K.A., Robin, N., McClernon, F.J., Salkeld, R.P., 2010. Bringing the real world into the laboratory: personal smoking and nonsmoking environments. *Drug Alcohol Depend* 111, 58-63.
- Conklin, C.A., Tiffany, S.T., 2002. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction* 97, 155-167.
- Cooney, N.L., Gillespie, R.A., Baker, L.H., Kaplan, R.F., 1987. Cognitive changes after alcohol cue exposure. *J Consult Clin Psychol* 55, 150-155.
- Cooney, N.L., Litt, M.D., Morse, P.A., Bauer, L.O., Gaupp, L., 1997. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol* 106, 243-250.
- Cox, W.M., Klinger, E., 1988. A motivational model of alcohol use. *J Abnorm Psychol* 97, 168-180.
- Csikszentmihalyi, M., Larson, R., 1987. Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *J Nerv Ment Dis* 175, 526-536.
- Cummings, C., Gordon, J.R., Marlatt, G.A., 1980. Relapse: Strategies of prevention and prediction. In: Miller, W.R. (Ed.), *The addictive behaviors: Treatment of alcoholism, drug abuse, smoking and obesity*. Pergamon Press, Oxford U.K.
- Cummings, K.M., Jaen, C.R., Giovino, G., 1985. Circumstances surrounding relapse in a group of recent exsmokers. *Prev Med* 14, 195-202.
- Curry, S., Marlatt, G.A., Gordon, J.R., 1987. Abstinence violation effect: validation of an attributional construct with smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 55, 145-149.
- Daughton, D.M., Fortmann, S.P., Glover, E.D., Hatsukami, D.K., Heatley, S.A., Lichtenstein, E., Repsher, L., Millatmal, T., Killen, J.D., Nowak, R.T., Ullrich, F., Patil, K.D., Rennard, S.I., 1999. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 28, 113-118.
- de Wit, H., 1996. Priming effects with drugs and other reinforcers. *Exp Clin Psychopharmacol* 4, 5-10.
- de Wit, H., 2000. Laboratory-based assessment of alcohol craving in social drinkers. *Addiction* 95 Suppl 2, S165-169.

- Delay, J., Pichot, P., Lemperiere, T., Mirouze, R., 1963. [the Nosology of Depressive States. Relation between Etiology and Semeiology. 2. Results of Beck's Questionnaire.]. *Encephale* 52, 497-504.
- Denis, C., 2009. Version française modifiée de l'Addiction Severity Index: rationnel, description et validation des sections Tabac et Jeu/ Jeu d'argent et de Hasard. *Psychologie*. Bordeaux 2, Bordeaux.
- Denis, C., Fatséas F., Vittet S., Beltran V., Daulouède J.P., M., A., 2010. French modified Addiction Severity Index: psychometrics properties in tobacco users and validity of the added Tobacco section. 72nd College on Problems of Drug Dependence, Scottsdale, Arizona.
- Denis, C., Fatseas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., Daulouede, J.P., Auriacombe, M., 2012. Validity of the self-reported drug use section of the Addiction Severity Index and associated factors used under naturalistic conditions. *Subst Use Misuse* 47, 356-363.
- Donny, E.C., Griffin, K.M., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2008. The relationship between cigarette use, nicotine dependence, and craving in laboratory volunteers. *Nicotine Tob Res* 10, 934-942.
- Droungas, A., Ehrman, R.N., Childress, A.R., O'Brien, C.P., 1995. Effect of smoking cues and cigarette availability on craving and smoking behavior. *Addict Behav* 20, 657-673.
- Drummond, D.C., Cooper, T., Glautier, S., 1990. Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment. *Br J Addict* 85, 725-743.
- Drummond, D.C., Glautier, S., 1994. A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 62, 809-817.
- Drummond, D.C., Litten, R.Z., Lowman, C., Hunt, W.A., 2000a. Craving research: future directions. *Addiction* 95 Suppl 2, S247-255.
- Drummond, D.C., Phillips, T.S., 2002. Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: further validation of the Alcohol Urge Questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction* 97, 1465-1472.
- Drummond, D.C., Tiffany, S.T., Glautier, S., Remington, B., 1995. Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours. In: Drummond C., T.S., Remington R. and Glautier S. (Ed.), *Addictive Behaviour: Cue Exposure Theory and Practice*, Oxford. pp. 1-17.
- Elman, I., Karlsgodt, K.H., Gastfriend, D.R., 2001. Gender differences in cocaine craving among non-treatment-seeking individuals with cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 27, 193-202.
- EMCDDA, 2010. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction 'Drug situation. Country Overview: France'. accessed on Septembre 2012 <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-overviews/fr>.
- Engelmann, J.M., Versace, F., Robinson, J.D., Minnix, J.A., Lam, C.Y., Cui, Y., Brown, V.L., Cinciripini, P.M., 2012. Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage* 60, 252-262.
- Epstein, D.H., Willner-Reid, J., Vahabzadeh, M., Mezghanni, M., Lin, J.L., Preston, K.L., 2009. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry* 66, 88-94.
- Erskine, A., Morley, S., Pearce, S., 1990. Memory for pain: a review. *Pain* 41, 255-265.
- Evans, S.M., Haney, M., Fischman, M.W., Foltin, R.W., 1999. Limited sex differences in response to "binge" smoked cocaine use in humans. *Neuropsychopharmacology* 21, 445-454.
- Fatseas, M., Denis, C., Massida, Z., Verger, M., Franques-Reneric, P., Auriacombe, M., 2011. Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. *Biol Psychiatry* 70, 720-727.

- Fidler, J.A., Shahab, L., West, R., 2011. Strength of urges to smoke as a measure of severity of cigarette dependence: comparison with the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and its components. *Addiction* 106, 631-638.
- Flannery, B.A., Poole, S.A., Gallop, R.J., Volpicelli, J.R., 2003. Alcohol craving predicts drinking during treatment: an analysis of three assessment instruments. *J Stud Alcohol* 64, 120-126.
- Flannery, B.A., Volpicelli, J.R., Pettinati, H.M., 1999. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res* 23, 1289-1295.
- Fox, H.C., Bergquist, K.L., Hong, K.I., Sinha, R., 2007. Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 31, 395-403.
- Freedman, M.J., Lester, K.M., McNamara, C., Milby, J.B., Schumacher, J.E., 2006. Cell phones for ecological momentary assessment with cocaine-addicted homeless patients in treatment. *J Subst Abuse Treat* 30, 105-111.
- Galloway, G.P., Didier, R., Garrison, K., Mendelson, J., 2008. Feasibility of EMA using cellular telephones in methamphetamine dependent subjects. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9-14.
- Garvey, A.J., Bliss, R.E., Hitchcock, J.L., Heinold, J.W., Rosner, B., 1992. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav* 17, 367-377.
- Gordon, S.M., Sterling, R., Siatkowski, C., Raively, K., Weinstein, S., Hill, P.C., 2006. Inpatient desire to drink as a predictor of relapse to alcohol use following treatment. *Am J Addict* 15, 242-245.
- Gorin, A.A., Stone, A.A., 2001. Recall biases and cognitive errors in retrospective self-reports: a call for momentary assessments. In: Baum, A., Revenson, T., Singer, J. (Eds.), *Handbook of Health Psychology*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ. pp. 405-413.
- Grusser, S.M., Morsen, C.P., Wolfling, K., Flor, H., 2007. The relationship of stress, coping, effect expectancies and craving. *Eur Addict Res* 13, 31-38.
- Grusser, S.M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M.N., Ruf, M., Weber-Fahr, W., Flor, H., Mann, K., Braus, D.F., Heinz, A., 2004. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 175, 296-302.
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Sayette, M.A., 2005 a. Situational correlates of abstinence self-efficacy. *J Abnorm Psychol* 114, 649-660.
- Hammersley, R., 1994. A digest of memory phenomena for addiction research. *Addiction* 89, 283-293.
- Hartz, D.T., Frederick-Osborne, S.L., Galloway, G.P., 2001. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated-measures, within-subject analysis. *Drug Alcohol Depend* 63, 269-276.
- Hasin, D.S., Fenton, M.C., Beseler, C., Park, J.Y., Wall, M.M., 2012. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend* 122, 28-37.
- Heather, N., Stallard, A., Tebbutt, J., 1991. Importance of substance cues in relapse among heroin users: comparison of two methods of investigation. *Addict Behav* 16, 41-49.
- Heinz, A., Beck, A., Grusser, S.M., Grace, A.A., Wrase, J., 2009. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 14, 108-118.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Buchholz, H.G., Grunder, G., Kumakura, Y., Cumming, P., Schreckenberger, M., Smolka, M.N., Rosch, F., Mann, K., Bartenstein, P., 2005. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [¹⁸F]DOPA and [¹⁸F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 162, 1515-1520.

- Heinz, A.J., Epstein, D.H., Schroeder, J.R., Singleton, E.G., Heishman, S.J., Preston, K.L., 2006. Heroin and cocaine craving and use during treatment: measurement validation and potential relationships. *J Subst Abuse Treat* 31, 355-364.
- Herd, N., Borland, R., 2009 a. The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104, 2075-2087.
- Herd, N., Borland, R., 2009a. The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104, 2075-2087.
- Herd, N., Borland, R., Hyland, A., 2009 b. Predictors of smoking relapse by duration of abstinence: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104, 2088-2099.
- Herd, N., Borland, R., Hyland, A., 2009b. Predictors of smoking relapse by duration of abstinence: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104, 2088-2099.
- Hill, A.B., 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58, 295-300.
- Hufford, M.R., Shields, A.L., Shiffman, S., Paty, J., Balabanis, M., 2002. Reactivity to ecological momentary assessment: an example using undergraduate problem drinkers. *Psychol Addict Behav* 16, 205-211.
- Hufford, M.R., Witkiewitz, K., Shields, A.L., Kodya, S., Caruso, J.C., 2003. Relapse as a nonlinear dynamic system: application to patients with alcohol use disorders. *J Abnorm Psychol* 112, 219-227.
- Hughes, J.R., 1992. Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 60, 689-697.
- Hunt, W.A., Barnett, W., Branch, L.G., 1971. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol* 27, 455-456.
- Hyman, S.M., Fox, H., Hong, K.I., Doebrick, C., Sinha, R., 2007. Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 15, 134-143.
- Jaffe, J.H., Cascella, N.G., Kumor, K.M., Sherer, M.A., 1989. Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)* 97, 59-64.
- Johnson, E.I., Barrault, M., Nadeau, L., Swendsen, J., 2009 a. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in drug-dependent women. *Drug Alcohol Depend*.
- Johnson, E.I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., Granholm, E.L., Loh, C., Nadeau, L., Wittchen, H.U., Swendsen, J., 2009 b. Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int J Methods Psychiatr Res* 18, 48-57.
- Junghanns, K., Tietz, U., Dibbelt, L., Kuether, M., Jurth, R., Ehrenthal, D., Blank, S., Backhaus, J., 2005. Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol Alcohol* 40, 80-85.
- Kambouropoulou, P., 1926. Individual differences in the sense of humor. *Am J Psychol* 37, 268-278.
- Kaplan, R.F., Cooney, N.L., Baker, L.H., Gillespie, R.A., Meyer, R.E., Pomerleau, O.F., 1985. Reactivity to alcohol-related cues: physiological and subjective responses in alcoholics and nonproblem drinkers. *J Stud Alcohol* 46, 267-272.
- Kenford, S.L., Fiore, M.C., Jorenby, D.E., Smith, S.S., Wetter, D., Baker, T.B., 1994. Predicting smoking cessation. Who will quit with and without the nicotine patch. *Jama* 271, 589-594.
- Kiefer, F., Helwig, H., Tarnaske, T., Otte, C., Jahn, H., Wiedemann, K., 2005. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res* 11, 83-91.
- Killen, J.D., Fortmann, S.P., 1997. Craving is associated with smoking relapse: findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol* 5, 137-142.

- King, A.C., Epstein, A.M., 2005. Alcohol dose-dependent increases in smoking urge in light smokers. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 547-552.
- Klesges, R.C., Debon, M., Ray, J.W., 1995. Are self-reports of smoking rate biased? Evidence from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol* 48, 1225-1233.
- Kouri, E.M., McCarthy, E.M., Faust, A.H., Lukas, S.E., 2004. Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug Alcohol Depend* 75, 55-65.
- Kozlowski, L.T., Wilkinson, D.A., 1987. Use and misuse of the concept of craving by alcohol, tobacco, and drug researchers. *Br J Addict* 82, 31-45.
- Kozlowski, L.T., Wilkinson, D.A., Skinner, W., Kent, C., Franklin, T., Pope, M., 1989 b. Comparing tobacco cigarette dependence with other drug dependencies. Greater or equal 'difficulty quitting' and 'urges to use,' but less 'pleasure' from cigarettes. *Jama* 261, 898-901.
- Kranzler, H.R., 2000. Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol Alcohol* 35, 537-547.
- Larsen, R.J., Diener, E., 1992. Promises and problems with the circumplex model of emotion. In M Clark (Ed), *Review of personality and social psychology* (pp 25-59) Newbury Park, CA: Sage.
- Lecrubier, Y.D., Sheehan, D.V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Dunbar, G.C., 1997. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry* 12, 224-231.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Kadden, R.M., Gaupp, L., 1990. Reactivity to alcohol cues and induced moods in alcoholics. *Addict Behav* 15, 137-146.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 1998. Ecological momentary assessment (EMA) with treated alcoholics: methodological problems and potential solutions. *Health Psychol* 17, 48-52.
- Litt, M.D., Cooney, N.L., Morse, P., 2000. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction* 95, 889-900.
- Litt, M.D., Kadden, R.M., Kabela-Cormier, E., 2009. Individualized assessment and treatment program for alcohol dependence: results of an initial study to train coping skills. *Addiction* 104, 1837-1838.
- Ludwig, A.M., Wikler, A., 1974 a. "Craving" and relapse to drink. *Q J Stud Alcohol* 35, 108-130.
- Ludwig, A.M., Wikler, A., Stark, L.H., 1974 b. The first drink: psychobiological aspects of craving. *Arch Gen Psychiatry* 30, 539-547.
- Lukasiewicz, M., Fareng, M., Benyamina, A., Blecha, L., Reynaud, M., Falissard, B., 2007. Ecological momentary assessment in addiction. *Expert Rev Neurother* 7, 939-950.
- Mahoney, J.J., Kalechstein, A.D., De La Garza, R., 2nd, Newton, T.F., 2007. A qualitative and quantitative review of cocaine-induced craving: the phenomenon of priming. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31, 593-599.
- Maisto, S.A., Connors, G.J., 2006. Relapse in the addictive behaviors: integration and future directions. *Clin Psychol Rev* 26, 229-231.
- Makela, K., 2004. Studies of the reliability and validity of the Addiction Severity Index. *Addiction* 99, 398-410; discussion 411-398.
- Marlatt, G.A., 1979. A cognitive-behavioral model of the relapse process. *NIDA Res Monogr*, 191-200.
- Marlatt, G.A., 1985 b. Relapse prevention: theoretical rationale and overview of the model. In: Marlatt, G.A., Gordon, J.R. (Eds.), *Relapse prevention*. Guildford Press, New York. pp. 3-70.

- Marlatt, G.A., 1985 d. Cognitive factors in the relapse process. In: Marlatt, G.A., Gordon, J.R. (Eds.), *Relapse prevention*. Guildford Press, New York. pp. 128-200.
- Marlatt, G.A., 1987. Craving Notes (comments on Kozlowski & Wilkinson's paper 'Use and Misuse of the Concept of Craving by Alcohol, Tobacco and Drug Researchers'). *Br J Addict* 82, 42-44.
- Marlatt, G.A., Gordon, J.R., 1980. Determinants of relapse: Implications for the maintenance of behavior change. In: Davidson, P.O., Davidson, S.M. (Eds.), *Behavioral medicine: Changing health lifestyles*. Brunner / Mazel, New York.
- Marlatt, G.A., Gordon, J.R., 1985. *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. Guildford Press, New York.
- Mason, B.J., 2001. Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 20, 42-48.
- Mason, B.J., Light, J.M., Escher, T., Drobos, D.J., 2008. Effect of positive and negative affective stimuli and beverage cues on measures of craving in non treatment-seeking alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 200, 141-150.
- Mathew, R.J., Claghorn, J.L., Largen, J., 1979. Craving for alcohol in sober alcoholics. *Am J Psychiatry* 136, 603-606.
- McCarthy, D.E., Piasecki, T.M., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2006. Life before and after quitting smoking: an electronic diary study. *J Abnorm Psychol* 115, 454-466.
- McCormack, H.M., Horne, D.J., Sheather, S., 1988. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 18, 1007-1019.
- McCusker, C.G., Brown, K., 1991. The cue-responsivity phenomenon in dependent drinkers: 'personality' vulnerability and anxiety as intervening variables. *Br J Addict* 86, 905-912.
- McLellan, A.T., Alterman, A.I., Cacciola, J., Metzger, D., O'Brien, C.P., 1992a. A new measure of substance abuse treatment. Initial studies of the treatment services review. *J Nerv Ment Dis* 180, 101-110.
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992b. The fifth Edition of the addiction severity index. *J Subst Abuse Treat* 9, 199-213.
- McLellan, A.T., Luborsky, L., Cacciola, J., Griffith, J., Evans, F., Barr, H.L., O'Brien, C.P., 1985. New data from the Addiction Severity Index. Reliability and validity in three centers. *J Nerv Ment Dis* 173, 412-423.
- Merikangas, K.R., Mehta, R.L., Molnar, B.E., Walters, E.E., Swendsen, J.D., Aguilar-Gaziola, S., Bijl, R., Borges, G., Caraveo-Anduaga, J.J., DeWit, D.J., Kolody, B., Vega, W.A., Wittchen, H.U., Kessler, R.C., 1998. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav* 23, 893-907.
- Miller, N.S., Gold, M.S., 1994. Dissociation of "conscious desire" (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Ann Clin Psychiatry* 6, 99-106.
- Monti, P.M., Abrams, D.B., Binkoff, J.A., Zwick, W.R., Liepman, M.R., Nirenberg, T.D., Rohsenow, D.J., 1990. Communication skills training, communication skills training with family and cognitive behavioral mood management training for alcoholics. *J Stud Alcohol* 51, 263-270.
- Niaura, R., Abrams, D., Demuth, B., Pinto, R., Monti, P., 1989. Responses to smoking-related stimuli and early relapse to smoking. *Addict Behav* 14, 419-428.
- Niaura, R., Shadel, W.G., Abrams, D.B., Monti, P.M., Rohsenow, D.J., Sirota, A., 1998. Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: effects of gender and cue type. *Addict Behav* 23, 209-224.
- Niaura, R., Shadel, W.G., Britt, D.M., Abrams, D.B., 2002. Response to social stress, urge to smoke, and smoking cessation. *Addict Behav* 27, 241-250.

- Niaura, R.S., Rohsenow, D.J., Binkoff, J.A., Monti, P.M., Pedraza, M., Abrams, D.B., 1988. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol* 97, 133-152.
- Norregaard, J., Tonnesen, P., Petersen, L., 1993. Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Prev Med* 22, 261-271.
- O'Brien, C.P., 2005 a. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 162, 1423-1431.
- O'Connell, K.A., Shiffman, S., Decarlo, L.T., 2011. Does extinction of responses to cigarette cues occur during smoking cessation? *Addiction* 106, 410-417.
- O'Malley, S.S., Jaffe, A.J., Chang, G., Schottenfeld, R.S., Meyer, R.E., Rounsaville, B., 1992. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49, 881-887.
- Ooteman, W., Koeter, M.W., Vserheul, R., Schippers, G.M., van den Brink, W., 2006. Measuring craving: an attempt to connect subjective craving with cue reactivity. *Alcohol Clin Exp Res* 30, 57-69.
- Oslin, D.W., Cary, M., Slaymaker, V., Collieran, C., Blow, F.C., 2009. Daily ratings measures of alcohol craving during an inpatient stay define subtypes of alcohol addiction that predict subsequent risk for resumption of drinking. *Drug Alcohol Depend* 103, 131-136.
- Ossip-Klein, D.J., Bigelow, G., Parker, S.R., Curry, S., Hall, S., Kirkland, S., 1986. Classification and assessment of smoking behavior. *Health Psychol* 5 Suppl, 3-11.
- Paliwal, P., Hyman, S.M., Sinha, R., 2008. Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* 93, 252-259.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., van der Horst, M., Jansen, A., 2012. Can't stop the craving: the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 511-518.
- Piasecki, T.M., McCarthy, D.E., Fiore, M.C., Baker, T.B., 2008. Alcohol consumption, smoking urge, and the reinforcing effects of cigarettes: an ecological study. *Psychol Addict Behav* 22, 230-239.
- Pickens, R.W., Johanson, C.E., 1992. Craving: consensus of status and agenda for future research. *Drug Alcohol Depend* 30, 127-131.
- Pickering, T.G., James, G.D., Boddie, C., Harshfield, G.A., Blank, S., Laragh, J.H., 1988. How common is white coat hypertension? *Jama* 259, 225-228.
- Poulos, C.X., Hinson, R.E., Siegel, S., 1981. The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: implications for treatment. *Addict Behav* 6, 205-211.
- Powell, J., Bradley, B., Gray, J., 1992. Classical conditioning and cognitive determinants of subjective craving for opiates: an investigation of their relative contributions. *Br J Addict* 87, 1133-1144.
- Rankin, H., Hodgson, R., Stockwell, T., 1979. The concept of craving and its measurement. *Behav Res Ther* 17, 389-396.
- Raudenbush, S.W., Bryk, A.S., Congdon, R., 2005. HLM for Windows, Version 6.03. Lincolnwood, Ill, Scientific Software International.
- Rees, V.W., Heather, N., 1995. Individual differences and cue-reactivity. In: Drummond, D.C., Tiffany, S.T., Glautier, S.P., Remington, B. (Eds.), *Addictive behaviour: cue exposure theory and practice*. pp. 99-118.
- Robbins, S.J., Ehrman, R.N., Childress, A.R., O'Brien, C.P., 1999. Comparing levels of cocaine cue reactivity in male and female outpatients. *Drug Alcohol Depend* 53, 223-230.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C., 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18, 247-291.

- Rohsenow, D.J., Martin, R.A., Eaton, C.A., Monti, P.M., 2007. Cocaine craving as a predictor of treatment attrition and outcomes after residential treatment for cocaine dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 68, 641-648.
- Rohsenow, D.J., Monti, P.M., Rubonis, A.V., Sirota, A.D., Niaura, R.S., Colby, S.M., Wunschel, S.M., Abrams, D.B., 1994. Cue reactivity as a predictor of drinking among male alcoholics. *J Consult Clin Psychol* 62, 620-626.
- Rosenberg, H., 2009. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev* 29, 519-534.
- Ross, M., 1989. Relation of implicit theories to the construction of personal histories. *Psychol Rev* 96, 341-357.
- Rowan, P.J., Cofta-Woerpel, L., Mazas, C.A., Vidrine, J.I., Reitzel, L.R., Cinciripini, P.M., Wetter, D.W., 2007. Evaluating reactivity to ecological momentary assessment during smoking cessation. *Exp Clin Psychopharmacol* 15, 382-389.
- Saladin, M.E., Gray, K.M., Carpenter, M.J., Larowe, S.D., Desantis, S.M., Upadhyaya, H.P., 2012 b. Gender Differences in Craving and Cue Reactivity to Smoking and Negative Affect/Stress Cues. *Am J Addict* 21, 210-220.
- Saladin, M.E., Santa Ana, E.J., LaRowe, S.D., Simpson, A.N., Tolliver, B.K., Price, K.L., McRae-Clark, A.L., Brady, K.T., 2012 a. Does alexithymia explain variation in cue-elicited craving reported by methamphetamine-dependent individuals? *Am J Addict* 21, 130-135.
- Sayette, M.A., Martin, C.S., Wertz, J.M., Perrott, M.A., Peters, A.R., 2005. The effects of alcohol on cigarette craving in heavy smokers and tobacco chippers. *Psychol Addict Behav* 19, 263-270.
- Sayette, M.A., Shiffman, S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., Shadel, W.G., 2000. The measurement of drug craving. *Addiction* 95 Suppl 2, S189-210.
- Schwarz, N., 2007. Retrospective and concurrent self-reports: the rationale for real-time data capture. In: Stone, A.A., Shiffman, S., Atienza, A.A., Nebeling, L. (Eds.), *The science of real-time data capture: self-reports in health research*. Oxford University Press, New-York. pp. 11-26.
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2012. Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126, 118-123.
- Shadel, W.G., Niaura, R., Abrams, D.B., Goldstein, M.G., Rohsenow, D.J., Sirota, A.D., Monti, P.M., 1998. Scripted imagery manipulations and smoking cue reactivity in a clinical sample of self-quitters. *Exp Clin Psychopharmacol* 6, 179-186.
- Shadel, W.G., Niaura, R., Brown, R.A., Hutchison, K.E., Abrams, D.B., 2001 a. A content analysis of smoking craving. *J Clin Psychol* 57, 145-150.
- Shaham, Y., Shalev, U., Lu, L., De Wit, H., Stewart, J., 2003. The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168, 3-20.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., 2004. The Mini International Psychiatric Interview - Plus (MINI-Plus)
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33 (quiz 34-57).
- Shiffman, S., 1982. Relapse following smoking cessation: a situational analysis. *J Consult Clin Psychol* 50, 71-86.
- Shiffman, S., 1986 b. A cluster-analytic classification of smoking relapse episodes. *Addict Behav* 11, 295-307.
- Shiffman, S., 1987. Craving: don't let us throw the baby out with the bathwater. *Br J Addict* 82, 37-38.

- Shiffman, S., 1989. Conceptual issues in the study of relapse. In: Gossop, M. (Ed.), *Relapse and addictive behavior*. Tavistock/Routledge, London. pp. 149-179.
- Shiffman, S., 2007 b. Designing protocols for Ecological Momentary Assessment. In: Stone, A.A., Shiffman, S., Atienza, A.A., Nebeling, L. (Eds.), *The science of real-time data capture: self-reports in health research*. Oxford University Press, New-York. pp. 27-53.
- Shiffman, S., Balabanis, M.H., Gwaltney, C.J., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.D., Hickcox, M., Paton, S.M., 2007 a. Prediction of lapse from associations between smoking and situational antecedents assessed by ecological momentary assessment. *Drug Alcohol Depend* 91, 159-168.
- Shiffman, S., Hickcox, M., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.D., Richards, T.J., 1996 b. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 64, 993-1002.
- Shiffman, S., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.A., Hickcox, M., 1996 a. First lapses to smoking: within-subjects analysis of real-time reports. *J Consult Clin Psychol* 64, 366-379.
- Shiffman, S., Shumaker, S.A., Abrams, D.B., Cohen, S., Garvey, A., Grunberg, N.E., Swan, G.E., 1986 a. Models of smoking relapse. *Health Psychol* 5 Suppl, 13-27.
- Shiffman, S., Stone, A.A., Hufford, M.R., 2008 a. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 4, 1-32.
- Sinha, R., Catapano, D., O'Malley, S., 1999 a. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 142, 343-351.
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M.J., Rounsaville, B.J., 2006. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 63, 324-331.
- Sinha, R., Talih, M., Malison, R., Cooney, N., Anderson, G.M., Kreek, M.J., 2003. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology (Berl)* 170, 62-72.
- Sitharthan, T., McGrath, D., Sitharthan, G., Saunders, J.B., 1992. Meaning of craving in research on addiction. *Psychol Rep* 71, 823-826.
- Skinner, M.D., Aubin, H.J., 2010. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 606-623.
- Solomon, R.L., Corbit, J.D., 1974. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 81, 119-145.
- Sonne, S.C., Back, S.E., Diaz Zuniga, C., Randall, C.L., Brady, K.T., 2003. Gender differences in individuals with comorbid alcohol dependence and post-traumatic stress disorder. *Am J Addict* 12, 412-423.
- Stewart, J., de Wit, H., Eikelboom, R., 1984. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev* 91, 251-268.
- Stone, A.A., Broderick, J.E., Schwartz, J.E., Shiffman, S., Litcher-Kelly, L., Calvanese, P., 2003. Intensive momentary reporting of pain with an electronic diary: reactivity, compliance, and patient satisfaction. *Pain* 104, 343-351.
- Stone, A.A., Shiffman, S., 1994. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Annals Of Behavioral Medicine* 16, 199-202.
- Stone, A.A., Shiffman, S., Schwartz, J.E., Broderick, J.E., Hufford, M.R., 2002 a. Patient non-compliance with paper diaries. *Bmj* 324, 1193-1194.
- Swendsen, J., Conway, K.P., Degenhardt, L., Glantz, M., Jin, R., Merikangas, K.R., Sampson, N., Kessler, R.C., 2010. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction* 105, 1117-1128.
- Tavares, H., Zilberman, M.L., Hodgins, D.C., el-Guebaly, N., 2005. Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 1427-1431.

- Tiffany, S.T., 1990 a. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev* 97, 147-168.
- Tiffany, S.T., Conklin, C.A., 2000 a. A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction* 95 Suppl 2, S145-153.
- Tiffany, S.T., Drobles, D.J., 1990 b. Imagery and smoking urges: the manipulation of affective content. *Addict Behav* 15, 531-539.
- Tiffany, S.T., Drobles, D.J., 1991. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict* 86, 1467-1476.
- Tiffany, S.T., Friedman, L., Greenfield, S.F., Hasin, D.S., Jackson, R., 2012b. Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction* 107, 709-718.
- Tiffany, S.T., Singleton, E., Haertzen, C.A., Henningfield, J.E., 1993. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* 34, 19-28.
- Tiffany, S.T., Warthen, M.W., Goedeker, K.C., 2008. The functional significance of craving in nicotine dependence. In: Bevens, R., Caggiula, A. (Eds.), *Nebraska Symposium on Motivation: The Motivational Impact of Nicotine and its Role in Tobacco use*. The University of Nebraska Press, Lincoln, NE. pp. 171-197.
- Tiffany, S.T., Wray, J.M., 2012 a. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248, 1-17.
- Verheul, R., van den Brink, W., Geerlings, P., 1999. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 34, 197-222.
- Volpicelli, J.R., Alterman, A.I., Hayashida, M., O'Brien, C.P., 1992. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49, 876-880.
- Vorspan, F., Bellais, L., Romo, L., Bloch, V., Neira, R., Lepine, J.P., 2012. The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. *Am J Addict* 21, 313-319.
- Walton, M.A., Blow, F.C., Bingham, C.R., Chermack, S.T., 2003. Individual and social/environmental predictors of alcohol and drug use 2 years following substance abuse treatment. *Addict Behav* 28, 627-642.
- Weiss, R.D., Griffin, M.L., Hufford, C., 1995. Craving in hospitalized cocaine abusers as a predictor of outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 21, 289-301.
- Weiss, R.D., Griffin, M.L., Mazurick, C., Berkman, B., Gastfriend, D.R., Frank, A., Barber, J.P., Blaine, J., Salloum, I., Moras, K., 2003. The relationship between cocaine craving, psychosocial treatment, and subsequent cocaine use. *Am J Psychiatry* 160, 1320-1325.
- West, R., 1987. Use and misuse of cravings. 82, 39-41.
- WHO, 1955. The Craving for alcohol; a symposium by members of the WHO expert committee on mental health and on alcohol. *Q J Stud Alcohol* 16, 34-66.
- Wickler, A., 1948. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry* 105, 329-338.
- Wise, R.A., 1988. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol* 97, 118-132.
- Witkiewitz, K., Marlatt, G.A., 2004. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol* 59, 224-235.
- Yu, J., Zhang, S., Epstein, D.H., Fang, Y., Shi, J., Qin, H., Yao, S., Le Foll, B., Lu, L., 2007. Gender and stimulus difference in cue-induced responses in abstinent heroin users. *Pharmacol Biochem Behav* 86, 485-492.
- Zilberman, M.L., Tavares, H., el-Guebaly, N., 2003. Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry* 3, 1.
- Zilberman, M.L., Tavares, H., Hodgins, D.C., el-Guebaly, N., 2007. The impact of gender, depression, and personality on craving. *J Addict Dis* 26, 79-84.

- Zinser, M.C., Baker, T.B., Sherman, J.E., Cannon, D.S., 1992. Relation between self-reported affect and drug urges and cravings in continuing and withdrawing smokers. *J Abnorm Psychol* 101, 617-629.
- Zuckerman, M., Bone, R.N., Neary, R., Mangelsdorff, D., Brustman, B., 1972. What is the sensation seeker? Personality trait and experience correlates of the Sensation-Seeking Scales. *J Consult Clin Psychol* 39, 308-321.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADHD : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
APA : American Psychiatric Association
ASI : Addiction Severity Index
AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test
AUQ : Alcohol Urge Questionnaire
BAI : Beck Anxiety Inventory
BDI : Beck Depression Inventory
BSCS : Brief Substance Craving Scale
CBT : Cognitive Behavioral Therapy
CH : Chipper Smokers
Cig. : Cigarettes
CIM : Classification Internationale des Maladies
DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
ED : Electronic Diary
EMA : Ecological Momentary Assessment
ERS : Echelle de Recherche de Sensations de Zuckerman
ESM : Experience Sampling Methodology
FTQ : Fagerström Tolerance Questionnaire
HLM : Hierarchical Linear and nonlinear Modeling
HS : Heavy Smokers
IATP : Individualized Cognitive-Behavioral Treatment
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
ISR : Interviewer Severity Ratings
IVR : Interactive Voice Response
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
NA : Negative Affect
Nb : Nombre
NDSS : Nicotine Dependence Syndrome Scale
NTX : Naltrexone
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDA : Personal Digital Assistant
PA : Positive Affect
PTSD : Post-Traumatic Stress Disorder
QSU : Questionnaire of Smoking Urges
SE : Self-Efficacy
TCI : Temperament and Character Inventory
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TSR-14 : Treatment Service Review 14 days

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DU DOCTORANT

Publications et communications en lien direct avec le projet de thèse

Publications

Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2012. Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: A comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126, 118-123.

Communications

Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2012. Feasibility and validity of Ecological Momentary Assessment in alcohol, tobacco, cannabis, and opiate dependent patients: A comparison study. 74th College on Problems of Drug Dependence, Palm Springs, California.

Fatseas, M., Serre, F., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2012. Relationships between sleep disturbances and variations of craving in patients beginning treatment for addiction: a computerized ambulatory monitoring study. 74th College on Problems of Drug Dependence, Palm Springs, California.

Publications et communications sans lien direct avec le projet de thèse

Publications

Serre, F., Denis, C., F., F., Auriacombe, M., 2012. Santé, Travail et Addiction. *Le Courrier des Addictions* 14, 22-23.

Fatseas, M., Denis, C., Serre, F., Dubernet, J., Daulouede, J.P., Auriacombe, M., 2011. Change in HIV-HCV Risk-Taking Behavior and Seroprevalence Among Opiate Users Seeking Treatment Over an 11-year Period and Harm Reduction Policy. *AIDS Behav.*

Cantin, L., Lenoir, M., Augier, E., Vanhille, N., Dubreucq, S., Serre, F., Vouillac, C., Ahmed, S.H., 2010. Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS One* 5, e11592.

Cantin, L., Lenoir, M., Dubreucq, S., Serre, F., Vouillac, C., Ahmed, S., 2009. Choice reveals that rats are majoritarily resilient to cocaine addiction. *Nature Precedings* hdl.handle.net/10101/npre.2009.3738.1.

Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., Ahmed, S.H., 2007. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* 2, e698.

Roussin, A., Serre, F., Gouarderes, C., Mazarguil, H., Roumy, M., Mollereau, C., Zajac, J.M., 2005. Anti-analgesia of a selective NPFF2 agonist depends on opioid activity. *Biochem Biophys Res Commun* 336, 197-203.

Communications

Quintin, J., Serre, F., Fatseas, M., Auriacombe, S., Auriacombe, M., 2012. Relationships between decision making, type of addiction, and addiction severity. 74th College on Problems of Drug Dependence, Palm Springs, California.

Serre, F., Moulonguet-Cordier, S., Denis, C., Fatséas, M., Maysonnave, C., Auriacombe, M., 2010. Substance use among workers: a cross-sectional study in French occupational medicine centers. 72nd College on Problems of Drug Dependence, Scottsdale, Arizona.

Debrabant, R., Serre, F., Fatséas, F., Denis, C., Thoueilles, P., Fleury, B., Auriacombe, M., 2009. Pattern of alcohol use and associated factors: a cross-sectional study in a French emergency room. 71st College on Problems of Drug Dependence, Reno, Nevada.