

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEURE DE  
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par Laura LAMBERT

**Influence de l'insight clinique sur le craving dans l'addiction :  
exploration aux niveaux inter- et intra-individuels.**

Sous la direction de : Fuschia SERRE

Soutenue le 24 janvier 2022

Membres du jury :

M. BROUSSE Georges	Professeur	Univ. Clermont Auvergne	Président
M. NOEL Xavier	Pr. Assistant	Univ. Libre de Bruxelles	Rapporteur
Mme. ROMO Lucia	Professeure	Univ. Paris Nanterre	Examinatrice
M. AHMED Serge	Dir. Recherche	Univ. de Bordeaux	Examinateur
Mme. DESMET Ann	Pr. Assistant	Univ. Libre de Bruxelles	Examinatrice
M. FLAUDIAS Valentin	Pr. Associé	Univ. de Nantes	Examinateur
M. JAAFARI Nematollah	Professeur	Univ. de Poitiers	Invité
Mme. SERRE Fuschia	Ingé. de Recherche	Univ. de Bordeaux	Invitée

# Influence de l'insight clinique sur le craving dans l'addiction : exploration aux niveaux inter- et intra-individuels.

## Résumé

### Introduction

L'addiction se définit comme la perte de contrôle de l'usage d'une substance ou d'un comportement persistant malgré les dommages. Le *craving* est une envie irrésistible, fluctuante et involontaire de faire usage, et un facteur de risque majeur de rechute. À l'aide de la méthode d'Évaluation Écologique Momentanée (EMA), de précédentes études ont établi un lien prospectif entre l'augmentation du nombre de cues (stimuli conditionnés à l'usage), l'augmentation du craving, et l'augmentation de la probabilité d'usage. En absence de biomarqueurs, le craving n'est accessible que par le ressenti et le rappel que l'on en fait, qui peut être influencé par les capacités de cognition, d'intéroception, et de métacognition. Ces capacités sont également impliquées dans l'*insight* clinique, ou conscience de sa maladie, dont l'altération contribue à moins d'adhérence aux traitements et plus de risque de rechuter. Il est donc possible que l'insight et le craving interagissent dans l'addiction. D'autre part, l'insight a toujours été étudié comme un trait stable dans l'addiction, mais des théories suggèrent qu'il pourrait présenter des fluctuations.

L'objectif de cette thèse était d'examiner l'influence de l'insight clinique sur le craving, et sur la modification de l'usage dans l'addiction aux niveaux interindividuel et intra-individuel, afin d'examiner l'effet d'éventuelles fluctuations d'insight sur les liens cues-craving-usage.

### Méthodes

Des sujets présentant une addiction à différentes substances et/ou comportements, et étant en soin ou non, ont été évalués. La *Hanil Alcohol Insight Scale* modifiée (m-HAIS) a permis d'évaluer l'insight clinique. La perception du besoin de traitement (PTN) a été modélisée en croisant la sévérité objective clinique, et le ressenti des sujets. L'EMA a servi à collecter en vie quotidienne pendant 14 jours le craving momentané, et l'insight clinique momentané grâce à la création de la *Momentary Clinical Insight Scale*. Des analyses factorielles et psychométriques ont testé sa validité. Des modèles multiniveaux HLM (*Hierarchical Linear Model*) ont examiné la fluctuation de l'insight et son impact sur le craving et sur les liens prospectifs cues – craving – usage.

## **Résultats**

Au niveau interindividuel, avoir un faible insight clinique (m-HAIS) ou un faible PTN était associé à moins de craving rapporté rétrospectivement. Des altérations de l'insight clinique et de la mémoire épisodique pourraient réduire la cohérence entre le craving rapporté sur l'instant, et *a posteriori*. D'autre part, avoir un moins bon insight était associé à plus de difficulté à arrêter ou modifier son usage lors des trois premiers mois de prise en charge.

Au niveau intra-individuel, l'insight présentait des fluctuations quotidiennes, et une diminution de l'insight était associée à une diminution du craving dans les heures suivantes. En parallèle, une augmentation de craving entraînait une augmentation de l'insight dans les heures suivantes. En revanche, les fluctuations de l'insight clinique ne présentaient pas d'effet sur l'usage, et sur les liens cues – craving et craving – usage.

## **Conclusion**

Dans cette thèse, nous avons mis en évidence qu'avoir moins d'*insight* contribue à rapporter moins de craving *a posteriori*, et à présenter plus de difficulté à modifier son usage en début de traitement. L'étude EMA a permis de montrer pour la première fois que l'insight de l'addiction présente des fluctuations rapides, et qu'une diminution transitoire de l'insight s'associe à une diminution du craving auto-déclaré dans les heures suivantes. De la même façon, que le craving peut influencer l'insight. Toutes ces études soulignent l'intérêt clinique de prendre en compte l'insight, comme un facteur pouvant modifier le craving, cible centrale des prises en charge de l'addiction. Pour la recherche, nos résultats offrent de nouvelles perspectives pour appréhender les mécanismes sous-jacents à l'expression du craving, et son lien avec la rechute.

**Mots clés : Addiction, Craving, Insight clinique, Évaluation Écologique Momentanée, Usage**

# Influence of clinical insight on craving in addiction: exploration at between- and within-person levels.

## Abstract:

### Introduction

Addiction is defined as the loss of control over the use of a substance or behavior that persists despite harm. Craving is an intense, fluctuating, involuntary urge to use, and a major risk factor for relapse. Using the Ecological Momentary Assessment (EMA) method, previous studies have prospectively linked an increase in the number of cues (conditioned stimuli to use) with an increase in craving and an increase in the likelihood of use. In the absence of biomarkers, craving can only be accessed through individual experience and recall, which may be influenced by cognition, interoception, and metacognition. These abilities are also involved in clinical insight, or awareness of one's illness, the alteration of which contributes to less adherence to treatment and more risk of relapse. It is therefore possible that insight and craving interact in addiction. Insight has always been studied as a stable trait in addiction, but theories suggest that it may show fluctuations.

The purpose of this thesis was to examine the influence of clinical insight on craving, and on use modification in addiction at the between-person, and the within-person levels in order to examine the effect of possible fluctuations in insight on the cues-craving-use relationships.

### Methods

Subjects with addiction to different substances and/or behaviors, and being in or out of care, were assessed. The modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS) was used to assess clinical insight. Perceived need for treatment (PTN) was modeled by crossing objective clinical severity with the subjects' subjective experiences. The EMA was used to collect momentary craving in daily life for 14 days, and momentary clinical insight through the creation of the Momentary Clinical Insight Scale. Factorial and psychometric analyses tested its validity. The Hierarchical Linear Models (HLM) examined the fluctuation of insight and its impact on craving and on the prospective cues - craving - use links.

## **Results**

At the between-person level, low clinical insight (m-HAIS) and low PTN were associated with less craving reported retrospectively. Alterations in clinical insight and episodic memory could reduce the consistency between craving reported at the moment, versus retrospectively. On the other hand, having a poorer insight was associated with more difficulties in stopping or modifying use during the first three months of treatment.

At the within-person level, insight showed daily fluctuations, and a decrease in insight was associated with a decrease in craving in the following hours. In parallel, an increase in craving was associated with an increase in insight in the following hours. In contrast, fluctuations in clinical insight did not show an effect on use, and on the cues-craving and craving-use relationships.

## **Conclusion**

In this thesis, we have shown that having less insight contributes to report less craving retrospectively, and to have more difficulty for modifying use at the beginning of treatment. The EMA study has shown for the first time that insight in addiction fluctuates rapidly, and that a transient decrease in insight is associated with a decrease in self-reported craving in the following hours. Similarly, craving can contribute to influence insight level. All these studies underline the clinical interest of taking into account insight as a factor that can modify craving, a central target of addiction treatment. For research, our results offer new perspectives to understand the mechanisms underlying the expression of craving and its link with relapse.

**Keywords: Addiction, Craving, Clinical Insight, Ecological Momentary Assessment, Use**

## Unités de recherche

Ce travail de thèse a été réalisé dans le laboratoire SANPSY en collaboration avec l'unité de recherche clinique du Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers.

Bordeaux Neurocampus, Unité Sommeil, Addiction et Neuropsychiatrie - USR 3413 SANPSY, Université de Bordeaux, France

Équipe Phénoménologie et déterminant des comportements appétitifs

Professeur Marc Auriacombe (MD/PhD)

Pôle interétablissement d'Addictologie – Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et Centre Hospitalier Charles Perrens 121, Rue de la Béchade, CS 81285

33076 Bordeaux Cedex, France

Tél : (+33) 556561738

Unité de Recherche Clinique intersectorielle en psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker Centre Hospitalier Henri Laborit

Professeur Nematollah JAAFARI (MD/PhD)

370 avenue Jacques Cœur

CS 10587

86021 Poitiers Cedex, France

Tél : (+33) 516526118

La collaboration avec le laboratoire du Professeur Jaafari est à l'origine du projet ICE (Insight Craving Empathie) ayant permis le financement de cette thèse auprès de la Région Nouvelle-Aquitaine (Allocation N°APE01083 ; Dossier N°2017 – 1R30114). Cette collaboration m'a permis d'acquérir des connaissances approfondies sur l'insight et de créer l'échelle d'insight clinique momentanée.

## Financement de la thèse

Ce projet de thèse a duré 3 ans et 4 mois du 1/10/2018 au 31/01/2022. Cette thèse est financée à moitié par la région Nouvelle-Aquitaine (Allocation N°APE01083 ; Dossier N°2017 – 1R30114) et l'autre moitié provient de fonds propres du laboratoire SANPSY de l'Université de Bordeaux, dont une extension de financement de 4 mois accordée suite à la crise sanitaire de 2019, avenant n° 1 à la convention n° N°2017 – 1R30114 – 00013238 – Thèse.

# SYNOPSIS

## Introduction

Addiction is defined as the loss of control of use of a reinforcing substance or behavior, resulting in the persistence of use despite accumulation of negative consequences and repeated relapses. Using Ecological Momentary Assessment (EMA), a model of addiction was proposed and validated in which cues in daily life produce craving intensity fluctuations (i.e., intense unwanted desire to use) that predict later use, and relapse. In this context, craving appears as a central marker of addiction and a main target in treatment. Because craving is an individual experience, its perception and the capacity to report it could be influenced by interoceptive, cognitive and metacognitive capacities of the individuals. Those capacities are necessary for insight (i.e., awareness of having a mental disorder) development. Clinical insight, a major dimension of insight, is defined as the recognition of having an addiction, its symptoms and consequences and to accept medical treatment. Its alteration (low clinical insight) has been reported as common in addiction, a break to addiction treatment and may be a risk factor for relapse too. However, association with craving at between-person level remains unknown. Our hypotheses were that individuals with lower clinical insight may self-report less craving retrospectively, and present a worst prognosis. As daily fluctuations of clinical insight are suspected in addiction, we hypothesize that fluctuations of clinical insight may modulate craving reports at within-person level, that could in turn modify the cues – craving – use links.

## Objectives of the thesis

The objective was to examine the influence of clinical insight on craving in addiction, and on the modification of use in subjects entering treatment for addiction, and to examine the effect of possible fluctuations in insight on the cue – craving – use relationships.

These objectives have been explored through 5 studies, presented in the form of manuscripts, and presented in 2 parts in this thesis manuscript:

**Part I:** To examine at the between-person level, the association between level of clinical insight and craving (evaluated retrospectively or momentarily), and with successful quit attempts at treatment intake.

**Part II:** To examine at the within-person level, the influence of fluctuations in clinical insight on variations in craving intensity, and on the associations between cues, craving and use, in daily life with the EMA method.



## **PART I: Influence of clinical insight at the between-person level**

*Manuscript 1: “Link between perception of treatment need and craving reports in addiction” (accepted in *Frontiers in Psychiatry*)*

### **Aims**

To explore the association between the Perception of Treatment Need (PTN) and craving among a dataset of subjects with severe substance use disorders.

### **Methods**

Participants were recruited from outpatient addiction clinic or harm reduction program services. Good and Low PTN were based on consistency between severe addiction (at least six DSM-5 criteria) and self-report need for addiction treatment from the Addiction Severity Index. Craving was retrospectively evaluated over the past 30 days. Multiple regression analyses were conducted.

### **Results**

Participants with Low PTN ( $n=97$ ) retrospectively reported less frequent and intense episodes of craving, compared to participants with Good PTN ( $n=566$ ) after controlling for sociodemographic factors, addiction type and severity ( $p<0.0001$ ).

### **Conclusions**

Low perception of treatment need, an important aspect of insight, is associated to less retrospective report of craving which may contribute to reduced efficiency of treatment. Further studies are needed to explore the mechanisms of the association.

***Manuscript 2: “Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction” (study ongoing)***

**Aims**

To examine among people with an addiction (1) if level of clinical insight is associated differently with craving when it is assessed retrospectively or momentarily (2) if clinical insight moderates the association between retrospective and momentary craving (3) if cognitive performances could influence this effect.

**Methods**

Participants were recruited from outpatient addiction clinic and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS) and an evaluation of episodic memory (Free Delay Recall (FDR)) and cognition (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment protocol to capture momentary craving. Data were analyzed using multiple logistic regressions.

**Preliminary results**

Qualitatively, clinical insight seems to moderate the association between momentary and retrospective craving (n = 32). Episodic memory (n = 23) seems to modulate the association between clinical insight and craving. Mild cognitive impairment may be related to higher craving level (momentary and retrospective). Exploratory results (n = 170) show that lower clinical insight was associated lower mean and maximal intensity of craving self-reported at baseline over the past month ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions**

Insight and episodic memory may moderate the association between momentary and retrospective craving. More subjects are needed to confirm these results with sufficient statistical power.

***Manuscript 3: “Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment”  
(submitted to Drug and Alcohol Dependence)***

### **Aims**

To examine the prospective link between baseline clinical insight level and self-reports of successful attempts to quit / control use during the first 3 months of outpatient addiction treatment.

### **Methods**

Participants were recruited from the ADDICTAQUI cohort at outpatient treatment intake for substance or behavioral addictions. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS) with a follow-up ASI 3 months later. Data were analyzed using multiple logistic regression and non-parametric tests.

### **Results**

Lower clinical insight level at baseline was associated with less successful quit / control attempts during the first 3 months of outpatient treatment compared to a higher clinical insight level, controlling for sociodemographic factors, baseline addiction severity, and comorbidities ( $n = 54$ ;  $\exp(B) = 0.75$ ;  $p$  (FDRcor) = 0.009).

### **Conclusions**

Poor clinical insight may be a barrier to treatment success, and future studies should examine underlying mechanisms.

## **PART II: Influence of clinical insight at the within-person level**

*Manuscript 4: Development and validation of the Momentary Clinical Insight Scale (MCIS) to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with ecological momentary assessment method. (Manuscript in preparation)*

### **Aims**

To develop and validate a scale to evaluate clinical insight level using Ecological Momentary Assessment method and examine within-person clinical insight daily variations among individuals with substance or behavioural addiction.

### **Methods**

Participants were recruited in outpatient addiction clinic and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment (EMA) protocol to capture momentary insight. Momentary clinical insight scale (MCIS) consists of 8 items. Psychometric analyses and Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM) analyses were conducted.

### **Results**

Psychometric analyses highlighted two dimensions: Recognition of Loss of control recognition and Attribution of problems. Within-person level of all 8-items explained 21.3% to 33.7% of the variance. For “Recognition of Loss of control” and “Attribution of problems” factors, within-person level explained respectively 18.8% and 21.5% of the variance.

### **Conclusions**

Clinical insight fluctuates over time at within-person level in addiction. As insight impairment could be promote relapse and diminished treatment compliance, future studies should examine mechanisms involved.

***Manuscript 5: Fluctuations of clinical insight in daily life influence craving intensity in addiction. (Manuscript in preparation)***

### **Aims**

To examine at the within-person level the influence of fluctuations in clinical insight on craving intensity, and on the human behavioral model "cues – craving – use" in daily life using EMA method among individuals with substance or behavioural addiction.

### **Methods**

Participants were recruited from outpatient clinic for addiction and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI) and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment protocol to capture momentary craving and clinical insight (Recognition of Loss of control and Attribution of problems). Data were analyzed using Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM).

### **Results**

A decrease of clinical insight (RLC: "Recognition of Loss of Control" dimension) was strongly associated with a decrease of craving intensity self-reported at the next assessment, even after adjustment on craving at T0 ( $\gamma = 0.212, p < 0.001$ ), and this association remained significant after adjustment on age, sex, education, addiction type, addiction severity, averages' level of craving and insight (RLC), craving and use at T0 ( $\gamma = 0.261, p = 0.007$ ). Higher craving intensity was associated with higher concurrent ( $\gamma = 0.096, p < 0.001$ ) and later level of insight (RLC), adjusted on RLC at T0 ( $\gamma = 0.014, p = 0.046$ ). Insight was not found associated with number of cues and use reported in daily life.

### **Conclusion**

Momentary decrease of clinical insight was prospectively and bidirectionally link to a decrease of craving intensity self-reported in the following hours. Future studies are needed to further investigate and better understand how clinical insight impact cravings, use, and relapse.

## Conclusions

In this thesis, we demonstrated that, at the between-person level, individuals with lower clinical insight reported less craving retrospectively, and were less likely to succeed in quitting (or controlling) their use during the first three months of treatment. Studies conducted in daily life using the EMA method have shown that, at the within-person level, clinical insight varies. A decrease in clinical insight was prospectively associated with less self-reported craving in the following hours, and *vice versa*, without modifying the probability of use. All these studies underline the interest in better understanding the mechanisms between insight, craving and relapse.

**Publications and communications directly related to the thesis project:**

1 manuscript was accepted, 1 manuscript was submitted, 2 manuscripts are in preparation and will be submitted soon and 1 study is still in progress.

5 oral communications and 8 posters communications in national or international conferences

# LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DE LA DOCTORANTE

## *Publications et communications en lien direct avec le projet de thèse*

### Publications

#### Article accepté

Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., Roux, P., Jauffret-Roustide, M., Lalanne, L., Daulouede, J.P., Auriacombe, M., accepted (n°1). Link between perception of treatment need and craving reports in addiction. *Front Psychiatry*. DOI: 10.3389/fpsy.2021.790203.

#### Article soumis en cours de révision

Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., Auriacombe, M., submitted (n°3). Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment. *Soumis à Drug and Alcohol Dependence*

#### Articles en cours de finalisation

Lambert, L., Donnadiou, L., Fournet, L., Micoulaud-Franchi, J.A., Thirioux, B., Jaafari, N., Auriacombe, M., Serre, F., in prep (n°4). Development and validation of the momentary clinical insight scale to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with ecological momentary assessment method.

Lambert, L., Donnadiou, L., Thirioux, B., Jaafari, N., Auriacombe, M., Serre, F., in prep (n°5). Fluctuations of clinical insight in daily life influence craving intensity in addiction.

#### Étude en cours, présentée sous forme de manuscrit

Lambert, L., Auriacombe, M., Auriacombe, S., Thirioux, B., Jaafari, N., Serre, F., in progress (n°2). Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction.



## Communications orales

Lecture : “*Clinical Insight fluctuations and prospective association with craving in addiction: an EMA study*”, Congrès international ALBATROS WADD, 2021, Paris, France.

Session *The Voice of Addiction* : “*Does clinical insight level predict successful quit attempts during the first three months of outpatient addiction treatment?*”, Congrès international ALBATROS WADD, 2021, Paris, France.

Atelier : « *Le Craving pour le repérage et le traitement des addictions. Intérêt des technologies mobiles en recherche et en clinique : l’addictologie de demain est déjà là !* », En co-intervention avec Marc AURIACOMBE, Sarah MORICEAU, Emmanuelle BAILLET, Lucie FOURNET, Léa DONNADIEU, Fuschia SERRE. Congrès international ATHS, 2021, Biarritz, France.

Présentation des travaux de thèse : « *Influence of insight on craving in addiction.*” Bordeaux Neurocampus Doctoral Research Awards 2021, Bordeaux, France.

Session *The Voice of Addiction* : « *Une association entre l’insight et le craving dans l’addiction ?* » Congrès international ALBATROS, 2020, Paris, France.

## Posters

Lambert, L., Donnadiou, L., Jaafari, N., Auriacombe, M., Serre, F., 2021. Clinical insight fluctuations and prospective association with craving in addiction: an EMA study. Présenté aux congrès internationaux du College on Problems of Drug Dependence (CPDD) Virtual Scientific Meeting 2021 (Online), Society for Ambulatory Assessment (SAA) Conference 2021 (Online), Congrès ATHS 2021, Biarritz, France, Congrès ALBATROS WAAD 2021, Paris, France et à la Journée Bordeaux Neurocampus 2021, Bordeaux, France.

Lambert, L., Serre, F., Jaafari, N., Auriacombe, M., 2020a. Insight and craving association in addiction: ADDICTAQUI analyses., ALBATROS, Paris, France.

Lambert, L., Serre, F., Jaafari, N., Auriacombe, M., 2020b. Low clinical insight is associated with less retrospective craving, College on Problems of Drug Dependence, 82th., Annual Scientific Meeting; 1st CPDD Virtual Scientific Meeting 2020. Online.

Lambert, L., Morel, A., Serre, F., Auriacombe, M., 2019. Study of association between insight and craving, in a population of subjects seeking addiction treatment in outpatient clinic, Congrès International Addictions, Toxicomanies, Hépatites et Sida (ATHS), Biarritz, France.

## *Publications et communications sans lien direct avec le projet de thèse*

### **Publications**

Alexandre, J.-M., Serre, F., Fournet, L., Moriceau, S., Dubernet, J., Sarram, S., Bazzani, C., Lambert, L., Baillet, E., Hyves, K., Auriacombe, M., 2021. Le craving, prédicteur de la rechute. *Santé Mentale* 259, 32-39.

Cazalis, A., Lambert, L., Auriacombe, M., submitted. Stigma of people with addiction by health professionals: current knowledge. A scoping review.

Egal, A., Donon, C., Jakubiec, L., Lambert, L., Fatseas, M., Auriacombe, M., in press. Ordealie, recherche de sensations et impulsivité. Analyse critique des définitions. *L'Encéphale*.

### **Posters**

Baillet, E., Serre, F., Lambert, L., Auriacombe, M., 2021. Two weeks Ambulatory Assessment of craving as predictor of 5-years addiction treatment outcome. SAA Conference 2021, Society for Ambulatory Assessment Conference.

### **Prix et récompenses**

- Concours Ma thèse en 180s (MT180s) : Prix du Public, Finale de l'Université de Bordeaux, 2020.
- The Voice of Addiction, Prix Spécial Addictologue Junior, Congrès ALBATROS, 2020, Paris, France.

## Activités ancillaires au travail de thèse

### Médiation scientifique

- Examen d'article scientifique (journal club) : Lambert, L., 2021. "Capturer le craving : bien choisir sa méthode est essentiel !" Examen de l'article de M. C. Enkema et ses collaborateurs (2020) paru dans *Drug and Alcohol Dependence*, intitulé : "*Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use*", DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107957. Addict'Aide, publié en ligne le 29/11/2021 (<https://www.addictaide.fr/capturer-le-craving-bien-choisir-sa-methode-est-essentiel/>).
- Bénévole au Village des sciences, stand *Neuromythes*, CAP Sciences Bordeaux (2021).
- Podcast « Thèse et vous ! », épisode 4 [Addictologie], 2021.
- Concours Ma thèse en 180s (MT180s) : Finaliste de l'Université de Bordeaux, 2020, 2021.
- *Event manager* pour le festival international de vulgarisation scientifique « *Pint of Science* » (2019, 2020).
- Membre du Conseil d'Administration de l'association « *Neurosciences in Bordeaux Association* » à destination des étudiants de master et des doctorants de neurosciences de Bordeaux (2018-2021).

### Enseignements

- Cours « *Insight another perspective of Craving ?* » à destination des étudiants du Master 2 International Neurosciences, Collège Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Bordeaux (2h de TD, 2018, 2019, 2020, 2021).
- Cours « *Neurobiology of Addiction* » en co-intervention avec Emmanuelle BAILLET (doctorante 1<sup>ère</sup> année), à destination des étudiants du Master 2 International Neurosciences, Collège Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Bordeaux (4h de TD, 2021).
- Cours « *Methodology for the study of addictive behavior in human* » en co-intervention avec Emmanuelle BAILLET (doctorante 1<sup>ère</sup> année), à destination des étudiants du

Master 2 International Neurosciences, Collège Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Bordeaux (2h de TD, 2021).

## Encadrements de stagiaires de M2

- Encadrement de 5 stagiaires du Master 2 International Neurosciences (formation, préparation de mémoires et présentations orales), UFR Biologie, Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Bordeaux (2018-2021).

## Formations proposées par l'école doctorale ED-SVS

- Mener à bien ses activités de recherche (59,6h) : Concours MT180s, Introduction aux revues systématiques, *PhD seminar series Bordeaux Neurocampus* (conférences de Neurosciences), Recherche documentaire et publication, Robustesse et fiabilité de la recherche, Intégrité scientifique (MOOC).
- Développer ses compétences relationnelles (12h) : Communication orale et technique de persuasion, Prévention et gestion du stress.
- Se former à l'enseignement (33h) : Démarche d'investigation scientifique et sa médiation, Pédagogie universitaire - réflexion sur les pratiques pédagogiques.

## Autres formations

- Passation d'outils d'évaluation clinique : *Addiction Severity Index (ASI)*, *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*, *Ecological Momentary Assessment (EMA)*.
- Passation de tests cognitifs : *Iowa Gambling Task (IGT)*, Test du rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL-RI/16), Fluence verbale, Empans numériques, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, Code 90 de Weschler.

## Gestion de projets

- **Étude Insight Craving Empathie (ICE)**, essai multicentrique, comparatif, contrôlé et prospectif initié en mars 2020 dont le promoteur est le Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers (Investigateur Principal : Pr. Jaafari), financé par la Région Nouvelle Aquitaine (Allocation N°APE01083 ; Dossier N°2017 – 1R30114). L'équipe Addiction du laboratoire SANPSY de l'université de Bordeaux est l'un des laboratoires investigateurs principaux de l'étude ICE. J'ai participé l'écriture du protocole, à la rédaction des documents administratifs (ex. comité éthique, conventions), à la création de certains outils, et été responsable de sa mise en place à Bordeaux.
- **Étude CUSEMA**, étude observationnelle transversale en vie quotidienne d'une durée de 14 jours utilisant la méthode EMA (*Ecological Momentary Assessment*). L'équipe Addiction du laboratoire SANPSY est l'investigateur principal de l'étude CUSEMA dont l'Université de Bordeaux est le promoteur. Cette étude est en partie financée par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP ; Allocation n°IRESP-19-ADDICTIONS-16, Investigatrice principale : Fuschia Serre). J'ai participé l'écriture du protocole, à la création de certains outils, et été responsable de sa mise en place à Bordeaux.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes remerciements chaleureux :

**Aux membres de mon jury,**

Au Docteur Fuschia Serre pour avoir dirigé ce travail de thèse avec beaucoup de bienveillance et pour la confiance que tu m'as accordé depuis quatre ans, en m'impliquant dans des projets de recherche et des missions variées ; en m'ayant offert l'opportunité de réaliser cette thèse avec beaucoup d'autonomie. Je te remercie infiniment pour tes encouragements, tes conseils, ta disponibilité, ta patience et ta passion pour la recherche.

Aux Professeur Georges Brousse et Professeur Assistant Xavier Noël pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Vos compétences dans le domaine de l'addiction me seront nécessairement bénéfiques.

Au Professeure Lucia Romo, au Docteur Serge Ahmed, au Professeure Assistant Ann Desmet et au Professeur Associé Valentin Flaudias pour avoir accepté d'être présents à la soutenance de cette thèse ; de me faire bénéficier de vos expériences et compétences dans la psychiatrie, l'EMA et l'addiction.

Au Professeur Marc Auriacombe pour m'avoir permise de faire une thèse dans votre équipe et pour avoir partagé votre expertise avec moi, pour vos conseils, votre disponibilité et votre passion pour la recherche.

Au Professeur Nematollah Jaafari pour m'avoir partagé votre expertise sur l'insight et avoir contribué à ce que ce travail de thèse soit possible.

## **Aux collaborateurs de ce travail de thèse,**

Je tiens à remercier en premier lieu nos collaborateurs de l'URC de Poitiers sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Au Pr. Jaafari et au Dr. Bérangère Thirioux pour m'avoir conseillée, aidée et soutenue tout au long de la thèse et permis de mieux cerner le sujet de l'insight.

A Antoinette Bonnaudeau, Antoine Houdelot et Nicolas Langbour pour leur aide sur le projet ICE.

A toute mon équipe pour m'avoir aidé dans les différentes études, vous êtes des alliés sans faille. On est peut-être une petite équipe mais on s'entraide et on partage le travail. Je remercie aussi infiniment Lucie Fournet et Jean-Arthur Micoulaud qui ont sauvé mes statistiques et m'ont permis d'ajouter un article supplémentaire à ce manuscrit.

A nos développeurs Etienne de Sevin et Yannick Levavasseur sans qui la thèse serait bien maigre ! Sans vous je n'aurais jamais eu l'application à temps, vous m'avez été d'un grand secours.

Mention spéciale aux stagiaires que j'ai eu le plaisir d'encadrer et dont la contribution n'est pas en reste : Alix Morel, Emmanuelle Baillet, Marie Riquier, Léa Donnadiou, Nicolas Fèvre, Hélène Garnier et Cassandre Romao.

A Isabelle de Gabory et Sophie Auriacombe pour la formation aux tests neuropsychologiques.

A tous les professionnels de santé, internes et médecins du pôle addictologie du Centre Hospitalier Charles Perrens qui ont contribué au recrutement de leurs patients dans nos études. Merci à Jacques pour ton aide précieuse tout au long de la thèse. A Fabienne, Audrey, Véronique et tous les autres professionnels du pôle qui ont accepté de tester l'application.

Aux membres de l'étude COSINUS pour avoir accepté de participer à mon premier papier et avoir eu la gentillesse de le relire.

## **A mes collègues,**

A Fuschia, tu n'as pas seulement été ma directrice de thèse tu es aussi un membre actif de l'Open Space avec son lot de potins et de chocolat ! Faire cette thèse en ta compagnie a été très enrichissant, tu as su me soutenir et me donner l'autonomie dont j'avais besoin.

Vous savez que je ne suis pas du genre à m'étendre sur mes sentiments, je vous dirai juste sincèrement merci à vous tous qui avaient su rendre ce minuscule Open Space bien plus drôle et accueillant que n'importe quel bureau individuel : Sarah, Emma, Lucie, Camille, Léa, Kelly, Nico, Marie, Thibaut, Jean-Marc, Manon, Marion et Charlotte.

A Cédric, Hervé et Béranger, les infirmiers les plus funs et insupportables du service !

## **A mes amis,**

Aux meilleures copines du monde (rien que ça) qui habitent loin mais qui demeurent : Léa, Hannah. Hannah, sans toi ma carrière se serait arrêtée bien vite, heureusement que j'avais la meilleure des déléguées !

A ma team de JDR, jouer avec vous était une super façon de sortir de la thèse : Simon, Hakim, Julien, Paul et Clémence (et ceux qui sont tombés au combat).

A tous les copains que je ne vois pas assez souvent : Audrey, Robin, Maïtena, Clément, Grégoire, Alex, Tom, Nico, Déborah, Estelle, Éléonore, Maxou, Célia, Thomas, Angélique, Vincent, Seb, Charlotte, et tous ceux que j'ai oublié.



## **A ma famille,**

A Maman, merci infiniment pour ta gentillesse, ta patience et ta compréhension, pour m'avoir écoutée, aidée et supportée toutes ces années.

A Guillaume, le meilleur et le pire des frères, merci d'être relou tu m'oblige à être meilleure !

A Papa, Noémie, Cloé, Pauline et Louise, merci d'être un support à distance même si je ne vous vois pas souvent c'est toujours un plaisir de vous retrouver.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien sans faille, vous êtes mes plus fidèles supporters.

A ma cousine Ema, j'espère que ce sera peut-être bientôt ton tour ! Fabienne serait si fière de toi.

A Fabienne, tu as toujours été une source d'inspiration et pas seulement pour le caractère.

A Katia, Serge, Vanessa, Matthéo et Ugo, pour votre gentillesse, votre soutien, vos nombreuses attentions et l'écoute que vous m'avez apportée durant ce travail.

A Isis, te voir chaque jour faire des bêtises me remplit de joie. A Kheops, même si t'es le plus relou des chats de l'univers. (Oui je remercie mes chats, je ne veux rien entendre).

A toi, Loïc, tu as su m'écouter, me comprendre et me soutenir mieux que quiconque toutes ces années. Je n'aurais jamais eu le courage de faire autant de choses durant cette thèse si tu n'avais pas autant cru en moi. Merci de ta confiance, tes encouragements, ta gentillesse et pour l'amour que tu me portes.

# SOMMAIRE

<b>SYNOPSIS</b> .....	7
<b>LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DE LA DOCTORANTE</b> .....	16
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLES</b> .....	29
<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</b> .....	30
<b>INTRODUCTION</b> .....	32
1. Addiction et craving .....	33
1.1. Addiction .....	33
1.2. Craving .....	43
2. Insight en psychiatrie.....	57
2.1. Insight et son altération en psychiatrie .....	57
2.2. Neurobiologie de l’insight clinique .....	62
2.3. Insight clinique : vraiment liée à la sévérité du trouble ? .....	64
2.4. Déficits d’Insight clinique : frein à l’initiation d’un traitement, à la compliance et facteur de risque de rechute ? .....	65
2.5. Implication des fonctions cognitives .....	68
2.6. Parallèle entre insight clinique et métacognition.....	69
2.7. Insight clinique : un état, un trait, ou les deux ? .....	70
3. Lien Insight clinique – craving au niveau inter-individuel.....	72
3.1. Un lien pas si évident.....	72
3.2. Association différente selon le type de craving et la façon de le rapporter .....	74
3.3. Des réseaux en commun .....	74
3.4. Qu’en est-il du lien Insight – Craving ? .....	75
3.5. Hypothèses concernant le lien Insight-Craving au niveau Interindividuel.....	78
4. Lien Insight clinique – craving au niveau intra-individuel.....	81
4.1. Des états variables chez un même individu.....	81
4.2. Des variations de l’insight seraient associées à des variations du craving ? .....	81

4.3.	Hypothèses concernant le lien Insight-Craving au niveau Intra-individuel .....	85
<b>OBJECTIFS</b>	.....	86
<b>METHODE GENERALE</b>	.....	91
5.	Populations et procédures générales.....	92
5.1.	Cohorte ADDICTAQUI .....	92
5.2.	Cohorte COSINUS .....	93
5.3.	Étude CUSEMA .....	94
5.4.	Étude ICE .....	96
5.5.	Critères d’inclusions de chaque étude .....	97
6.	Outils .....	98
6.1.	Hétéro-questionnaires.....	98
6.2.	Auto-questionnaires.....	102
6.3.	Tests cognitifs.....	102
6.4.	Ecological Momentary Assessment (EMA).....	104
6.5.	Dosages biologiques.....	107
7.	Modèles statistiques.....	108
7.1.	Étude des fluctuations de l’insight clinique (manuscrit 4) .....	108
7.2.	Étude de l’influence des fluctuations de l’insight clinique sur le modèle « cues – craving – usage » (manuscrit 5).....	109
<b>RESULTATS</b>	.....	112
<b>Partie I : Influence de l’insight clinique au niveau interindividuel</b>	.....	113
Manuscrit 1 : “Link between perception of treatment need and craving reports in addiction”		
114		
Manuscrit 2 : “Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction” .....		136
Manuscrit 3 : “Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.” .....		166
<b>Partie II : Influence de l’insight clinique au niveau intra-individuel</b>	.....	189

Manuscrit 4 : “Development and validation of the momentary clinical insight scale to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with Ecological Momentary Assessment method.” .....	190
Manuscrit 5 : “Fluctuations of clinical insight in daily life influences craving intensity in addiction.” .....	217
<b>DISCUSSION</b> .....	247
Rappel des objectifs .....	248
Mise en perspective des résultats .....	249
Influence de l’insight clinique au niveau interindividuel .....	249
Influence de l’insight clinique au niveau intra-individuel .....	251
Représentativité des échantillons .....	254
Limites .....	256
<b>PERSPECTIVES GENERALES</b> .....	262
<b>REFERENCES</b> .....	268

# LISTE DES FIGURES ET TABLES

## FIGURES

Figure 1 : Cycle de l'addiction modifié (Auriacombe, 2013) .....	34
Figure 2 : Schématisation de la répartition des critères diagnostiques de l'addiction (figure issue de (Auriacombe et al., 2018b)).....	38
Figure 3 : Modèle comportemental humain Cues → Craving → Rechute / Usage (Auriacombe et al., 2018b) .....	50
Figure 4 : Schéma illustrant le modèle « Metacognitive hub » du craving (figure 1 de : (Flaudias et al., 2019)).....	53
Figure 5 : Liens Insight clinique – Craving au niveau interindividuel : synthèse des hypothèses issus des modèles théoriques et des données de la littérature.....	79
Figure 6 : Hypothèses des liens Insight clinique – Craving au niveau interindividuel examinées dans la thèse.....	80
Figure 7 : Liens Insight clinique – Craving au niveau intra-individuel : synthèse des hypothèses issues des modèles théoriques et des données de la littérature.....	82
Figure 8 : Hypothèses examinées dans cette thèse concernant l'influence des fluctuations de l'Insight clinique sur le modèle Cues – Craving - Usage .....	85

## TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018b) .....	37
Tableau 2 : Critères d'inclusion et de non-inclusion de chaque population.....	97

# LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADDICTAQUI : Addiction Aquitaine cohort

AES : *Acceptability E-scale*

APA : *American Psychiatry Association*

ASI : *Addiction Severity Index*

AUDIT : *Alcohol Use Disorders Identification Test*

BABS : *Brown Assessment of Beliefs Scale*

BIS : *Birchwood Insight Scale*

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues

CCQ : *Cocaine Craving Questionnaire*

CFA : *Confirmatory Factor Analysis*

CFI : *Comparative Fit Index*

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COSINUS : COhorte pour l'évaluation des facteurs Structurels et INdividuels de l'USage de drogues.

CPNT : Conscience d'un problème avec l'alcool et de la nécessité de traitement

CPP : Comités de Protection des Personnes

CSAPA : : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CUSEMA : Étude Cues – Craving – Usage EMA

DMN : *Default-Mode Network*

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ECN : *Executive Control Network*

EEG : Électroencéphalogramme

EMA : *Ecological Momentary Assessment*

HAI : *Hanil Alcohol Insight Scale*

HLM : *Hierarchical Linear and non-linear Modeling*

HR: *Harm Reduction*

IAT : *Implicit Association Test*

ICC: *Coefficients de Corrélation Intra-classes*

ICE : Etude Insight Craving Empathie

IDV : *Item Discriminant Validity*

IGT : *Iowa Gambling Task*

IRESP : Institut de Recherche en Santé Publique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

ISAD : *Insight Scale for Affective Disorders*

ISR : *Interviewer Severity Ratings*

ITAQ : *Insight and Treatment Attitude Questionnaire*

MINI : *Mini International Neuropsychiatric Interview*

MPA : Minimisation des problèmes d'alcool

MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*  
OCDS : *Obsessive Compulsive Drinking Scale*  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
PACS : *Penn Alcohol Craving Scale*  
PCA : *Principal Component factor Analysis*  
PTN : *Perception of Treatment Need*  
QI : Quotient Intellectuel  
QSA : Questionnaire des Situations Associées  
QSU-B : *Questionnaire of Smoking Urges Brief*  
RCQ / RCTQ : *Readiness to change questionnaire*  
RL/RI-16 : Rappel Libre / Rappel Indiqué – 16 items  
RMSEA : *Root Mean Square Error of Approximation*

RPC : Reconnaissance d'une perte de contrôle  
SAI-E : *Schedule for the Assessment of Insight - Expanded*  
SN : *Salient Network*  
SOCRATES : *Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale*  
SUD : *Substance Use Disorder*  
SUMD : *the Scale to assess Unawareness in Mental Disorder*  
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale  
TLI: *Tucker-Lewis Index*  
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs  
TU : Trouble de l'Usage  
Tx : *Treatment*  
URICA : *University of Rhode Island Change Assessment Scale*  
VD : Variable Dépendante  
VI : Variable Indépendante

## **INTRODUCTION**



# 1. Addiction et craving

L'usage de substances addictives, les conduites addictives et leurs conséquences demeurent un problème majeur de santé public à travers le monde. Les conduites addictives sont responsables de plus de 10 % de la mortalité mondiale, l'Europe se situant au premier rang concernant la mortalité et la morbidité liées à l'alcool et au tabac, et au deuxième rang pour les autres substances (*World Health Organization, 2009*). L'impact sanitaire et social de la consommation des substances légales (tabac et alcool) est estimé en France à 120 milliards d'euros par an et à près de 9 milliards d'euros par an pour les substances illégales (ex : cannabis, cocaïne, héroïne) selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). La pratique nocive des comportements addictifs (ex. jeux d'argent, jeux vidéo, sexe) entraîne aussi des conséquences sanitaires et sociales ce qui en fait un objet de prise en charge et un sujet de recherche de plus en plus importants.

## 1.1. Addiction

### 1.1.1. Définition et prévalence de l'addiction

Dans les nosologies internationales les plus reconnues, l'addiction est une maladie chronique classée parmi les troubles psychiatriques sous le nom de « Trouble de l'usage » (TU) dans la 5<sup>ème</sup> version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) réalisé par l'Association Américaine de Psychiatrie (*American Psychiatric Association, 2013*) et le « Syndrome de dépendance » dans la 11<sup>ème</sup> version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11) réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (ex. (*Saunders, 2017*)). Ces deux classifications élaborées par des équipes internationales et multidisciplinaires d'experts ont en commun d'être mises à jour à intervalle variable avec les dernières avancées de la recherche et de l'évolution des connaissances cliniques (*American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018b*). Bien que comparables, elles ne sont pas identiques, la classification du DSM, apparait comme plus avancée du point de vue des addictions (*Hasin et al., 2013*) et est davantage utilisée en recherche, que la CIM (*Hyman, 2007; Auriacombe et al., 2018b*), dont le procès de révision est plus contraint par des enjeux de

représentation par les États propre aux agences des Nations Unies et dont la révision en cours depuis 2010 n'est toujours pas validée par l'OMS, elle a donc été privilégiée dans cette thèse.

Bien que le terme « addiction » n'apparaisse pas dans les manuels diagnostiques, il est bien utilisé pour désigner la maladie chronique du trouble de l'usage et a été privilégié dans ce manuscrit pour faciliter la lecture.

Dans le DSM-5, l'addiction est définie comme un ensemble de « symptômes cognitifs (ex., défaut d'inhibition, impulsivité, dérégulation des émotions), comportementaux (ex., recherche et usage incontrôlé) et physiologiques (ex., hyperréactivité à l'objet d'addiction) indiquant qu'un individu maintient son usage malgré une accumulation significative de problèmes lié à cet usage » (*American Psychiatric Association, 2013*). Ainsi, le cœur de la définition repose sur la perte ou la réduction du contrôle de l'usage d'un **objet** (substance ou comportement) à l'origine source de gratification, conduisant au maintien de cet usage problématique (*Hasin et al., 2013; Pickard and Ahmed, 2016; Auriacombe et al., 2018b*). Les principales manifestations de l'addiction se répartissent autour d'un cycle dans lequel le craving (moteur de la perte de contrôle) occupe une place centrale (Figure 1) (*Tiffany and Wray, 2012; Auriacombe et al., 2016b; Benyamina et al., 2016*). Ces modifications sont sous-tendues par des modifications neurobiologiques présentes au-delà de la désintoxication (*American Psychiatric Association, 2013; Zilverstand et al., 2018*) et se distinguent des symptômes uniquement induits par l'usage, comme les états de sevrage et d'intoxication et le phénomène de tolérance, et peuvent exister en l'absence d'addiction (pour revue : (*O'Brien, 2011; Auriacombe et al., 2018b*)).

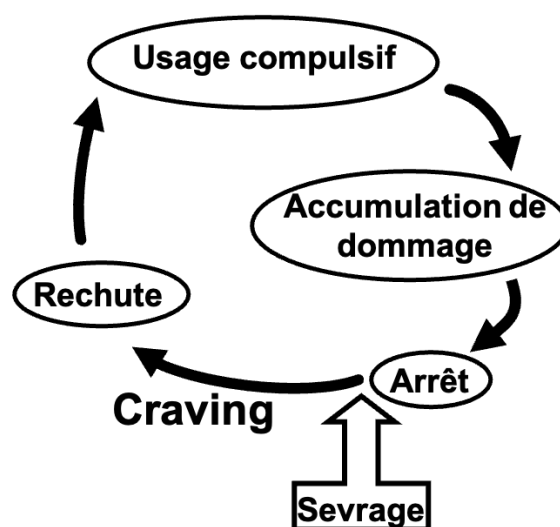


Figure 1: Cycle de l'addiction modifié (*Auriacombe, 2013*)

Contrairement aux idées reçues, l'addiction n'est pas une caractéristique de tous les usagers. Sa survenue est le résultat du croisement entre différents facteurs de vulnérabilité (*American Psychiatric Association, 2013*) :

- Individuels : facteurs génétiques / biologiques (ex. pathologies psychiatriques intrafamiliales), psychologiques (ex. traits de personnalité) ou psychiatriques (ex. schizophrénie).
- Environnementaux : contextes social et économique, disponibilité et normalisation de l'usage.
- Liés à l'objet d'addiction dont le potentiel addictif intrinsèque varie selon le niveau d'activation du système de la récompense (effet pharmacologique, type de récepteur) et la voie d'administration (ex. orale, fumée, intraveineuse, nasale).

En population générale, la prévalence d'une addiction actuelle aux substances (hors alcool et tabac) est estimée à 3,9% (*Grant et al., 2016*) et passe à 15-20% lorsqu'on inclue l'alcool et le tabac (*Hughes et al., 2006*). Ceci en fait un des troubles psychiatriques parmi les plus prévalent (*Kessler et al., 2005; Lépine et al., 2005*). La prévalence des addictions comportementales est bien plus faible que pour les substances (<1%) (*Antons et al., 2020*). Le plus souvent, pour un même individu, on retrouve les critères diagnostiques de plusieurs addictions (au moins 2) et en outre est souvent concomitante à d'autres troubles psychiatriques, on parle alors de comorbidité psychiatrique dont les plus fréquents sont les troubles anxieux, la dépression et la bipolarité (*Grant et al., 2016*).

### *1.1.2. Diagnostic, symptômes cliniques et sévérité*

Le diagnostic d'un trouble psychiatrique, dont l'addiction, est défini selon une liste de critères, symptômes cliniques de la maladie. Dans le chapitre des troubles liés à l'usage de substance et les troubles addictifs, le DSM-5 a regroupé les habituelles addictions aux substances avec le trouble des jeux d'argent. C'est la première nomenclature qui met ainsi ensemble addiction avec et sans substances sur la base des nombreux points communs qu'ils partagent (*Denis et al., 2012; American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013*). Les autres addictions potentielles (ex. sexe, achats compulsifs ou addiction alimentaire) étaient considérées en 2013 encore à l'étude et ne sont pas présents dans le DSM-5, plus de preuves étant nécessaires avant d'envisager leur intégration dans les prochaines éditions. Chaque

trouble lié aux substances inclus 4 catégories principales : l'intoxication, le syndrome de sevrage et les troubles induits par l'usage et une nouvelle catégorie le **trouble de l'usage (TU)** correspondant à l'addiction proprement dite. Cette nouvelle catégorie fusionne les anciennes catégories du DSM IV de dépendance et d'abus dans une nouvelle catégorie diagnostique unique.

### ***Sévérité diagnostique***

Dans le DSM-5, le TU se définit selon un continuum de sévérité déterminé à partir de 11 critères diagnostiques pour les substances (Tableau 1) et 9 pour les jeux d'argent (*American Psychiatric Association, 2013*). Cette sévérité est évaluée en fonction du nombre de critères présentés chez un individu sur une période de 12 mois.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018b)**

		DSM-5
<b>Centraux</b>	<b>La perte de contrôle</b>	(1) Usage de la substance en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
		(2) Désir persistant, ou effort infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage
		(3) Beaucoup de temps consacré à des activités nécessaires pour obtenir, faire usage de la substance ou à récupérer de ses effets
		(4) <b>Craving</b> ou envie impérieuse, fort désir ou besoin pressant de faire usage
<b>Périphériques</b>	<b>L'altération du fonctionnement social</b>	(5) Usage répété conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison
		(6) Usage continu malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance
		(7) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage
	<b>La consommation risquée</b>	(8) Usage répété dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
		(9) L'usage est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance
	<b>Les critères d'adaptation pharmacologique*</b>	(10) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Besoins de quantités notablement plus fortes de substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré</li> <li>• Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substances</li> </ul>
(11) Symptômes caractérisés par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de sevrage caractéristique de la substance</li> <li>• La substance ou une ayant des effets très proches sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage</li> </ul>		

\*Les critères physiologiques/pharmacologiques qui se développent au cours d'un traitement médical approprié ne comptent pas pour un diagnostic de TU. Ceux-ci peuvent être pris en compte dans le diagnostic de TU si les substances sont utilisées de façon inappropriée (autre que la façon dont elles sont prescrites).

### Importance des critères

D'après les études psychométriques et les théories, les critères de perte de contrôle apparaissent comme un noyau central dans le diagnostic (critères 1-4) tandis que les autres sont considérés comme périphériques (critères 5-11), puisque ce sont davantage des conséquences d'un usage en excès que l'expression directe de l'addiction (Hasin et al., 2012; Hasin et al., 2013; Auriacombe et al., 2018b; Kervran et al., 2020; Kervran et al., 2021; Shmulewitz et al., 2021). Cependant, cela n'est pas retranscrit dans la cotation du diagnostic car tous les critères ont actuellement le même poids, à l'exception de la tolérance (10) et du sevrage (11) qui ne sont pas suffisants à eux seuls pour poser le diagnostic. Une fois l'addiction installée, tous ces facteurs coexistent, ce qui rend leur distinction difficile (Martin et al., 2014; Auriacombe et al., 2018b). La distinction de la toxicologie (usage et ses conséquences), de l'addiction comme pathologie de l'usage est un enjeu majeur pour clarifier la cible de l'intervention thérapeutique (Figure 2).

## A core ... and a constellation

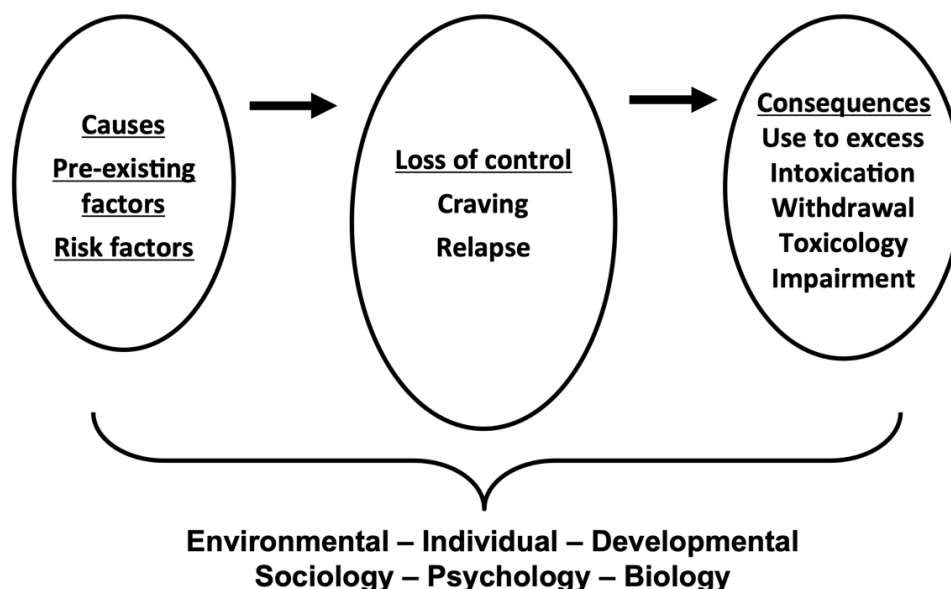


Figure 2 : Schématisation de la répartition des critères diagnostiques de l'addiction (figure issue de (Auriacombe et al., 2018b))

### *1.1.3. Rechute : phénoménologie et facteurs de risque*

#### **Définition**

La rechute est définie comme la reprise non souhaitée d'un usage problématique après une période d'abstinence (*Witkiewitz and Marlatt, 2007; Auriacombe et al., 2018b*). Ce phénomène, est l'expression symptomatique comportementale centrale du cycle de l'addiction, traduisant ainsi sa chronicité (*Auriacombe et al., 2018b*).

#### **Temporalité**

Suite à l'arrêt de l'usage, le taux de rechute est très important dans la première année (85%) (*Brandon et al., 2007*). Au niveau des trajectoires, le taux de rechute est très important sur les trois premiers mois, cette période est donc critique pour les interventions thérapeutiques, puis ce taux diminue avec le temps (ex. (*Kim et al., 2007a; Snelleman et al., 2015; Piñeiro et al., 2017; Nalpas and Boulze-Launay, 2018*)). Bien que plus rare, la rechute peut aussi survenir des années après l'arrêt de l'usage (*Cummings et al., 1985; Shiffman et al., 1996*).

#### **Facteurs de risque**

L'obtention d'une rémission la plus stable et la plus durable possible passe par la prévention de la rechute, il est donc crucial d'identifier les facteurs qui la précipitent. On peut distinguer des facteurs distaux et des facteurs proximaux. Les facteurs distaux sont des caractéristiques stables du sujet et/ou de son environnement, comme par exemple la présence de comorbidités psychiatriques, la sévérité de l'addiction, la génétique, le contexte familiale et sociale, le fait d'avoir du craving (ex. (*Tiet et al., 2007; Weinstock et al., 2007*)), et vont prédisposer, i.e., rendre certains individus plus à risque de rechuter. Les facteurs proximaux sont des prodromes ou précurseurs immédiats de la rechute. Parmi eux, le craving est le prédicteur majeur de l'usage et de la rechute (ex. (*Cummings et al., 1985; Ciraulo et al., 2003; Bottlender and Soyka, 2004; Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2015; Enkema et al., 2020*)). L'interaction entre ces facteurs proximaux et distaux augmente le risque de rechute (*Moore et al., 2014*).

#### **Opérationnalisation du phénomène**

Il n'y a pas de consensus dans la littérature pour opérationnaliser le phénomène de la rechute qui n'est pas clairement défini dans les manuels diagnostiques (ex. DSM-5) (*Maisto et al., 2016*). Dans certaines études un seul usage peut être considéré comme une rechute, i.e.

rupture de l'abstinence (ex. *(Kim et al., 2007a; Erblich and Michalowski, 2015)*), dans d'autres ce phénomène est considéré comme une « chute » *(Maisto et al., 2016)*. Alors que certaines quantifient l'usage ou sa fréquence pour distinguer la « chute » et la « rechute » (ex. *(Richter et al., 2012; Schellekens et al., 2015)*). D'autres encore intègrent la notion de « retour à un usage problématique » ou alors la temporalité et les conséquences *(Maisto et al., 2016)*. Ceci rend difficile l'étude de ce phénomène et la comparaison des études entre elles.

#### *1.1.4. Principaux réseaux cérébraux impliqués*

L'addiction est une pathologie psychiatrique impliquant un dysfonctionnement au niveau cérébral. Plusieurs revues récentes de neuro-imagerie ont rapporté des dysfonctionnements de plusieurs réseaux cérébraux pour les addictions aux substances et aux comportements *(Zilverstand et al., 2018; Zhang and Volkow, 2019; Antons et al., 2020)*, nous résumons les plus étudiés.

##### ***Réseau de la récompense***

Les substances addictives, comme les récompenses naturelles (ex. sexe, sport, nourriture), ont toutes pour effet l'activation du réseau de la récompense, composé de 3 voies (mésolimbique, mésocorticale et nigrostriée), et qui est impliqué dans le renforcement des comportements et la production de souvenirs *(Volkow et al., 2016)*. Bien que les mécanismes pharmacologiques permettant l'activation de ce réseau soient différents selon la substance/comportement et donc le type de récepteur activé (ex. cannabinoïdes, cholinergiques nicotiques), la finalité commune est la sécrétion massive de Dopamine dans le Noyau accumbens. La dopamine joue un rôle essentiel dans l'apprentissage par renforcement, le conditionnement des stimuli prédictifs de l'usage (*cues*) et la motivation à l'usage (comportement d'approche) (pour revue : *(Buck et al., 2021)*). Bien que ce phénomène se produise également pour les récompenses naturelles, avec les substances addictives la libération de dopamine est plus intense et durable provoquant une sur-stimulation du système.

D'après les études de neuro-imagerie, l'activité de ce réseau serait associée à la durée et la fréquence des consommations, et serait dérégulé avec l'augmentation de l'usage, soit plus précocement que les autres réseaux *(Zilverstand et al., 2018)*. Il serait impliqué dans le renforcement *(Milton and Everitt, 2012)*, le retard d'actualisation *(Robbins et al., 2012)*, et la réponse à l'exposition aux *cues*, les niveaux d'activation étant corrélés à l'intensité du craving



auto-déclaré (*Kühn and Gallinat, 2011; Wilson and Sayette, 2015*). Une hyperactivité de ce réseau serait aussi associée à la rechute (*Zilverstand et al., 2018*). Des dysfonctionnements similaires ont été trouvés pour les addictions sans substances (*Antons et al., 2020*).

### ***Réseau par défaut (Default-Mode Network (DMN))***

Le DMN (*Default-Mode Network*) est un réseau dit « *par défaut* » dont l'activité augmente au repos, soutient les pensées, l'imagination, la mémoire épisodique et autobiographique, la compréhension des comportements et des pensées des autres (théorie de l'esprit, empathie), les processus cognitifs qui se rapportent à Soi (planification de son avenir, introspection) (*Andrews-Hanna et al., 2010; Zhang and Volkow, 2019*).

Dans sa version étendue, le DMN est composé de trois parties (*Andrews-Hanna et al., 2010*) : (1) *Noyau central* : cortex préfrontal antérieur médian, cortex cingulaire postérieur, précunéus ; (2) *Médiale temporale* : hippocampe, cortex parahippocampique, cortex rétrosplénial, lobule pariétal inférieur postérieur, cortex préfrontal ventro-médian ; (3) *Dorso-médiale préfrontale* : cortex préfrontal dorso-médian, jonction temporo-pariétale, cortex temporal latéral, pôle temporal.

Dans l'addiction, des dysfonctionnements au sein de ce réseau et avec les autres réseaux sont associés au craving et à la rechute (*Zhang and Volkow, 2019*), à la difficulté à s'engager dans des tâches qui ne sont pas dirigées vers Soi (*Sutherland et al., 2012*), ainsi que des déficiences dans l'attribution à Soi et la conscience de Soi (*Lucantonio et al., 2014; Moeller and Goldstein, 2014*). La connectivité fonctionnelle entre le DMN et les autres réseaux est diminuée dans l'addiction (*Zhang and Volkow, 2019*).

### ***Réseau du contrôle exécutif (Executive Control Network (ECN))***

L'ECN (*Executive Control Network*) joue un rôle dans les fonctions cognitives de haut niveau comme l'inhibition et la flexibilité ainsi que dans le maintien d'un comportement motivé. Il se compose du cortex préfrontal dorso-latéral, du cortex préfrontal ventro-latéral et du gyrus supramarginal (*Seeley et al., 2007*).

Dans l'addiction, ce réseau serait impliqué dans l'altération du contrôle de l'inhibition et dans l'autorégulation de la cognition (*Zilverstand et al., 2018; Antons et al., 2020*).

### ***Réseau de saillance / attentionnel (Salient Network (SN))***

Le SN (*Salient Network*) permet l'identification des stimuli (internes ou externes) les plus pertinents d'un point de vue subjectif et redirige de l'attention dessus en modulant l'activité

des autres réseaux (ex. DMN et ECN) (pour revue : [\(Wang et al., 2017; Zilverstand et al., 2018; Zhang and Volkow, 2019\)](#)). Il se compose principalement de l'insula antérieure et du cortex cingulaire antérieur dorsal. D'autres structures comme l'amygdale, le striatum et le lobule intra-pariétal sont aussi considérées comme des composants de ce réseau.

Dans l'addiction, l'hyperactivité du SN, surtout de l'insula, est corrélée avec le niveau de craving ([Kühn and Gallinat, 2011; Antons et al., 2020](#)).

### ***Réseaux de mémoire et d'habitude***

Le réseau de la mémoire est impliqué dans l'utilisation flexible des informations apprises qui se distingue des comportements répétitifs ([\(Eichenbaum et al., 1990; Packard, 2009; Schwabe, 2013\)](#)), soutenant les fonctions cognitives supérieures ([\(Schwabe, 2013\)](#)) et jouant un rôle important dans le comportement volontaire et dirigé vers un but ([\(Doll et al., 2015\)](#)). Il comprend l'hippocampe, le parahippocampe, le cortex rhinale et le cortex rétrosplénial. Des données suggèrent que le stress a un impact sur l'utilisation relative de ce système, de sorte qu'il déplace l'apprentissage et la mémoire de ces systèmes plus flexibles et "cognitifs" vers les processus plus réflexifs et "habituels" soutenus par le réseau d'habitude ([\(Schwabe, 2013; 2017\)](#)).

Le réseau d'habitude est essentiellement composé du striatum dorsal (noyau caudé / putamen). Dans l'addiction, il semble jouer un rôle essentiel dans la transition du comportement à l'origine dirigé vers un but (prise volontaire récréative) vers la recherche et la prise compulsive de substances ([\(Everitt and Robbins, 2005; 2016\)](#)) ou la pratique compulsive d'un comportement ([\(Antons et al., 2020\)](#)).

Ces différents réseaux, et en particulier ceux de la récompense et de l'attention (SN), sont hyper-activés en phase de repos et lors d'activités centrées sur l'objet addictif mais sont hypo-activés lors des autres activités ([\(Zilverstand et al., 2018; Antons et al., 2020\)](#)). L'addiction, en tant qu'altération de la modalité d'usage, est associée à des modifications fonctionnelles largement réparties dans le cerveau et ce de façon similaire pour les substances et les comportements. Ceci renforce les théories d'une maladie unique de l'addiction dans laquelle la perte de contrôle, qui inclut le craving, jouerait un rôle central.

### 1.1.5. Prise en charge en addictologie

Dans le cadre des maladies chroniques comme l'addiction, l'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir une rémission la plus stable possible. Il existe diverses méthodes thérapeutiques telles que les psychothérapies (ex : Thérapie Cognitive-Comportementale (TCC), remédiation cognitive, Psychoéducation) et les pharmacothérapies (ex : Patchs nicotiques, Buprénorphine). Ces méthodes complémentaires ont fait preuve d'efficacité lorsqu'elles sont utilisées de façon durable (5 à 10 ans) (ex. *(O'Brien, 2008; Fatseas and Auriacombe, 2009; Auriacombe et al., 2016b; Auriacombe et al., 2018a)*). Il a été estimé qu'en moyenne 3 à 4 prises en charges sur plusieurs années seraient nécessaires pour parvenir à une abstinence stable sur au moins un an *(Dennis et al., 2005)*.

Dans l'addiction, l'objectif des traitements est d'agir sur la rechute (ex. *(Fatseas and Auriacombe, 2009; Auriacombe et al., 2016b)*). La rechute étant un phénomène « attendu », en pratique il s'agira d'essayer de réduire sa fréquence et/ou son intensité lorsqu'elle survient. Pour cela les prises en charge visent à la réduction de l'usage, en agissant sur les facteurs de risques distaux (prises en charges bio-psycho-sociales) et sur facteurs de risques proximaux, comme le « craving ». Celui-ci est d'ailleurs considéré comme une cible privilégiée des prises en charge thérapeutique (ex. *(Auriacombe et al., 2018a; Cavicchioli et al., 2020)*). Plusieurs médicaments anti-craving ayant fait preuves d'efficacité sont d'ailleurs utilisés dans les prises en charge actuelles *(Auriacombe et al., 2003; O'Brien, 2005; Fareed et al., 2010)*. C'est ensuite par un cumul de périodes d'abstinence et/ou de réduction de l'usage qu'il y aura sur le long terme une diminution significative des conséquences négatives et l'amélioration de la qualité de vie.

## 1.2. Craving

### 1.2.1. Phénomène du craving

Le craving est défini comme une envie irréprensible, intense ou obsédante de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant *(American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2016a; Auriacombe et al., 2018b)*. C'est un état psychologique intrusif, répété et non désiré ou égo-dystonique qui vient de « ego » : « soi » et « dystonique » : « étranger » ; c'est-à-dire déplaisant ou contraire à ses valeurs *(Auriacombe et*

*al., 2018b*). Le craving se caractérise aussi par des fluctuations importantes d'une semaine à l'autre, mais aussi au cours d'une même journée (*Serre et al., 2015; Auriacombe et al., 2016b*). Par définition, le craving est donc un événement *a priori* pathologique, qu'il faut distinguer des envies et désirs « normaux ».

Au total, le craving peut être conceptualisé à la fois comme un **phénomène statique** au sens de critère diagnostique présent ou absent, et comme un **phénomène dynamique**, fluctuant d'un moment à l'autre.

### 1.2.2. Un critère diagnostique

D'un point de vue clinique, la présence de craving est un marqueur important de la sévérité diagnostique de l'individu, puisque c'est un des 4 critères de perte de contrôle (*(Hasin et al., 2013; Auriacombe et al., 2018b)* Tableau 1). Il est d'ailleurs considéré par de nombreux auteurs comme le substrat motivationnel majeur de la prise de substances et de la rechute lors des tentatives d'abstinence (*Volkow et al., 2010; Tiffany and Wray, 2012*). Il se distingue des manifestations de sevrage physiologique, à la fois par son expression clinique et par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et sa persistance des mois voire des années après l'arrêt de l'usage (*Hughes, 1992; O'Brien, 2011*).

Le critère craving du DSM-5 a une forte prévalence parmi les personnes ayant une addiction aux substances (*Chung et al., 2012; Hasin et al., 2012; Serier et al., 2019; Kervran et al., 2020; Kervran et al., 2021; Shmulewitz et al., 2021*). Une étude psychométrique récente sur les critères diagnostiques du TU de substances a mis en évidence que le critère « craving » était un des critères les plus discriminants (permet de distinguer les sujets malades des non malades), et un des plus prévalents, (très fréquent chez les sujets malades, même lorsque l'addiction est peu sévère) (*Kervran et al., 2020; Kervran et al., 2021; Shmulewitz et al., 2021*). De par son rôle important dans la rechute, le craving est une cible privilégiée des prises en charge et un marqueur de leur efficacité (ex. (*O'Brien, 2005; Fareed et al., 2010; Tiffany et al., 2012; Cedarbaum and Banta-Green, 2016; Auriacombe et al., 2018b; Sliedrecht et al., 2019*)). D'un point de vue pronostique, une méta-analyse récente a mis en évidence que le craving serait à la fois un facteur de risque à court terme et à long terme de l'usage de substances et de façon plus générale des conduites addictives (*Cavicchioli et al., 2020*). La rechute serait quant à elle dépendante de la fréquence et de la durée des épisodes de craving ainsi que la force de réactivité aux cues qui déclenchent du craving (*Cavicchioli et al., 2020*).

### 1.2.3. Un phénomène fluctuant

#### ***Fluctuations intra-individuelles***

Le craving est un état dynamique qui présente des fluctuations très rapides au cours du temps chez un même individu (variations intra-individuelles). Ainsi, au cours d'une même journée, un sujet peut expérimenter plusieurs épisodes de craving très variables en durée comme en intensité (*Sayette et al., 2000*). Ces épisodes sont souvent décrits comme des « pics », traduisant ainsi leur brièveté (*Drummond et al., 2000; Tiffany et al., 2009*).

L'intensité et la fréquence des épisodes de craving semblent variables selon la phase du cycle de l'addiction. Par exemple, l'arrêt de l'usage semble à lui seul (sans intervention thérapeutique) avoir un effet en provoquant une augmentation de la fréquence et de l'intensité du craving dès le jour de l'arrêt (*McCarthy et al., 2006*). Ensuite, l'intensité du craving diminuerait avec le temps (*Shiffman et al., 1997*) et ce uniquement s'il y a abstinence (*Shiffman and Jarvik, 1976*). La prise en charge, médicamenteuse ou non, contribue aussi à diminuer le craving dès les premières semaines (*Shiyko et al., 2012*). L'initiation de la prise en charge associée à une tentative d'arrêt / de réduction de l'usage serait donc une fenêtre temporelle propice pour étudier ce phénomène et ses variations.

#### ***Facteurs influençant le craving***

L'intensité, la durée et la fréquence des épisodes de craving sont fortement influencées par des facteurs internes (ex : émotions), externes (ex : contexte) et aussi interindividuels (*Epstein et al., 2009; Serre et al., 2015*). Parmi les principaux facteurs associés avec une augmentation du craving il y a le contexte (ex. lieu, présence d'autres usagers, pression sociale, conflits), la présence et la disponibilité de l'objet d'addiction, les émotions positives et négatives, le stress, et l'effet de ces différents facteurs serait d'autant plus fort qu'il s'agit de *cues* (*Cho et al., 2008; Serre et al., 2015; Sayette, 2016; Betts et al., 2021*). Les *cues* sont des stimuli conditionnés, c'est à dire des stimuli qui ont été fréquemment associés à l'usage et ont acquis la capacité à eux seuls d'induire des réponses « conditionnées » (ex. recherche de substances, craving, ...), indépendamment de la présence de l'objet d'addiction (substance ou comportement). Les *cues* peuvent être externes (ex. un cendrier, une odeur de fumée) ou interne (ex. être stressé) et leur présence conduit à l'activation de deux voies séparées, respectivement extéroceptive (différente selon la nature du cue : olfactif, visuel, auditif, etc.) et intéroceptive (passant par l'insula) (*Paulus, 2007; Wise et al., 2008; Serre et al., 2015; Betts et al., 2021*).

A l'inverse, l'efficacité personnelle, le coping, et la prise de traitement « anti-craving » sont associés à une diminution du craving (*Serre et al., 2015*).

Concernant les facteurs interindividuels, des études ont mis en évidence des liens entre les niveaux de craving et les comorbidités psychiatriques (*Fatseas et al., 2018*), l'alexithymie (difficulté à exprimer ses émotions) (*Saladin et al., 2012*), la recherche de nouveauté (*Zilberman et al., 2007*) ou encore l'impulsivité et le défaut d'inhibition (*Papachristou et al., 2012*).

### ***Le rôle du craving dans l'usage***

L'apparition ou l'augmentation de l'intensité du craving prédit l'usage dans les minutes (ex. (*O'Connell et al., 2011*)), les heures (ex. (*Berkman et al., 2011; Fatseas et al., 2015; Enkema et al., 2020*)) ou les jours suivants (ex. (*Piper et al., 2008; Cofita-Woerpel et al., 2011*)) ; pour synthèse : (*Serre et al., 2015*).

### ***1.2.4. Réseaux cérébraux et variations physiologiques : des biomarqueurs ?***

#### ***Réactions physiologiques périphériques associées***

Le craving auto-déclaré a souvent été étudié en laboratoire lors d'expériences de réactivité aux *cues*. Dans ces expériences de réactivité aux *cues*, la présentation de ces stimuli permettaient l'apparition ou l'augmentation du craving (ex. (*Carter and Tiffany, 1999; Bordnick et al., 2008; Betts et al., 2021*)).

L'exposition aux *cues* peut induire différentes réactions : émotionnelles / psychologiques (ex. craving, anxiété), comportementales (ex. recherche et usage), mais également physiologiques avec une activation du système nerveux sympathique (augmentation de la température, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du taux de cortisol et variation de conductance de la peau ou réponse électrodermale) (ex. (*Turkkan et al., 1989; Fatseas et al., 2011; Garland et al., 2012*)).

Dans plusieurs études, ces modifications physiologiques étaient concomitantes et corrélées au craving auto-déclaré (*Childress et al., 1987; Rajan et al., 1998; Fox et al., 2007; Sinha, 2008; Fatseas et al., 2011; Shiffman et al., 2013; Witteman et al., 2015*), suggérant que cette réponse « physiologique » pourrait être le versant « physiologique » du phénomène de craving. Cependant, d'après une méta-analyse récente, les études de réactivité aux *cues* couplées à des paramètres physiologiques n'ont pas permis d'identifier des biomarqueurs du

craving pour le tabac (*Betts et al., 2021*). Par ailleurs, les variations physiologiques automatiques associées au craving sont semblables à celles du stress (*Weinstein et al., 1998*), étant donné que le stress influence le craving cela rend ces deux phénomènes difficiles à différencier (pour revue : (*Carreiro et al., 2020*)).

Une seule étude prometteuse a été menée en vie quotidienne et a révélé que le craving et le stress auto-déclarés présentaient de grandes similarités physiologiques (examinées *via* un capteur portable), mais qu'ils pouvaient être distingués dans près de 77% des cas grâce à des modèles mathématiques (*Carreiro et al., 2020*).

### ***Vers une cartographie cérébrale du craving ?***

Comme expliquer dans le *paragraphe 1.1.4* l'intensité du craving lors de protocoles d'exposition aux *cues* serait surtout corrélée à l'hyperactivité des réseaux de la récompense et du SN (surtout l'insula) (*Zilverstand et al., 2018; Antons et al., 2020*). L'insula joue un rôle essentiel dans l'intéroception, l'attention, la perception et la conscience (pour revue (*Zhang and Volkow, 2019*)). Une étude a montré que des dommages spécifiquement localisés dans cette structure conduisaient à la disparition du craving et à une plus grande facilité à arrêter immédiatement la consommation de tabac sans rechute (*Naqvi Nasir et al., 2007*). Cela suggère que l'insula jouerait un rôle crucial dans la sensation consciente du craving et la maintenance de la consommation de tabac (*Naqvi Nasir et al., 2007*). Dans une autre étude, la force de connectivité entre l'insula et le cortex préfrontal dorso latéral était associée au niveau de craving auto-déclaré (*Ray et al., 2015*). Une revue récente suggère que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos entre le cortex cingulaire postérieur et l'insula pourrait augmenter la sensibilité aux sensations viscérales, au stress et aux émotions négatives ce qui pourrait promouvoir l'apparition du craving (*Zhang and Volkow, 2019*).

### ***Une absence de biomarqueurs***

Le craving conscient et auto-déclaré semble associé à des bases au niveau cérébral, notamment l'insula, et à des réactions du système nerveux autonome. Cependant, les modifications neurobiologiques identifiées ne sont pas spécifiques du craving et ne peuvent ni servir ni être considérés comme des biomarqueurs à ce stade. Il est donc toujours nécessaire de passer par l'auto-déclaration du sujet pour étudier le phénomène du craving.

### *1.2.5. Méthodes d'évaluations du craving*

Compte tenu du caractère fluctuant du craving, influencé par de nombreux facteurs internes et externes, il apparaît que toutes les méthodes ne se valent pas lorsqu'il s'agit d'étudier les variations rapides du craving et les liens entre les cues, les niveaux de craving et l'usage (*Cavicchioli et al., 2020; Enkema et al., 2020; Reichert et al., 2021*). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer les résultats : (a) la fiabilité des mesures d'auto-évaluation du craving ; (b) les conditions d'évaluation du craving (ex. paradigmes expérimentaux, environnement naturel, milieux cliniques) et/ou d'induction du craving (ex. exposition aux cues, stress, affect négatif) ; (c) la proximité temporelle entre l'évaluation du craving et l'usage (ex. études rétrospective, momentanée, ou prospective) (*Tiffany and Wray, 2012; Cavicchioli et al., 2020; Enkema et al., 2020*).

#### ***Craving induit en laboratoire et ses limites***

Comme évoqué précédemment le craving est souvent étudié en laboratoire lors de protocoles de réactivité aux cues (ex. (*Cavicchioli et al., 2020; Reichert et al., 2021*)).

Bien que l'expérimentation en laboratoire permette de tester précisément des hypothèses de causalité en contrôlant les stimuli et autres variables ce qui augmente la validité des résultats, plusieurs limites sont à prendre en considération, notamment pour étudier des facteurs dynamiques très influencés par le contexte. Comme évoqué dans la revue de Reichert et al, certains résultats peuvent n'être que des artefacts dépendants de la méthode, tout comme l'effet blouse blanche, les attentes de l'expérimentateur, l'anticipation, ou encore les compétences de l'expérimentateur sont d'autres facteurs susceptibles de biaiser les résultats (pour revue : (*Reichert et al., 2021*)). De plus, l'environnement est construit dans le but de n'étudier l'effet que d'un seul facteur sur un autre (ex. des images de cues pour induire du craving), ce qui rend les résultats difficilement transférables à des contextes de la vie réelle, dans lesquels de nombreux facteurs (ex. contexte social ou lieu) sont susceptibles de modifier le phénomène évalué (*Betts et al., 2021; Reichert et al., 2021*). Des études ont d'ailleurs montré qu'il pouvait y avoir une dé-corrélation importante entre les réactions physiologiques / psychologiques induites / rapportées en laboratoire et celles collectées en vie quotidienne (ex. (*Margraf et al., 1987; Reichert et al., 2021*)). Cela pose alors un problème de généralisation des résultats obtenus en laboratoire, le craving induit dans ces conditions pourrait être différent de celui expérimenté en condition écologique.



### ***Échelles d'évaluation classiques et leurs limites***

Il existe de nombreux outils d'évaluation du craving testés et validés dans des échantillons différents (*Rosenberg, 2009*) : des échelles multidimensionnelles, des échelles visuelles analogiques (sans graduation) et des échelles numériques (avec graduation). La temporalité est également variable d'un outil à l'autre : évaluation « rétrospective » qui réfère à une période antérieure ou évaluation « momentanée » qui examine le craving sur l'instant. Pourtant, les outils d'évaluation du craving ne permettent pas de capter de manière exhaustive la complexité du phénomène (*Cavicchioli et al., 2020*). En effet, ces outils n'évaluent que certains aspects du craving (ex. intensité, fréquence ou persistance des envies, pensées ou images), excluant alors les effets d'autres facteurs impliqués dans les épisodes de craving : externes (ex. objets nécessaires à l'usage, contextes environnementaux), internes (ex. symptômes de sevrage, émotions), cognition (attention, surveillance, raisonnement, cognition temporelle), facteurs psychologiques (faible auto-efficacité, capacités d'adaptation) (*Sayette, 2016; Cavicchioli et al., 2020*). 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; Sayette, 2016*). Même si les échelles à un item ont été critiquées pour leur manque de sensibilité, il apparaît qu'elles sont efficaces pour l'évaluation du craving (*Tiffany and Wray, 2012; Cavicchioli et al., 2020; Betts et al., 2021*) d'autant qu'elles sont plus faciles à administrer de façon répétée et semblent mieux prédire l'usage que les échelles multidimensionnelles (*Cavicchioli et al., 2020; Enkema et al., 2020*).

### ***Méthode d'évaluation en vie quotidienne : Ecological Momentary Assessment (EMA)***

La nature dynamique du craving et l'absence de biomarqueurs rend son évaluation difficile. Les mesures rétrospectives, qui sont les plus utilisées en recherche comme en clinique, sont très sensibles aux biais de mémoire (pour revue (*Reichert et al., 2021*)).

Par ailleurs, la plupart du temps le craving est évalué comme un trait, en faisant une moyenne d'épisodes passés ou par une seule évaluation sur l'instant, alors qu'il serait plus pertinent de l'évaluer comme un état dynamique lorsqu'on s'intéresse à son rôle prédictif sur l'usage, par exemple (*Enkema et al., 2020; Reichert et al., 2021*). Cavicchioli et al, suggèrent aussi que la recherche empirique devrait s'orienter vers des procédures d'évaluation qui considèrent simultanément les contextes externes et internes dans lesquels survient le craving pour mieux comprendre son rôle dans l'usage (*Cavicchioli et al., 2020*).

Ces obstacles méthodologiques sont aujourd'hui surmontables grâce aux smartphones, dont l'utilisation permet la collecte de données ambulatoires dans la vie quotidienne des individus (Serre et al., 2015; Reichert et al., 2021). La méthode *Ecological Momentary Assessment* (EMA) apparaît comme pertinente pour examiner des phénomènes variables comme le craving et présente 3 avantages majeurs (Stone and Shiffman, 1994) :

- **Validité écologique** : utilisation dans l'environnement naturel permettant d'observer les comportements (ex. usage) et les ressentis (ex. craving) dans les contextes dans lesquels ils surviennent, en tenant compte de l'effet de ce contexte sur ces événements
- **Collecte en temps réel** : limite les biais de mémoire / rétrospectifs
- **Mesures répétées** : permet d'étudier la variabilité des phénomènes et approcher la causalité en examinant la chronologie des événements via des analyses prospectives

La faisabilité et la validité de l'EMA ont été démontrées chez des sujets présentant des addictions à différentes substances en début de prise en charge ambulatoire (Serre et al., 2012).

### 1.2.6. Modèle comportemental humain « Cues → Craving → Usage / Rechute » en EMA

L'utilisation de la méthode EMA dans l'équipe Addiction du laboratoire SANPSY a conduit à l'élaboration d'un modèle théorique universel de l'addiction *cues – craving – usage / rechute*, au sens où il serait valable à la fois pour les substances et les comportements ((Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015; Auriacombe et al., 2016b; Auriacombe et al., 2018b), Figure 3).



Figure 3 : Modèle comportemental humain Cues → Craving → Rechute / Usage (Auriacombe et al., 2018b)

Une première étude a identifié un lien prospectif entre les cues, le craving et l'usage où :

(1) l'augmentation du nombre de cues rencontrés était associée à une augmentation de l'intensité du craving rapporté à l'évaluation suivantes (en moyenne 4h après) et

(2) l'augmentation de l'intensité du craving à un instant donné était associée à l'augmentation de la probabilité de faire usage dans les heures suivantes, ce lien étant unidirectionnel (*Fatseas et al., 2015*). De plus, les *cues* personnels (spécifiques à l'individu) induisaient une augmentation plus importante du craving par rapport aux *cues* standards (propres à la substance mais impersonnels) (*Fatseas et al., 2015*). Une méta-analyse récente a d'ailleurs mis en évidence que la taille des effets concernant l'influence des cues sur le craving était plus importante dans les études EMA que dans les protocoles d'expositions aux cues (*Betts et al., 2021*). D'autres études ont confirmé un lien prospectif craving – usage avec la méthode EMA, mais celui-ci était limité dans le temps, ce qui renforce l'intérêt d'utiliser l'EMA permettant d'étudier de courtes fenêtres temporelles (*Serre et al., 2015; Cavicchioli et al., 2020; Enkema et al., 2020*). A ce jour, les rares études EMA concernant les addictions comportementales suggèrent que ce modèle Cues – Craving – Usage serait aussi applicable à ce type d'addiction (ex. (*Stieger and Lewetz, 2018; Hawker et al., 2021b; Hawker et al., 2021a*)).

### *1.2.7. Est-on toujours capable de dire quand on a (ou qu'on a eu) du craving ?*

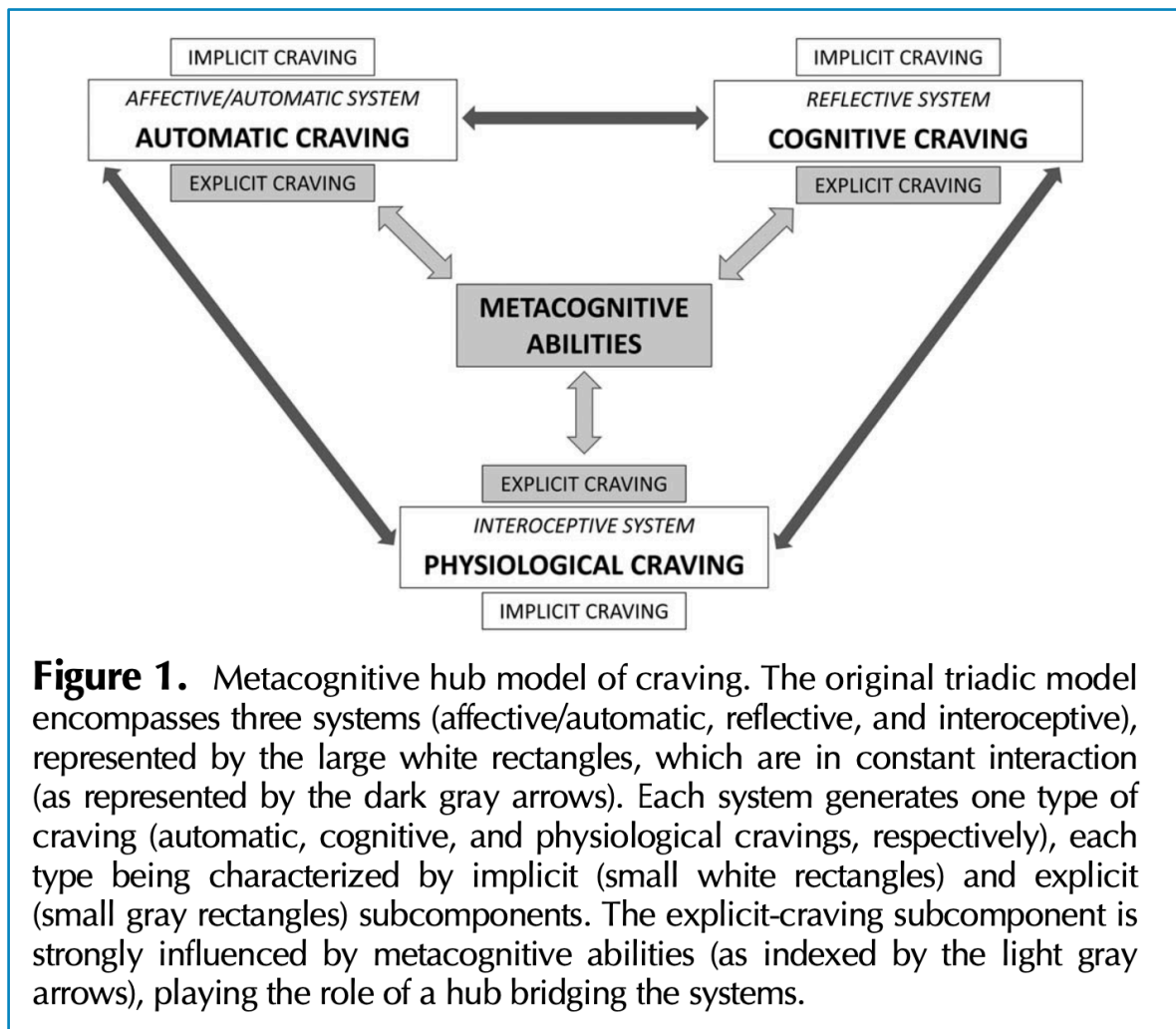
#### ***Les modèles du craving : phénomène conscient et/ou inconscient ?***

Il y a plus de 10 ans, Skinner et Aubin avaient examiné la place du craving dans 18 modèles d'addiction (*Skinner and Aubin, 2010*). Un débat persiste autour de la nature du craving, notamment sur le fait qu'il puisse être uniquement conscient/explicite, c'est-à-dire, nécessiter une reconnaissance consciente du désir de faire usage, ou à l'inverse qu'il puisse exister une forme implicite / en dehors de la perception consciente de l'individu (*Sayette et al., 2000; Skinner and Aubin, 2010; Tiffany and Wray, 2012*). Si pour certains auteurs le craving ne désigne que le phénomène explicite et subjectif, d'autres défendent l'existence d'un craving « implicite » ; qui serait un phénomène indépendant de la capacité de l'individu à le percevoir ou à l'identifier donc en avoir conscience.

En partant du modèle duel : « automatique » (amygdale, striatum) *versus* « réflexif » (cortex préfrontal), et au regard des données de la littérature, Xavier Noël et ses collaborateurs

ont proposé un nouveau modèle théorique : le modèle neurocognitif triadique de l'addiction, qui intègre une 3<sup>ème</sup> composante : le système « intéroceptif » (insula) ayant un rôle de modérateur dans la dynamique entre les deux autres systèmes (Noel et al., 2013b). Pour Valentin Flaudias et ses collaborateurs, une des limites de ce modèle est que le craving n'émergerait que par le système intéroceptif et donc qu'il ne permettrait pas de prendre en compte le caractère multidimensionnel du craving (Flaudias et al., 2019).

En se basant sur ce modèle triadique de l'addiction (Noel et al., 2013b), Flaudias et al, propose une adaptation de ce modèle théorique : le Modèle « **Metacognitive hub** » du craving, dans lequel le craving ne serait « *pas considéré comme un processus unitaire mais comme la conséquence émergente de l'interaction entre trois sous-composantes : (1) le craving cognitif (ou "craving obsessionnel") lié aux capacités cognitives (ex. fonctions exécutives et mémoire), (2) le craving automatique, lié à la réactivité aux cues, aux émotions et aux processus implicites (ex. les biais attentionnels), et (3) le craving physiologique, lié au système intéroceptif qui permet l'interprétation des signaux corporels déclenchés par des déséquilibres homéostatiques associés à des états psychologiques spécifiques (ex. stress, sevrage) ou par la perception de cues pouvant activer le système intéroceptif* » (Flaudias et al., 2019) ; Figure 4). Dans ce modèle, ce seraient les capacités métacognitives (i.e., compréhension de sa propre cognition, suivi et contrôle de ses propres pensées et comportements) de l'individu qui tel un « *hub permettent (1) l'interprétation et l'intégration des signaux de chaque système, (2) la gestion de l'interaction entre les systèmes, (3) l'émergence du craving explicite / conscient* » (Flaudias et al., 2019). Dans cette perspective, l'expérience de craving de chaque individu dépendrait à la fois de l'efficacité de ces sous-systèmes (intéroceptif, cognitif, automatique) ainsi que de ses capacités métacognitives. Ce modèle a l'avantage d'essayer de réconcilier les modèles précédents, dont ceux intégrant le craving implicite, par l'ajout des capacités métacognitives, où le craving explicite serait « *accessible à la conscience avec une intensité dépendante des capacités métacognitives* » (Flaudias et al., 2019). Il est cependant important de noter que ces modèles du craving sont des modèles pour l'instant théoriques, et requièrent d'être confrontés à des données afin d'être confirmés.



**Figure 4 :** Schéma illustrant le modèle « Metacognitive hub » du craving (figure 1 de : (Flaudias et al., 2019))

En se basant sur ce modèle, le craving pourrait rester au stade « implicite » et être, pour certains individus ou à certains moments, plus difficile à percevoir/identifier, évaluer (en termes d'intensité), verbaliser/décrire et aussi mémoriser et/ou rappeler *a posteriori* pour l'individu qui en fait l'expérience. Certains individus pourraient en effet avoir une conscience limitée des processus psychologiques à l'origine de leurs comportements de recherche et de prise de substances (Nisbett and Wilson, 1977), ou encore ne pas être conscient de la nature transitoire de leur craving (Serre et al., 2015). Selon Goldstein et al, « il serait (...) possible qu'une conscience compromise renforce l'influence des schémas d'action automatisés conduisant à des comportements incontrôlables de recherche de [substances] » (Goldstein et al., 2009). Dans ce contexte, une possible interprétation serait qu'en l'absence de conscience des processus

implicites (dont le craving implicite), des comportements automatiques prendraient le relai pour initier la prise de substances (*Dandaba et al., 2020b*).

La difficulté du craving à émerger au niveau explicite constituerait un frein important aux prises en charge en addictologie. Les prises en charge actuelles ont pour vocation d'identifier les facteurs de risques de l'usage (ex. le craving) ou pouvant déclencher du craving (ex. cues) afin de mettre en place des stratégies adaptées pour faire face au craving (ex. coping) ou l'éviter (ex. ne pas s'exposer aux cues). En théorie, si le craving reste à l'état implicite, il peut être plus difficile pour l'individu et le clinicien d'identifier correctement ce qui a motivé l'usage, et donc agir dessus.

Il apparaît donc primordial d'identifier quels facteurs pourraient entraver cette perception consciente du craving, c'est-à-dire gêner le passage de la forme implicite à la forme explicite.

Dans cette thèse seul le craving « explicite », composante émergente des trois types de craving (cognitif, physiologique et automatique), a été évalué car il constitue une mesure valide en recherche et que c'est le seul accessible à ce jour en pratique clinique.

### ***La perception et l'évaluation du craving***

Les personnes ayant des addictions semblent présenter de moins bonnes capacités cognitives à remarquer et à rendre compte de leurs états internes ou à surveiller leur comportement et à fournir des informations précises (pour revues : (*Moeller et al., 2012; Richter et al., 2012*)).

Par exemple, les niveaux de craving ont été corrélés à l'alexithymie, soit la difficulté à différencier ses émotions et à les exprimer verbalement (*Saladin et al., 2012*). Les individus ayant des hauts niveaux d'alexithymie auraient des capacités intéroceptives et métacognitives limitées ou un manque de vigilance pour reconnaître et rapporter avec précision les états cognitifs, somatiques et émotionnels dans certaines situations de la vie quotidienne, ce qui pourrait les conduire, par exemple, à sous-évaluer leur craving (*Reichert et al., 2021*).

L'interoception, sous-tendue entre autres par l'activité de l'insula, permet la perception des états physiologiques internes (ex. rythme cardiaque, respiration, stress) (ex. (*Noël et al., 2013; Zhang and Volkow, 2019*)), qui traduirait un signal physiologique, à partir des régions sous-corticales, en ressenti conscient (*Noël et al., 2013b; Noël et al., 2013*). De même que l'insula semble déterminante pour que les individus ressentent du craving (*Naqvi Nasir et al.,*

2007; Goldstein et al., 2009). En imagerie, l'intensité du craving auto-déclarée lors d'exposition aux cues a d'ailleurs été associée à une hyperactivité de l'insula dans de nombreuses études que ce soit pour les addictions aux substances et comportementales (Zilverstand et al., 2018; Antons et al., 2020). Néanmoins, des déficits de l'interoception peuvent conduire à la sous-estimation de ses propres états internes. Il serait alors possible qu'un dysfonctionnement du système intéroceptif puisse conduire les individus à rapporter moins de craving physiologique. Antons et al, rapportent d'ailleurs que les niveaux d'association entre l'activité de l'insula et l'intensité du craving seraient plus importants chez les personnes « *particulièrement conscientes de leurs états internes* », i.e. ayant de meilleures capacités d'interoception (Antons et al., 2020).

De façon intéressante, les personnes atteintes d'addiction présenteraient des déficits d'interoception qui pourraient conduire à une altération de la conscience et au déni de plusieurs aspects du trouble (manque d'*insight*), dont potentiellement le craving physiologique (Verdejo-Garcia et al., 2012). D'après Cavicchioli et al, il est possible que ces déficits intéroceptifs, biaisant l'auto-évaluation du craving par les individus, puissent expliquer en partie les difficultés rencontrées par certains auteurs pour associer le craving et l'usage dans leurs études (Cavicchioli et al., 2020). Il est alors possible que certains individus soient moins capables de rapporter leur craving et que cela soit en partie dû à des déficits dans les régions du cerveau responsables de la conscience de Soi et de l'*insight* (conscience de la maladie), notamment l'insula et le cortex cingulaire antérieur (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014).

Des altérations métacognitives (dissociations entre la perception de soi et le comportement actuel), ont d'ailleurs été identifiées dans les addictions aux substances et les jeux d'argent, notamment en évaluant la différence entre les performances objective et subjective à une tâche (ex. (Noel et al., 2013b; Noël et al., 2013; Le Berre and Sullivan, 2016)). Par ailleurs, les individus ayant moins d'*insight*, i.e., une conscience altérée de leur trouble, ont en moyenne des capacités métacognitives inférieures comparativement à ceux qui ont un bon *insight* (ex. (Vohs et al., 2016; David, 2019)).

### ***La mémorisation et le rappel du craving***

Le rappel d'une information peut être gêné par un certain nombre de biais, tels que l'effet de congruence de l'humeur (une meilleure mémorisation de l'information congruente, c'est-à-dire voisine ou identique à l'état d'humeur ponctuel du sujet), l'effet de récence et l'effet de valence affective, c'est-à-dire que les individus se souviennent plus facilement d'une

information si elle est personnellement pertinente, si elle s'est produite récemment, si elle est significative et/ou inhabituelle, et si l'humeur de l'instant au moment de l'évaluation est cohérente (pour revue : [\(Reichert et al., 2021\)](#)).

Concernant le craving, sa mémorisation et son rappel pourraient être influencés par différents facteurs :

- Son intensité : un craving plus intense sera plus facilement mémorisé
- Le contexte dans lequel il est survenu : par exemple, un craving dans un contexte non-approprié pourra être perçu comme plus important que s'il survient dans un contexte considéré comme approprié
- Les émotions ressenties à ce moment-là : une émotion plus intense conduira à une meilleure mémorisation
- L'importance accordée à cet épisode et la pertinence personnelle (association à Soi) : une attention accrue et le fait de considérer le craving comme une expérience personnelle importante conduira à mieux s'en rappeler
- Les capacités mnésiques, de fonctions exécutives et métacognitives propres à l'individu

Sachant qu'un épisode de craving peut à lui seul diminuer de façon transitoire les capacités cognitives, notamment l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives [\(Sayette, 2016\)](#) ainsi que les capacités de méta-conscience (ex. évaluer le contenu de sa pensée actuelle et la capacité à s'en rendre compte) [\(Sayette et al., 2010; Sayette, 2016\)](#), il se pourrait que l'expérience du craving en elle-même puisse s'opposer à la possibilité de bien rapporter du craving *a posteriori*. Par ailleurs, les individus ayant moins d'insight ont en moyenne des capacités cognitives inférieures comparativement à ceux qui ont un bon insight (ex. [\(Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014\)](#)).

Tant d'un point de vue intéroceptif que cognitif ou métacognitif, il serait alors possible que les capacités de l'individu à identifier et rapporter son craving puissent être différentes selon son niveau d'*insight* de son addiction.



## 2. Insight en psychiatrie

### 2.1. Insight et son altération en psychiatrie

#### 2.1.1. Altération de l'insight, déni, anosognosie : même phénomène ?

L'*insight* est un terme anglais n'ayant pas d'équivalent en français. Il est souvent traduit de manière approximative par « conscience du trouble », « déni », ou « anosognosie », pour parler de : « reconnaissance », « compréhension », « jugement », ou « intelligence ». Ces traductions renvoient pourtant à des définitions bien différentes selon les disciplines (*Jaafari and Marková, 2011; Marková, 2011; Thirioux et al., 2020*) :

- *Psychanalyse* :
  - Insight : compréhension des processus inconscients
  - Déni : mécanisme de défense psychologique normal (non pathologique) empêchant l'individu d'accéder à certaines informations dont la découverte lui causerait une détresse importante
- *Gestaltthérapie* : l'insight est un « comportement intelligent » caractérisé par la « découverte soudaine et inattendue de la solution d'un problème et se distingue par nature d'un produit dû au hasard ou dû à la répétition / apprentissage par essai-erreur »
- *Psychologie cognitive* : l'insight est une « capacité cognitive » qui renvoie à la « théorie de l'esprit, i.e. la capacité à attribuer des états mentaux inobservables (des croyances, des désirs, des sentiments, des intentions, des pensées, etc.) à soi-même et aux autres »
- *Neuropsychologie / neurologie* : « l'anosognosie » fait référence à la perte d'une fonction bien définie, comme une hémiplégie ou une amnésie
- *Psychiatrie* : l'insight ou le « manque de conscience » concerne l'état pathologique en lui-même et la capacité de l'individu à s'en rendre compte

Bien qu'historiquement ces termes renvoient à des concepts différents, ils sont souvent utilisés de façon interchangeable dans la littérature (*David et al., 2012*), y compris en psychiatrie et notamment dans l'addiction (ex. (*Rinn et al., 2002; Goldstein et al., 2009; Belin et al., 2011*)). Dans ce manuscrit le terme *insight* est utilisé selon sa définition dans le champ de la psychiatrie.

## 2.1.2. Concepts actuels et définition

### Modèles actuels de l'insight en psychiatrie

Il existe 5 modèles de l'altération de l'insight en psychiatrie (Thirioux et al., 2020).

1) **Le modèle Clinique ou Catégorique** : l'insight (conscience d'être malade) est défini comme un trait stable qui est soit présent, soit absent (son altération étant considérée comme un symptôme).

2) **Le modèle Psychologique** : l'altération de l'insight serait du « déni », soit une stratégie d'adaptation permettant de faire face aux événements stressants, ici la maladie, et d'éviter la détresse et les conséquences négatives d'une estime de soi diminuée. En théorie, les patients reconnaissent leur propre maladie mais ne l'acceptent pas.

3) **Le modèle Neuropsychologique** : le manque d'insight trouverait son origine dans des dysfonctionnements cognitifs et dans des déficiences (mémoire et fonctions exécutives).

4) **Le modèle Neuro-anatomique** : l'altération de l'insight serait liée à une réduction de matière grise dans plusieurs régions : cortex préfrontal (cortex cingulaire antérieur et cortex cingulaire postérieur), insula, jonction temporo-pariétale et hippocampe.

5) **Le modèle Continu** : l'insight serait « un continuum de pensées et de sentiments, affecté par de nombreuses variables internes et externes » (Thirioux et al., 2020), et donc un phénomène dynamique variable dans le temps. Il se définit comme « la capacité des patients psychiatriques à reconnaître et à accepter qu'ils souffrent d'une maladie mentale » (Thirioux et al., 2020). Il convient de comprendre l'insight comme un phénomène relationnel caractérisé par la capacité de jugement de l'altération de quelque chose en lien avec sa maladie ou Soi (David et al., 2012). Le phénomène d'insight étant complexe et dynamique, son évaluation à un moment donné, ne reflèterait qu'un aspect donné du concept d'insight (Thirioux et al., 2020). Dans ce modèle, l'insight est composé de trois dimensions :

- **Insight psychique** : capacité à reconnaître le fait d'avoir un trouble psychiatrique, composé de 3 sous-dimensions :
  - **Insight clinique** : conscience des symptômes et de leurs conséquences, capacité à qualifier les événements mentaux de pathologiques, à attribuer une cause aux symptômes, à s'accorder avec les autres (médecins, famille ou amis) sur la réalité de la maladie, à reconnaître la nécessité d'une prise en charge et accepter le traitement.

- **Insight cognitif** : capacité à reconnaître que les déficits cognitifs (ex. troubles de l'attention dans la dépression ou difficultés mnésiques dans l'addiction à l'alcool) sont induits par la maladie mentale.
- **Insight métacognitif** : « conscience réflexive de Soi en tant que sujet malade ». Elle repose sur la capacité de l'individu à faire de ce « sujet malade » un objet de pensée cohérent.
- **Insight somesthésique** : capacité à comprendre que les déficits physiques (ex. moteurs, sensoriels) sont un effet de la maladie mentale.
- **Insight émotionnel** : capacité à être convaincu d'avoir une maladie mentale, qui est nécessaire pour l'acceptation de celle-ci.

En théorie, il est nécessaire que toutes ces dimensions soient préservées pour que l'individu ait un bon insight de sa pathologie (*Thirioux et al., 2020*). Cependant, chaque dimension (et sous-dimension) de l'insight est étroitement liée aux autres mais peut être altérée de façon indépendante (*Thirioux et al., 2020*). En effet, des études psychométriques ont confirmé la multidimensionnalité de l'insight et notamment la distinction entre l'insight clinique et l'insight cognitif (ex. (*Konsztowicz et al., 2018*)). Ces dimensions n'étant pas associées aux mêmes symptômes, réseaux cérébraux, capacités cognitives, etc. (ex. (*Nair et al., 2014; Lysaker et al., 2021*)).

Dans cette thèse, nous avons fait le choix de nous concentrer sur le **modèle continu**, dont le niveau de preuves est le plus important (*Thirioux et al., 2020*), et plus précisément sur une seule sous-dimension : **l'insight clinique**, car c'est la plus étudiée en psychiatrie, y compris dans l'addiction. De plus, d'un point de vue comportemental, l'altération de l'insight clinique se rapproche beaucoup du déni (cf. modèle psychologique : (*Thirioux et al., 2020*)). Nous avons donc tenu compte des résultats issues de ces théories dans ce manuscrit. Afin de faciliter la lecture, les termes « insight clinique » et « insight » ont été utilisés de façon interchangeable, sauf indication contraire.

### 2.1.3. *L'insight dans les pathologies psychiatriques*

L'insight, au sens du modèle continu, est un phénomène relativement peu étudié dans l'addiction, en comparaison aux autres pathologies. En effet, pendant très longtemps les théories dominantes, héritées de la psychologie et de la psychanalyse, ont considéré cette

absence ou réduction de la reconnaissance de l'addiction comme du déni (théorie encore largement majoritaire dans la littérature).

### ***Prévalence***

Le niveau d'altération de l'insight en psychiatrie semble variable d'une pathologie à l'autre. En effet, la littérature s'accorde pour dire que l'insight clinique est plus faible dans la schizophrénie (faible dans 50 à 80% des cas) que dans les autres pathologies (ex. *(Gharabawi et al., 2006; Rozalski and McKeegan, 2019; Hasson-Ohayon et al., 2020)*). Puis viennent ensuite les autres psychoses, dans lesquelles l'insight clinique est plus altéré que dans la bipolarité, l'addiction ou encore les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC), qui serait le plus préservé *(Belin et al., 2011)*.

#### Dans l'addiction :

D'après une revue systématique récente s'intéressant à l'addiction à l'alcool en population générale (majoritaire dans l'échantillon) ou hospitalisée, 56.6% des sujets présentaient un « faible insight clinique », 36.4% un « insight clinique correct », et seulement 7% un « bon insight clinique » *(Raftery et al., 2020)*. Une autre étude s'intéressant à la perception du besoin de traitement (*Perception of Treatment Need (PTN)*), l'une des trois composantes principales de l'insight clinique *(David et al., 2012)*, rapportait que 77,2% des individus ayant des addictions aux substances, dont l'alcool, avaient une faible PTN *(Moeller et al., 2020b)*.

### ***Outils d'évaluation de l'insight***

La grande variabilité de concepts a conduit au développement d'un grand nombre d'outils d'évaluation de l'insight clinique sur les trois dernières décennies :

- Avis clinique : différence entre la sévérité objective du diagnostic et avis du patient
- Rapport entre deux discours (échelle d'auto-évaluation) : différence des scores obtenus par le sujet (valeur subjective) et par un tiers (médecin ou proche, valeur « objective »)
- Tâches comportementales : différence entre la performance réelle (valeur objective) et la performance perçue (valeur subjective) : ce qu'il pense avoir fait (rétrospectif) / pouvoir faire (prédictif) ; restreintes à l'évaluation d'un composant de l'insight clinique
- Échelles standardisées :
  - Hétéro-questionnaires (complétés par le clinicien) :

- Psychoses et bipolarité : SUMD (*The Scale to assess Unawareness in Mental Disorder*) (Amador et al., 1991), ITAQ (*Insight and Treatment Attitude Questionnaire*) (McEvoy et al., 1989), SAI-E (*Schedule for the Assessment of Insight - Expanded*) (David, 1990)
- TOC : BABS (*Brown Assessment of Beliefs Scale*) (Eisen et al., 1998)
- Dépression : ISAD (*Insight Scale for Affective Disorders*)
- Auto-questionnaires (complétés par le sujet) : moins répandu, le plus utilisé BIS (*Birchwood Insight Scale*) (Birchwood et al., 1994).

### **Dans l'addiction :**

Plusieurs outils ont été développés spécifiquement pour évaluer l'insight clinique dans l'addiction (Raftery et al., 2020) :

- Auto-questionnaire : l'*Hanil Alcohol Insight Scale* (HAIS), qui évalue différentes sous-dimensions de l'insight clinique pour l'addiction à l'alcool chez des sujets hospitalisés (Kim et al., 1998; Dandaba et al., 2020a) (cf. partie Méthode Générale paragraphe 6.2.1).
- Tâches comportementales : Évaluation de la « conscience du comportement de recherche de cocaïne » (Moeller et al., 2010b; Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014) ou de la « perception d'avoir un problème d'usage cocaïne qui nécessite d'être changé » (Moeller et al., 2020b) grâce à la comparaison de performance réelle à une tâche de préférence d'image et la performance perçue de façon rétrospective.
- Évaluations cliniques sur les principaux composants de l'insight clinique sous forme de discussion avec l'individu (méthodes non-standardisées). Système de codage différent selon les études : « présent » ou « absent », addiction aux opiacés (Maremmani et al., 2012) ; échelle de 1 « bon insight » à 5 « faible insight », addiction à l'alcool (Willems et al., 1973a), associé au taux de complétion d'une liste tâches à accomplir lors de l'hospitalisation pour une addiction à l'alcool (Rinn et al., 2002).

Toutes ces méthodes n'évaluent pas strictement les mêmes aspects de l'insight clinique et présentent des avantages comme des inconvénients, le choix de l'outil dépend alors de l'objectif de l'étude (Marková, 2011). Les méthodes consistant à demander l'avis d'un tiers comportent le plus de biais et sont déconseillées (Marková, 2011).

D'autres outils ont été détournés de leur usage initial pour capturer le « déni » (*Raftery et al., 2020*) : l'*University of Rhode Island Change Assessment Scale* (URICA) (*McConaughy et al., 1983*), le *Readiness to change questionnaire* (RCQ) ou (RCTQ) (*Rollnick et al., 1992*), la *Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale* (SOCRATES) (*Miller and Tonigan, 1996*). Selon les théories de motivation au changement, l'individu traverserait différents stades : pré-contemplation (déni), contemplation, action, avant la réémission (*DiClemente et al., 1991*). Le stade de « pré-contemplation / déni » est l'état dans lequel l'individu se trouve lorsqu'il ne perçoit pas qu'il est malade, qu'il a des conséquences et qu'il devrait recevoir une prise en charge thérapeutique (*DiClemente et al., 1991*). La pré-contemplation (RCQ) serait la sous-dimension la plus corrélée et la plus proche du concept d'insight clinique (HAIS) (*Kim et al., 2007b*). Cependant, ces méthodes n'évaluent pas exactement les mêmes phénomènes. Par exemple, les échelles de déni se focalisent sur la perception d'un problème, alors que l'insight clinique nécessite un niveau de compréhension supérieur par l'attribution du problème et de ces conséquences à une maladie. Autre exemple, les échelles de déni introduisent les notions de *volonté* et de *motivation* à changer son comportement (avec ou sans aide extérieure), alors que l'insight clinique fait référence à la reconnaissance de la nécessité de recevoir une prise en charge pour cette maladie, la motivation et la volonté d'initier cette prise en charge n'entrant pas en ligne de compte. C'est pourquoi les résultats issus de ces deux types d'évaluation (insight clinique vs déni) ont été mis en parallèle à titre informatif dans ce manuscrit.

## 2.2. Neurobiologie de l'insight clinique

Comme pour l'addiction, l'altération de l'insight, dont l'insight clinique, semble impliquer un grand nombre de réseaux tant au niveau structurel que fonctionnel.

### *Niveau structurel*

Dans une méta-analyse sur les psychoses, l'altération de l'insight clinique s'accompagnait d'une réduction du volume cérébral total, des volumes de matière grise (surtout du cortex préfrontal) et de matière blanche (*Pijnenborg et al., 2020*). Dans une étude sur le TOC, les sujets avec un « insight faible » (BABS) avaient une épaisseur corticale moyenne globale moins importante, surtout dans le cortex préfrontal gauche (gyrus frontal supérieur et cortex cingulaire antérieur) et le lobule pariétal inférieur droit (*Liu et al., 2019*). Dans les

troubles bipolaires, le niveau d'atrophie corticale était modérément corrélé au manque de conscience de la maladie (SUMD, item 1) et l'atrophie sous-corticale était modérément corrélé au manque d'insight clinique générale (SUMD), aucune association n'avait été trouvée avec l'attribution des symptômes (Varga et al., 2009). Le niveau d'insight (SUMD) et les volumes de matière grise du cortex préfrontal et de l'hippocampe n'étaient pas corrélés dans une autre étude (Shad et al., 2015a).

**Dans l'addiction :** Les rôles importants de l'insula, du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal ventro-médian dans l'altération de l'insight ont été soulignés dans plusieurs revues narratives, et notamment la connectivité fonctionnelle cortex préfrontal ventro-médian – insula (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014). Ces régions jouent un rôle essentiel dans les processus mentaux autocentrés, les tâches cognitives de haut niveau, l'attention, la perception et l'interoception. L'« altération de la conscience de la recherche de cocaïne » semble également associée à un volume de matière grise inférieur et à une plus faible activité de le cortex cingulaire antérieur rostral (Moeller et al., 2014).

### ***Niveau fonctionnel***

D'après une revue récente sur l'insight en psychiatrie, le dysfonctionnement du DMN jouerait un rôle primordial dans l'altération de l'insight (Thirioux et al., 2020). Son activité est antagoniste à celle des réseaux centrés vers des tâches cognitives ne se rapportant pas à Soi grâce au SN (pour revue : (Thirioux et al., 2020)). Des altérations intrinsèques et des déconnexions fonctionnelles entre le DMN, le SN et les autres réseaux ont été documentées dans les maladies psychiatriques et pourrait contribuer à l'altération de l'insight (Thirioux et al., 2020). Dans une méta-analyse sur les psychoses, l'altération de l'insight clinique était associée à des modifications fonctionnelles globales et surtout frontales (Pijnenborg et al., 2020). Dans le TOC, un plus faible insight (BABS) était associé à des diminutions de la connectivité fonctionnelle au repos côté droit entre l'Insula antérieure et deux régions : cortex orbito-frontal médian et cortex cingulaire antérieur dorsal (Fan et al., 2017b) et à une plus faible activité spontanée au repos des gyri Temporaux Supérieur droit et Médian gauche (Fan et al., 2017a). Concernant les troubles bipolaires, l'altération de l'insight clinique, était corrélé à une modification de l'activité du cortex cingulaire antérieur et à une hypo-perfusion fronto-pariétale : gyri frontaux supérieur et moyen, putamen, insula, et cortex cingulaire antérieur (Palermo et al., 2015).

**Dans l'addiction :** Un déni (URICA) plus important était associé à la force de connectivité entre le cortex cingulaire antérieur rostral et diverses régions : frontales (gyrus précentral, cortex préfrontal ventro-médian, cortex orbito-frontal gauche) et limbiques (lobe temporal, amygdale, hippocampe, gyrus parahippocampique) ; mais pas avec l'activité de l'insula (*Dean et al., 2015*).

### 2.3. Insight clinique : vraiment liée à la sévérité du trouble ?

Les données de la littérature ne font pas consensus concernant le lien possible entre le niveau d'insight clinique et la sévérité de la maladie (*Marková, 2011*). Dans une étude, un meilleur insight clinique (HAIS) était corrélé à plus de sévérité auto-rapporté (*Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)) (*Yen et al., 2008b*). Dans trois études, une bonne perception du besoin de traitement (PTN) était corrélée avec la présence de certains critères diagnostiques et de comorbidités psychiatriques (*Falck et al., 2007; Edlund et al., 2009; Moeller et al., 2020b*). Dans une étude, le fait de nier les conséquences du tabac sur sa propre santé actuelle ou future (pouvant s'interpréter comme un faible insight) était associé au fait d'être un plus gros fumeur (*Jarvis et al., 2003*). En revanche, dans deux études, les résultats étaient différents selon le type de sévérité évaluée (usage, diagnostic, historique, comorbidités) sans pour autant qu'il n'y ait de consistance d'une étude à l'autre (*Maremmanni et al., 2012; Dean et al., 2015*). Enfin, dans plusieurs études, l'insight clinique n'était pas corrélé à la sévérité de façon générale : sévérité de l'usage, sévérité diagnostic, historique familial et individuel, conséquences, comorbidités (ex. (*Kim et al., 2007a; Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014; Poncin et al., 2015*)).

Cette absence de consensus est également observée pour les autres pathologies psychiatriques. En effet, si de nombreuses études mettent en évidence une corrélation entre l'altération de l'insight clinique et une plus grande sévérité des troubles psychiatriques (ex. (*Jakubovski et al., 2011; Látalová, 2012; Jacob et al., 2014; Gerretsen et al., 2015; Nissen and Parner, 2018b; Camelo et al., 2019*)), beaucoup d'autres échouent à trouver un lien (ex. (*Eisen et al., 2001; Vigne et al., 2014; Feyer et al., 2020*)).

Cependant, une limite importante dans la mesure de cette association repose sur le fait que les mesures de la sévérité sont souvent dépendantes de la capacité de l'individu à la rapporter, de façon directe, ou indirecte, et donc de ses capacités d'insight. Ainsi, les études



évaluant ces 2 variables au même moment souffrent d'un risque de biais de causalité inversée (nous ne pouvons pas savoir lequel des 2 entraîne l'autre).

Le stade de la maladie pourrait également jouer sur l'association entre l'insight clinique et la sévérité dans la bipolarité (*Cuesta et al., 2000*). Dans une étude, l'insight clinique (BABS) avant le traitement n'était pas associé à la sévérité initiale ni en fin d'étude, pourtant l'amélioration (effet du traitement) des symptômes et de l'insight clinique étaient corrélés (*Eisen et al., 2001*).

Enfin, l'altération de l'insight clinique pourrait ne pas être une conséquence de la maladie, ni un symptôme, mais quand même contribuer à la sévérité en influençant d'autres facteurs importants tel que la compliance thérapeutique (*Novick et al., 2015*).

## **2.4. Déficiences d'Insight clinique : frein à l'initiation d'un traitement, à la compliance et facteur de risque de rechute ?**

### *2.4.1. Initiation d'un traitement*

Malgré l'efficacité et la disponibilité des traitements, seule une minorité de personnes ayant une addiction accède à une prise en charge thérapeutique (ex. (*Rehm et al., 2015; Grant et al., 2016; Degenhardt et al., 2017; Substance Abuse Health Services Administration, 2019*)), et ce taux est estimé à 7,1% d'après une enquête épidémiologique mondiale concernant les addictions aux substances (hors tabac) ( $n > 70\ 000$ ) (*Degenhardt et al., 2017*). Plusieurs facteurs contribuent à ce défaut d'accès aux prises en charge thérapeutique d'une addiction. En dehors de la disponibilité, des freins sociaux et économiques, dont la croyance que les traitements ne sont pas efficaces (*Mojtabai and Crum, 2013*), ou les normes culturelles (*Gopalkrishnan and Babacan, 2015*) et réglementaires, il existe un autre obstacle susceptible d'intervenir : l'absence de perception d'avoir besoin d'un traitement (PTN) (*Rinn et al., 2002; Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014*), une des composantes majeures de l'insight clinique (*David et al., 2012*). Cette absence de PTN est estimée en moyenne à 39,1% (SD = 1,1) dans les addictions aux substances (hors tabac) (*Degenhardt et al., 2017*).

L'altération de l'insight clinique et la mauvaise perception de la nécessité d'un traitement contribuent à une absence de volonté et/ou de tentative d'arrêt de l'usage. Dans une étude, les fumeurs les plus sévères (c'est-à-dire qui consommaient les quantités les plus importantes) étaient aussi ceux qui n'avaient jamais eu l'intention, ni le désir, ni même essayé d'arrêter de fumer, et étaient plus susceptibles de nier les conséquences du tabac sur leur santé (pouvant s'interpréter comme un faible insight) (*Jarvis et al., 2003*). Le manque d'insight clinique, i.e., déclarer ne pas avoir d'addiction, est d'ailleurs le principal obstacle rapporté par les personnes concernées par une addiction à l'alcool concernant l'absence de recherche d'une prise en charge, selon une étude Européenne regroupant 6 pays et plusieurs milliers d'individus (*Probst et al., 2015*). Ces observations sont cohérentes avec le fait que les personnes prises en charge ont souvent des niveaux d'insight clinique plus élevés que la population générale (*Raftery et al., 2020*) et sont moins souvent dans le déni (RCQ, URICA) (ex. (*Rumpf et al., 1999; Slepecky et al., 2018*)).

D'après une revue systématique portant sur 77 études issues de 22 pays, le déficit d'insight clinique compte d'ailleurs parmi les principaux facteurs de risque des hospitalisations sous-contrainte pour un trouble psychiatrique, dont l'addiction (*Walker et al., 2019*).

#### **2.4.2. Compliance thérapeutique**

L'altération de l'insight clinique et la faible perception de la nécessité d'un traitement contribuent aussi à une moins bonne compliance thérapeutique (pour revue : (*Yen et al., 2008b*)), qui peut participer à un risque accru de rechute et contribuer au moins bon pronostic des personnes. En effet, le maintien du patient en traitement est un des facteurs prédictifs les plus importants pour le pronostic (*Carruzzo et al., 2009*). Et d'autant plus en début d'une prise en charge thérapeutique, qui est une période critique durant laquelle les risques d'abandon sont les plus fréquents mais qui est aussi une période dont la réponse initiale au traitement influence l'expression de l'addiction plusieurs années plus tard (*Baillet et al., 2021; Cleveland et al., 2021*).

Dans les autres pathologies psychiatriques, il est rapporté que le niveau d'insight clinique est un frein à l'initiation et la compliance thérapeutique (*Thirioux et al., 2020*). Le manque d'acceptation de la maladie et de perception de la sévérité sont parmi les facteurs aggravant les plus souvent cités pour les interruptions d'hospitalisations et les sorties contre

avis médical (pour revues : (O'Brien et al., 2009; David, 2019)). De nombreuses études ont mis en évidence qu'un plus faible insight clinique été associé à moins de compliance au traitement chez des patients atteints de psychoses (ex. (Misdrahi et al., 2012; David, 2019)); de bipolarité (ex. (Shad et al., 2015b; Choudhury et al., 2021)), ou de TOC (ex. (Eisen et al., 2001; Stein et al., 2019)).

### 2.4.3. Risque de rechute

Dans l'addiction, seules trois études prospectives, toutes concernant l'addiction à l'alcool, ont examiné l'association de l'insight clinique *per se* avec l'abstinence, la rechute ou le devenir des individus.

Dans une première étude, un plus faible insight clinique (avant et après l'hospitalisation) prédisait un plus mauvais pronostic à 2 ans : une plus grande probabilité d'être dans le groupe « dégradation » que « rémission » / « amélioration » (Willems et al., 1973a; Willems et al., 1973b). Dans une seconde étude chez des sujets hospitalisés pour sevrage, ceux qui avaient un plus faible insight clinique (HAIS) restaient abstinents moins longtemps, et comptabilisaient moins de mois d'abstinence cumulés sur l'année que ceux ayant un meilleur insight clinique (Kim et al., 2007a). Enfin, les sujets ayant de façon concomitante un faible insight clinique (HAIS) et une forte préférence implicite pour l'alcool (*Implicit Association Test* (IAT)) étaient plus à risque de rechuter dans le premier mois suivant leur hospitalisation, comparé à ceux ayant un bon insight (Dandaba et al., 2020b).

Ces études suggèrent *a minima* qu'un faible insight clinique serait associé à plus de risque de rechute, et à un moins bon pronostic chez des individus présentant une addiction à l'alcool. Pour tenter d'expliquer le lien entre insight et rechute, Goldstein et al, ont fait l'hypothèse « *qu'une conscience compromise renforce l'influence des schémas d'action automatisés conduisant à des comportements incontrôlables de recherche de [substances]* » (Goldstein et al., 2009). C'est en effet, ce que semblent souligner les résultats de l'étude de Dandaba et al., où les individus ayant un insight plus faible et de plus fortes associations implicites pour l'alcool, c'est-à-dire associant plus l'alcool à quelque chose de positif / plaisant, étaient plus à risque de rechuter que ceux ayant un meilleur insight (Dandaba et al., 2020b). Une interprétation possible étant que l'augmentation du risque de rechute chez les individus ayant moins d'insight pourrait venir de l'augmentation des comportements automatiques. Plus

d'études sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans d'autres addictions, et comprendre par quels autres mécanismes l'insight peut impacter le pronostic.

D'autres études se sont également intéressées au lien entre le stade de pré-contemplation (ex. URICA, RCQ) et la rechute mais aucun consensus n'émerge de ces résultats (pour revues : *Blanchard et al., 2003; Ilgen et al., 2006*).

Dans les autres pathologies psychiatriques, un plus faible insight clinique était associé à des taux de rechute et de ré-hospitalisation plus élevés dans les psychoses (*Drake et al., 2007; Drake, 2008; Saravanan et al., 2010*), à des taux de rémission suite au traitement plus faibles dans la dépression psychotique (*Gerretsen et al., 2015*) et dans le TOC (*Nissen and Parner, 2018a*) et prédisait un mauvais pronostic 2 ans après le traitement dans le trouble bipolaire (*Yen et al., 2008a*). Dans une autre étude sur la psychose, une baisse du niveau d'insight prédisait une tentative de suicide à court terme (de façon proximale) (*Ayesa-Arriola et al., 2018*).

## 2.5. Implication des fonctions cognitives

L'altération de l'insight serait associée à de plus faibles capacités cognitives et particulièrement de la mémoire et des fonctions exécutives. Ainsi, l'insight ne se résumerait pas simplement à du déni (mécanisme de défense normal). Ces déficits cognitifs pourraient expliquer la résistance et la persistance des croyances erronées, ainsi que la tendance à minimiser la sévérité de l'addiction, tant au niveau de l'usage, que des symptômes et de leurs conséquences.

Dans une étude concernant l'addiction à l'alcool, un faible niveau d'insight clinique était associé à de plus faibles performances de mémoire verbale, de fonctions exécutives, et de façon moins importante d'inférence visuelle et de vitesse de réflexion (*Rinn et al., 2002*), et dans une autre étude à une moins grande proportion de souvenirs autobiographiques rappelés, mais sans être associé aux performances à une tâche de mémoire épisodique (*Poncin et al., 2015*). Un insight faible (URICA – Pré-contemplation) était aussi associé à de plus faibles performances cognitives globales, plus spécifiquement dans les dimensions de l'apprentissage, de la mémoire, des fonctions exécutives, l'attention et la vitesse de réflexion, mais pas à la mémoire de travail (*Dean et al., 2015*).

Dans les autres pathologies, l'association entre l'insight clinique et les fonctions cognitives est plus documentée, notamment dans les psychoses. D'après deux méta-analyses sur les psychoses, un faible insight clinique était associé à de moins bonnes performances aux tests évaluant les fonctions exécutives, les performances mnésiques (mémoires : verbale, non-verbale et de travail), le quotient intellectuel (QI) et la cognition globale (Aleman et al., 2006; Nair et al., 2014). La plupart des études ont retrouvé des résultats similaires avec les fonctions exécutives et/ou la mémoire pour la bipolarité (ex. (Látalová, 2012)), le TOC (ex. (Kashyap et al., 2012; Manarte et al., 2021)) et la dépression (ex. (Gerretsen et al., 2015)). Cependant, d'autres n'ont pas trouvé d'association entre les deux (ex. (Camelo et al., 2019)). D'après une revue récente, le lien le plus robuste serait celui entre l'insight clinique et les fonctions exécutives (David et al., 2012). En revanche, comme les niveaux de corrélation entre l'insight clinique et les fonctions cognitives sont faibles à modérés, cela suggère que d'autres facteurs importants seraient impliqués dans l'altération de l'insight clinique (David et al., 2012).

## 2.6. Parallèle entre insight clinique et métacognition

La métacognition semble reliée à l'insight pour plusieurs raisons.

Selon David, « *pour l'insight en psychiatrie, le challenge de la métacognition est la réflexion de son propre état mental et de son fonctionnement interpersonnel* » et de « *voir ses propres pensées et comportements de façon « objective », comme à travers les yeux d'autrui* » (David, 2019). D'après Vohs et al, « *théoriquement, l'évaluation de la métacognition cherche à saisir un type de compréhension qui est plus grand que la somme de ses parties* » (Vohs et al., 2016). Les auteurs définissent la métacognition au sens large comme un ensemble d'activités mentales qui permettent aux personnes de prendre conscience et de former des idées intégrées et complexes sur elles-mêmes et sur les autres (Vohs et al., 2016). En ce sens, la métacognition ne regrouperait pas seulement des capacités de jugement mais aussi, entre autres, la conscience de soi ou la capacité de distinction entre soi et autrui, qui sont des capacités très importantes pour le développement de l'insight (Vohs et al., 2016). Notamment, parce que le développement de l'insight nécessite « *plus que l'acceptation d'un fait* » mais aussi : « *i) un sentiment de changements dans son propre état interne et dans celui des autres qui se sont produits à la suite de l'apparition de la maladie mentale ; ii) la sélection d'événements historiques pertinents liés à la maladie ; et iii) des jugements sur les liens de causalité entre les*

événements historiques » qui sont dépendants des facultés métacognitives (Vohs et al., 2016). Ces théories sont d'ailleurs supportées par les études évaluant la métacognition et l'insight chez des individus atteints de psychoses, la relation entre faible insight et faible métacognition persistant même après ajustement sur les capacités neurocognitives (pour revue : (David et al., 2012; Vohs et al., 2016)). Dans une étude récente sur la psychose, les capacités métacognitives servaient de médiateurs entre les niveaux d'insight cognitif (perception et attribution des déficits cognitifs à sa maladie) et d'insight clinique (reconnaissance de sa maladie), indépendamment de la sévérité du trouble et des performances cognitives (Lysaker et al., 2021). Ces différentes études semblent attester d'une implication non négligeable des capacités métacognitives dans le développement de l'insight clinique (David et al., 2012; David, 2019).

Dans l'addiction : Le lien entre insight clinique et métacognition demeure théorique. Comme une dissociation entre « la perception de Soi et le comportement réel » a été largement observée dans l'addiction, il serait possible en théorie d'estimer l'altération de l'insight via l'évaluation des performances métacognitives (Noël et al., 2013). C'est d'ailleurs par des tâches comportementales métacognitives que Moeller et al, évaluent les niveaux d'insight pour l'addiction à la cocaïne (Moeller et al., 2010b; Moeller et al., 2014; Moeller et al., 2020a).

## 2.7. Insight clinique : un état, un trait, ou les deux ?

L'insight a longtemps été considéré comme un trait stable, pourtant ce caractère est partiellement remis en question depuis plusieurs années (Marková, 2011; David, 2019; Thirioux et al., 2020). Selon plusieurs revues l'insight clinique se composerait d'une partie « trait » (stable) et d'une partie « état » (variable) (ex. (Jaafari and Marková, 2011)).

Dans l'addiction, trois études sur l'alcool, dont une randomisée, ont mis en évidence qu'une prise en charge permettait d'améliorer l'insight clinique (avis clinique (Willems et al., 1973b) ou HAIS (Im et al., 2007; Jung et al., 2011). Pourtant chez certains sujets l'insight clinique était plus stable et ne s'améliorait pas à la suite de la prise en charge (Jung et al., 2011). Certaines sous-dimensions aussi étaient moins stables notamment la reconnaissance de la perte de contrôle et d'avoir une addiction à l'alcool (Im et al., 2007). Il est d'ailleurs admis que l'ambivalence est caractéristique de l'addiction, que les désirs et les résolutions des individus sont fluctuants, avec des alternances d'espoirs et de désespoirs (Pickard and Ahmed, 2016).

Pourtant, la temporalité des fluctuations de l'insight clinique demeure largement inexplorée. Une seule étude a examiné la variabilité de la perception du besoin de traitement (PTN) sur des temporalités assez longues (3 ans), sans intervention médicale, et suggère qu'elle aurait tendance à diminuer avec le temps (*Moeller et al., 2020b*). Cependant en l'absence d'ajustement des analyses sur la sévérité et les prises en charges reçues entre temps, il est difficile de tirer des conclusions. Plus d'études sont nécessaires pour identifier les dimensions plus ou moins stables / instables et les facteurs qui influencent ces fluctuations dans l'addiction.

Le caractère fluctuant de l'insight pourrait varier selon la pathologie. Par exemple dans la schizophrénie, l'altération de l'insight clinique semble plus importante, et plus difficile à modifier que dans les autres troubles psychiatriques comme le rapportent plusieurs revues (*Ghaemi and Rosenquist, 2004; Drake, 2008*). D'après des méta-analyses, l'insight clinique peut être amélioré grâce aux thérapies et traitements sur les psychoses (*Pijnenborg et al., 2013*) et le trouble bipolaire (*Ghaemi and Rosenquist, 2004*) et dans une étude sur le TOC (*Eisen et al., 2001*). Dans une étude longitudinale l'insight clinique dans les psychoses diminuait avec le temps sans prise en charge médicale (*Hasson-Ohayon et al., 2020*). Dans le trouble bipolaire, l'insight clinique semble fluctuer selon des phases de la maladie, et serait plus faible pendant les phases « maniaques » que dans les phases « asymptomatiques », de « dépression » ou « d'euthymie » (*Látalová, 2012; de Assis da Silva et al., 2015; Choudhury et al., 2021*).

La variabilité de l'insight clinique sur des temporalités encore plus courtes (ex. sur une journée) restent largement inexplorées. Seule une étude sur le TOC utilisant la méthode EMA a récemment mis en évidence que l'insight clinique présentait des variations intra-individuelles importantes au cours d'une même journée : entre 44% et 51% (selon les sous-dimensions de l'insight) de la variance était liée à de la variabilité intra-individuelle, l'autre partie étant expliquée par la variabilité interindividuelle (*Landmann et al., 2019*). Le caractère fluctuant de l'insight à l'échelle de la journée est soupçonné dans l'addiction, notamment de par ses similarités avec les TOC, il reste cependant à démontrer.

## 3. Lien Insight clinique – craving au niveau inter-individuel

### 3.1. Un lien pas si évident

Selon le modèle triadique et le hub métacognitif proposé par Flaudias, et al., le craving serait la conséquence émergente de l'interaction entre 3 sous-composantes (cognitive, automatique et physiologique), et les capacités métacognitives joueraient un rôle dans le passage du niveau implicite au niveau explicite (Flaudias et al., 2019). L'insight pourrait alors être vu comme une partie de ce hub métacognitif (Noël et al., 2013; Vohs et al., 2016). Ainsi, **un déficit d'insight pourrait être associé à moins de craving explicite**. Cela est cohérent avec la définition de l'insight, selon laquelle les individus ayant un plus faible insight clinique ont tendance à sous-estimer voire à nier l'existence de leurs symptômes (ex. (Dackis and O'Brien, 2001; Rinn et al., 2002)) et donc devraient rapporter moins de craving.

Comme vu précédemment, un déficit d'insight est associé à plus de rechute, et serait aussi impliqué dans la durée de l'abstinence et plus généralement à un mauvais pronostic des individus (Willems et al., 1973b; Kim et al., 2007a; Dandaba et al., 2020b). Les études menées dans les autres pathologies psychiatriques s'accordent aussi sur le fait qu'un faible insight est associé à un moins bon pronostic et à un plus grand risque de rechute (ex. (Drake et al., 2007; Drake, 2008; Yen et al., 2008a; Saravanan et al., 2010; Gerretsen et al., 2015; Nissen and Parner, 2018b)). Le craving étant reconnu comme un facteur de risque proximal important de l'usage et de la rechute (ex. (Auriacombe et al., 2018b; Cavicchioli et al., 2020)), nous pourrions alors nous attendre à ce que les individus qui ont un **plus faible insight clinique expérimentent plus de craving implicite** que ceux qui ont un meilleur insight clinique, contribuant ainsi à un plus grand risque de rechute.

De façon surprenante, dans l'étude de Dandaba et al., la rechute n'était ni expliquée par le niveau d'insight, ni par le niveau d'associations implicites pour l'alcool, ni par le craving explicite momentané, lorsque ces facteurs étaient considérés séparément (Dandaba et al., 2020b). L'insight n'était par ailleurs pas associé au craving explicite momentané, ni aux niveaux d'association implicite. En revanche, la rechute était expliquée par l'interaction entre



de plus fortes associations implicites et **un faible insight**. Les tâches d'association implicite (IAT) constituent une mesure valide pour tester la propension des individus à avoir des comportements automatiques / habituels (ex. *(Wiers and Stacy, 2006)*). Selon Noel et ses collègues, dans leur modèle triadique de l'addiction, l'activité du cortex insulaire, pouvant être lié au **craving implicite** *(Flaudias et al., 2019)*, pourrait « *exacerber l'activité du système d'habitude/impulsion* » *(Noël et al., 2013)*. Pris ensemble, nous pouvons interpréter les résultats de Dandaba et al, comme suit : lorsque l'insight est faible, une augmentation du craving implicite pourrait promouvoir les comportements automatiques et augmenter le risque de rechute *(Dandaba et al., 2020b)*.

Ces résultats suggèrent que le niveau d'insight pourrait moduler le lien entre craving et rechute. Selon les auteurs, la voie implicite (craving implicite) serait plutôt le moteur de l'usage compulsif des personnes ayant un faible insight tandis que la voie explicite (craving explicite) serait davantage celui des individus ayant un insight plus élevé. A un niveau d'association implicite égal, la plus grande proportion de rechute parmi les individus ayant moins d'insight (vs ceux ayant plus d'insight) pourrait venir du fait que ces individus auraient moins de craving explicite, conduisant à une marge de manœuvre réduite pour contrôler l'usage et le risque de rechute.

En effet, si ces individus ayant un plus faible insight ont plus de difficultés à identifier/rapporter leur craving explicitement, cela pourrait d'une part contribuer à une absence de perception du problème et donc de volonté d'arrêter l'usage (ex. *(Kent and Yellowlees, 1994; Jarvis et al., 2003; Degenhardt et al., 2017; Slepecky et al., 2018; Raftery et al., 2020)*) mais également à surestimer leur capacité à contrôler/ arrêter de faire usage (ex. *(Dackis and O'Brien, 2001)*). Cela pourrait également gêner l'efficacité des prises en charge, notamment en limitant la capacité de repérer les situations susceptibles de déclencher le craving. En effet, identifier les situations à risque de rechute, afin de les éviter et/ou les gérer, fait partie intégrante des prises en charge des addictions.

### 3.2. Association différente selon le type de craving et la façon de le rapporter

L'insight pourrait impacter différemment les différentes sous-composantes du craving comme proposé par le modèle triadique de Flaudias et al (*Flaudias et al., 2019*). Par exemple, l'altération de l'insight pourrait être associée à plus de craving « cognitif » implicite, car, comme expliqué précédemment (cf. paragraphe 2.5), l'altération de l'insight clinique est souvent corrélée à des déficits des capacités cognitives (*Rinn et al., 2002; Dean et al., 2015; Poncin et al., 2015*).

En parallèle, il serait également possible qu'un faible insight clinique, associé à des capacités de mémoire et de fonctions exécutives réduites, puisse particulièrement impacter le rapport *a posteriori* des épisodes de craving (cf. paragraphe 1.2.7). Le fait d'avoir davantage de difficultés à se remémorer des épisodes de craving pourrait également contribuer à un faible niveau d'insight. En effet, la mémoire épisodique est particulièrement importante pour le développement de l'insight qui compare les événements vécus par l'individu afin d'émettre un jugement « objectif » (*Vohs et al., 2016*). Dans le cas où les souvenirs du craving seraient amoindris, comparés à la réalité, cela conduirait l'individu à sous-estimer sa sévérité, caractéristique d'un insight plus faible.

### 3.3. Des réseaux en commun

Au niveau neurobiologique, certaines structures cérébrales (insula, cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal ventro-médian) jouent un rôle important à la fois dans l'altération de l'insight clinique et dans l'apparition / augmentation du craving (ex. (*Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014; Zhang and Volkow, 2019*)). Certains auteurs suggèrent que l'altération de l'insight et le craving seraient liés par un potentiel dysfonctionnement du système intéroceptif, mais aussi d'intégration des informations comme pertinente pour Soi, qui sont essentiellement supportés par ces structures (*Goldstein et al., 2009; Moeller et al., 2012*). Ces théories n'impliquent pas nécessairement de causalité entre les deux phénomènes (craving et altération de l'insight clinique), les événements pourraient être 2 conséquences d'un même dysfonctionnement, être concomitants, et co-évoluer chez un même individu, sans que l'un et l'autre ne s'influencent directement.

### 3.4. Qu'en est-il du lien Insight – Craving ?

#### 3.4.1. Ce qu'en dit la littérature

Nous n'avons retrouvé que deux études explorant au niveau interindividuel, *i.e.*, entre les individus, l'association potentielle entre l'insight clinique (« dans son ensemble ») et le craving dans l'addiction à l'alcool (*Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b*), et quelques autres études ont exploré l'association entre la pré-contemplation ou un seul aspect de l'insight clinique, et le craving, mais leurs résultats sont discordants. Il est important de noter que tous les résultats présentés ci-après sont issus d'analyses univariées et sont donc à interpréter avec précaution.

#### ***Les études en faveur de moins d'insight / plus de craving***

Deux études suggèrent que les sujets ayant un plus faible insight clinique pourraient avoir plus de craving que ceux avec un meilleur insight. Dans la première, des sujets présentant une addiction à la cocaïne et ayant une altération de « l'insight du comportement de recherche » de cocaïne (évaluée comme la cohérence entre une tâche de préférences d'images et l'auto-déclaration de la catégorie d'image préférentiellement choisie *a posteriori*), rapportaient plus de craving pour la cocaïne au *Cocaine Craving Questionnaire* (CCQ) que ceux avec un meilleur insight (*Moeller et al., 2014*). Dans la seconde, un niveau de pré-contemplation plus élevé, (mesuré par l'URICA), s'apparentant à un plus faible insight, a été associé à plus de craving pour le tabac au *Questionnaire of Smoking Urges Brief* (QSU-B) (*Araujo et al., 2010*).

#### ***Les études en faveur de moins d'insight / moins de craving***

Au contraire, trois autres études suggèrent une corrélation positive entre le niveau d'insight, et le niveau de craving : moins l'insight serait bon, moins le sujet aurait de craving. Dans la première étude, un plus faible insight (HAIS) était associé à moins de craving évalué avec l'*Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS) parmi des sujets ayant une addiction à l'alcool et hospitalisés (*Dandaba et al., 2020a*). Dans la seconde, être au stade de pré-contemplation (URICA), en comparaison à des stades plus « avancés », était associé à moins de craving pour l'alcool évalué avec la *Penn Alcohol Craving Scale* (PACS) (*Chakravorty et al., 2010*). Dans la troisième, le stade de pré-contemplation (RCQ), était associé à moins de craving pour l'alcool (OCDS) (*Bradshaw et al., 2014*).

### ***Les études en faveur d'une absence de lien entre insight et craving***

Enfin, trois dernières études n'ont pas trouvé de lien. La première étude n'a pas mis en évidence de lien entre « l'insight du comportement de recherche » et le craving (CCQ) (Moeller et al., 2012). La seconde n'a pas mis en évidence d'association entre la « perception » ou l'insight du besoin de traitement, évaluée par une tâche comportementale de préférence d'images, et le craving pour la cocaïne à la CCQ (Moeller et al., 2020a). La dernière n'a pas mis en évidence d'association entre l'insight clinique (HAIS) et le craving pour l'alcool évalué sur l'instant à l'aide d'une échelle visuelle analogique (Dandaba et al., 2020b).

### ***3.4.2. Résultats mitigés : les causes possibles***

Les divergences observées dans ces résultats pourraient s'expliquer par l'importante diversité des méthodes utilisées.

#### ***1) L'hétérogénéité des échantillons***

Premièrement, la substance addictive étudiée n'était pas la même d'une étude à l'autre : cocaïne (Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014; Moeller et al., 2020a), alcool (Chakravorty et al., 2010; Bradshaw et al., 2014; Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b) et tabac (Araujo et al., 2010). Il se pourrait que l'association insight clinique – craving soit différente pour l'addiction à alcool par rapport aux autres substances, notamment par ses effets toxiques plus importants sur les fonctions cognitives (Zahr et al., 2017; Nunes et al., 2019). L'influence du type d'addiction sur le niveau d'insight et sur son lien avec le craving n'est pas documentée à ce jour.

Deuxièmement, certains sujets étaient des consommateurs problématiques recrutés dès leur admission volontaire pour une hospitalisation en addictologie (Bradshaw et al., 2014; Dandaba et al., 2020b) ou dans un service ambulatoire (Chakravorty et al., 2010; Bradshaw et al., 2014) ; alors que d'autres étaient issues de la population générale et abstinents depuis 0 à 60 mois (Araujo et al., 2010), depuis au moins 24h (Moeller et al., 2020a), ou majoritairement des consommateurs réguliers (Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014). Cependant, le lieu de recrutement et la sévérité ne semblent pas expliquer les divergences de sens de l'association.

## **2) L'évaluation de l'insight clinique**

Deux études ont évalué l'insight clinique *per se* (HAIS) ([Dandaba et al., 2020a](#); [Dandaba et al., 2020b](#)), 3 études ont utilisé la partie « déni / pré-contemplation » d'une échelle de motivation au changement (URICA ou RCQ) ([Araujo et al., 2010](#); [Chakravorty et al., 2010](#); [Bradshaw et al., 2014](#)) et 3 autres ont utilisé une tâche comportementale évaluant deux aspects différents de l'insight, respectivement : la conscience du comportement de recherche de substance et la perception du besoin de traitement ([Moeller et al., 2012](#); [Moeller et al., 2014](#); [Moeller et al., 2020a](#)). Il est important de noter que les échelles comme l'URICA et la RCQ n'examinent pas seulement des composants de l'insight clinique (ex : reconnaissance du problème), elles évaluent aussi le niveau de motivation et de préparation au changement de comportement. De ce fait, ces diverses méthodes d'évaluation n'examinent pas vraiment les mêmes aspects de l'insight clinique. Pour autant, cela ne semble pas avoir d'influence sur le sens des associations.

## **3) L'évaluation du craving**

La manière d'évaluer le craving pourrait aussi jouer un rôle dans cette discordance de résultats. En effet, 3 études évaluaient le craving sur une période passée, autrement dit de façon *rétrospective* ([Chakravorty et al., 2010](#); [Bradshaw et al., 2014](#); [Dandaba et al., 2020a](#)) tandis que les 5 autres études l'évaluaient *sur l'instant*, au moment de l'entretien ([Araujo et al., 2010](#); [Moeller et al., 2012](#); [Moeller et al., 2014](#); [Dandaba et al., 2020b](#); [Moeller et al., 2020a](#)).

D'une part, les études qui évaluent le craving *sur l'instant* présentent des résultats mitigés. Deux études suggèrent qu'avoir moins d'insight clinique pourrait être associé à plus de craving. Ces résultats sont cohérents avec le fait que le craving et l'altération de l'insight clinique seraient tous deux associés à plus de rechute et à un moins bon pronostic (cf. paragraphes 1.2.6 et 2.4). Les autres études suggèrent qu'il n'y aurait pas de différence de craving rapporté sur l'instant, entre ceux qui ont un bon ou un mauvais insight.

D'autre part, les études qui évaluent le craving *rétrospectivement* sont cohérentes et toutes suggèrent qu'avoir moins d'insight clinique serait associé à moins de craving *rétrospectif*. Ce résultat est cohérent avec le fait que les personnes ayant un plus faible insight clinique ont tendance à sous-estimer la sévérité de leurs symptômes voire en nier l'existence. Comme vu précédemment (cf. paragraphe 2.5), un défaut d'insight est souvent associé à des déficits cognitifs, notamment de mémoire épisodique et de fonctions exécutives ([Rinn et al., 2002](#); [Dean et al., 2015](#); [Poncin et al., 2015](#)). Ainsi, l'effet d'un déficit d'insight sur la difficulté

à rapporter du craving pourrait s'ajouter aux effets de difficultés mnésiques, et le rappel du craving pourrait donc être d'autant plus altéré qu'il est fait rétrospectivement.

### 3.5. Hypothèses concernant le lien Insight-Craving au niveau Interindividuel

Comme démontré par plusieurs études réalisées dans différents contextes (laboratoire, vie quotidienne), la présence de Cues dans l'environnement est associée à une augmentation de l'intensité du craving, qui à son tour entraîne une augmentation de la probabilité de faire usage dans les heures suivantes (ex. *(Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2015; Betts et al., 2021)*). Ce modèle permet ainsi d'expliquer l'implication du craving dans la rechute, et contribue de façon importante aux prises en charge des personnes ayant des addictions. En intégrant les modèles théoriques et les données observées dans les études, nous pouvons proposer plusieurs hypothèses concernant l'influence de l'insight sur le modèle Cues-Craving-Usage.

En se basant sur le modèle théorique du Hub métacognitif *(Flaudias et al., 2019)*, les personnes **ayant moins d'insight** clinique pourraient avoir une réduction du passage du craving implicite (i.e., inconscient) au stade explicite (i.e., conscient, pouvant être auto-rapporté), et ainsi rapporter **moins de craving sur le moment** que ceux ayant un bon insight (Figure 5).

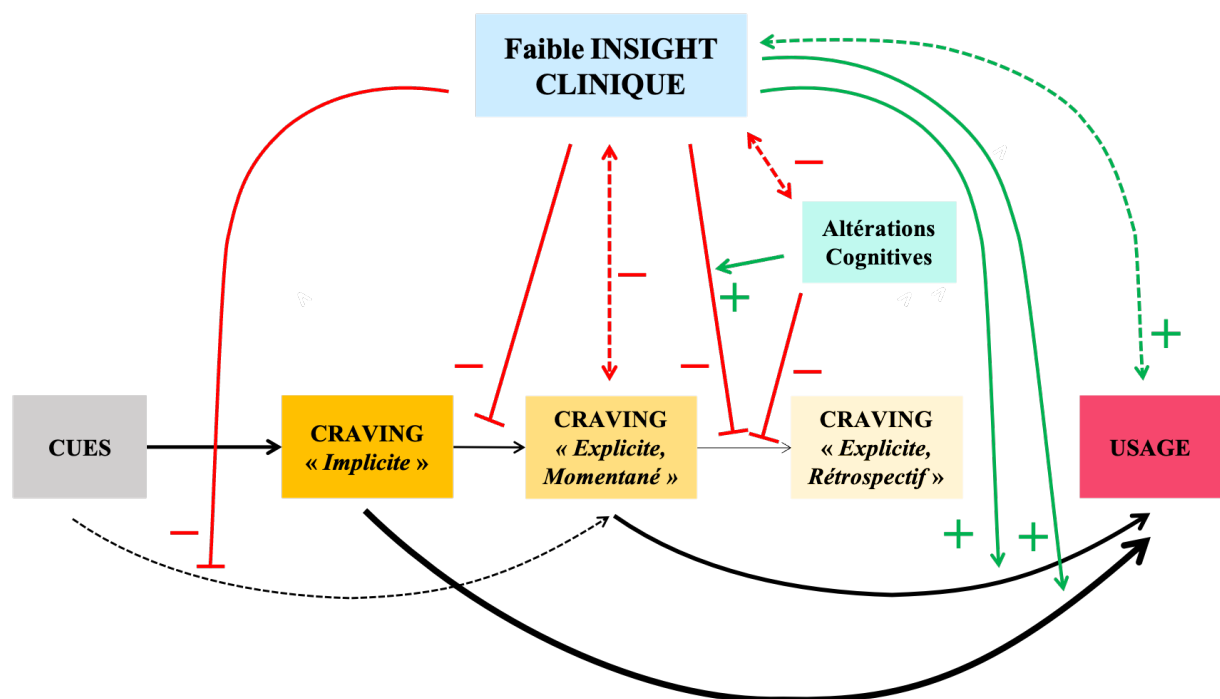
Par déduction, l'influence d'un mauvais insight sur cette limitation du passage du craving implicite au stade explicite aurait pour conséquence de réduire l'association apparente entre les cues et le craving explicite.

En théorie, cela pourrait soit ne pas modifier l'usage soit l'augmenter, car d'après d'autres hypothèses émises dans la littérature *(Goldstein et al., 2009; Dandaba et al., 2020b)*, l'usage pourrait être assuré voire même accentué par la mise en place de comportements automatiques / habituels via la voie « automatique » passant par le craving implicite.

Par ailleurs, d'après la littérature sur l'insight, on pourrait faire l'hypothèse qu'avoir un faible insight puisse augmenter la force du lien entre le craving explicite (bien que diminué en intensité) **et l'usage**, par exemple en ne souhaitant pas réduire son usage, en ne considérant pas le craving comme un problème, ou en tentant moins de le contrôler lorsqu'il apparaît. Ainsi, en tenant compte à la fois des voies implicite et explicite, les personnes ayant **un faible insight clinique auraient pas conséquent plus d'usage**, que ceux ayant un bon insight.

Par définition, l'altération de l'insight pourrait à elle seule réduire la mise en mémoire des épisodes de craving (ex. perçus comme normaux, habituels, non perturbants). D'après la

littérature sur le lien insight - cognition, des altérations cognitives, et notamment mnésiques, sont associées aux déficits d'insight, et pourraient entraîner des difficultés à mémoriser et rapporter ce craving rétrospectivement, suggérant ainsi que ces sujets avec un mauvais insight puissent rapporter **moins de craving rétrospectivement que sur le moment**. L'ensemble de ces difficultés à percevoir et rapporter le craving explicite contribueraient *in fine* à augmenter le risque de rechute et à un moins bon pronostic, comme le suggère la littérature.



**Figure 5 : Liens Insight clinique – Craving au niveau interindividuel : synthèse des hypothèses issus des modèles théoriques et des données de la littérature**

A. Scénario si l'insight clinique est « faible ». Légende : Plus les flèches sont épaisses plus les niveaux d'associations entre les variables sont élevés. Plus les couleurs sont vives ou foncées, plus les niveaux des variables (ex. quantité, intensité, fréquence) sont élevés. Les doubles flèches en pointillées représentent des associations (in)directes entre les variables. Les flèches vertes accompagnées de signes « + » représentent une potentialisation / augmentation du lien entre deux variables. Les flèches rouges accompagnées de signes (-) représentent une diminution du lien entre deux variables.

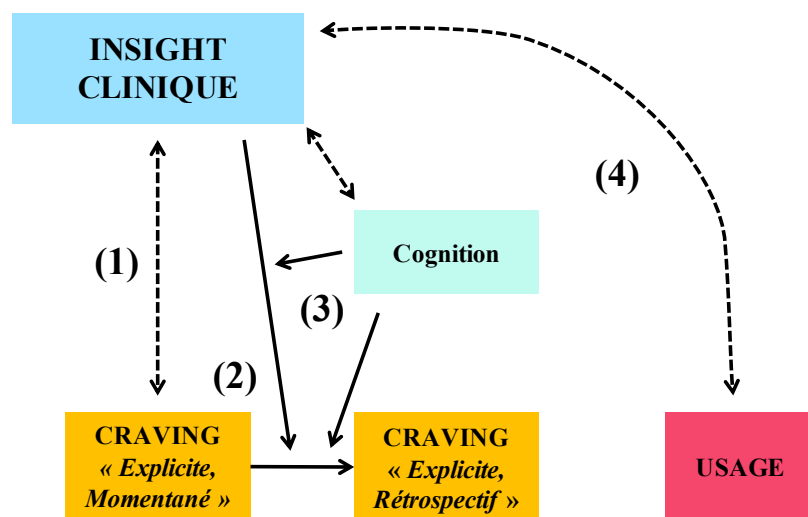
Dans cette thèse, seule une partie de ces hypothèses seront testées. Le cadre conceptuel utilisé est le modèle Cues-Craving-Usage (*Auriacombe et al., 2018b*), et seul le versant « explicite » et unidimensionnel du craving sera évalué.

Nous proposons d'explorer l'influence de l'insight clinique sur ces 2 types d'évaluation du craving (momentanée et rétrospective), et sur leur éventuelle différence, ainsi que son lien avec la capacité à réduire ou arrêter l'usage dans une plus large population de sujets présentant des addictions.

**Plus spécifiquement, les hypothèses qui sont examinées au niveau interindividuel sont les suivantes :**

Un moins bon insight clinique serait associé à

- (1) avoir moins de craving « momentané »
- (2) encore moins de craving rapporté de façon rétrospective par rapport au craving mesuré sur l'instant
- (3) des déficits cognitifs qui augmenteraient cette différence entre craving rétrospectif et craving sur l'instant
- 4) plus de difficulté à ne pas faire usage au cours des 3 premiers mois de prise en charge par rapport à des individus ayant un meilleur insight clinique (Figure 6).



**Figure 6 : Hypothèses des liens Insight clinique – Craving au niveau interindividuel examinées dans la thèse**

Légende : Les flèches en pointillées représentent des associations indirectes entre les variables.



## 4. Lien Insight clinique – craving au niveau intra-individuel

L'association possible entre l'insight clinique et le craving n'a été examinée qu'au niveau interindividuel, c'est-à-dire entre les individus. Néanmoins, au niveau intra-individuel, c'est-à-dire chez un même individu, il est théoriquement possible que l'insight clinique et le craving interagissent. Autrement dit, les fluctuations de l'un pourraient être associées aux fluctuations de l'autre.

### 4.1. Des états variables chez un même individu

Le craving est un état dynamique pouvant varier très rapidement au cours d'une même journée chez un individu (cf. paragraphes 1.2.3 et 1.2.6).

L'insight clinique serait quant à lui plus ou moins variable selon le type pathologie, la phase de la maladie et les différentes dimensions de l'insight, y compris dans l'addiction (cf. paragraphe 2.7). Néanmoins, si la variabilité intra-individuelle de l'insight clinique a été montrée dans le TOC récemment (*Landmann et al., 2019*), aucune étude ne s'est encore intéressée à ses fluctuations à l'échelle de la journée dans l'addiction bien que sa variabilité soit suspectée (*Pickard and Ahmed, 2016*).

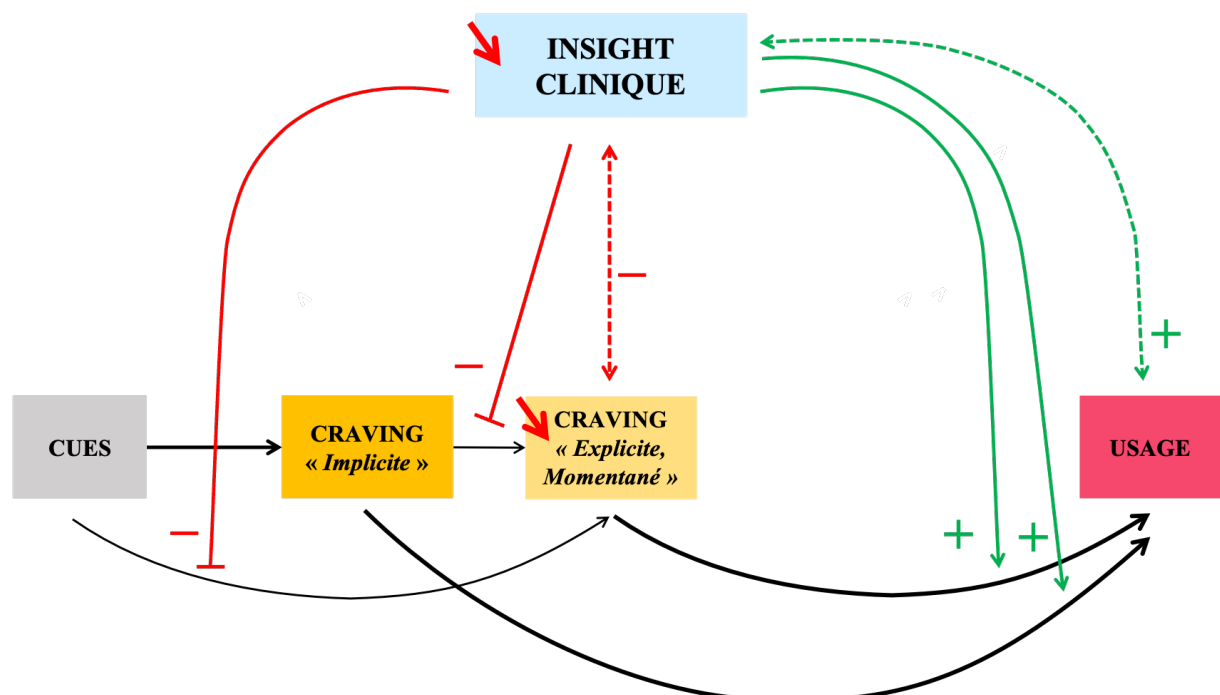
**Nous faisons alors l'hypothèse que l'insight clinique présente des fluctuations chez un même individu au cours d'une journée dans l'addiction.**

### 4.2. Des variations de l'insight seraient associées à des variations du craving ?

Au regard du modèle comportemental humain « cues → craving → usage » établi avec la méthode EMA (*Fatseas et al., 2015; Auriacombe et al., 2018b*), nous émettons l'hypothèse qu'une variation momentanée du niveau d'insight clinique chez un individu pourrait influencer l'intensité de son craving rapporté en EMA, mais également les liens prospectifs établis entre la présence de cues, l'intensité du craving rapporté, et l'usage de l'objet d'addiction.

### 4.2.1. Influence de l'Insight sur le Craving

Le potentiel effet de l'insight sur le craving au niveau interindividuel pourrait également être observé au niveau intra-individuel. Ainsi, selon les hypothèses présentées précédemment (cf. paragraphe 3.5), nous pourrions nous attendre à ce que chez un même individu, une **diminution momentanée de l'insight clinique**, puisse être associée à une réduction du passage du craving implicite au niveau explicite, et donc à **moins de craving explicite momentané**. Cette diminution momentanée de l'insight clinique pourrait aussi **favoriser l'association entre le craving (implicite et explicite) et l'usage**, et donc indirectement à **plus de probabilité d'usage**. Enfin, la réduction du passage du craving du niveau implicite au niveau explicite entraînerait une **réduction du lien entre les cues et le craving explicite**, sans modifier le lien entre les cues et le craving implicite (Figure 7).



**Figure 7 : Liens Insight clinique – Craving au niveau intra-individuel : synthèse des hypothèses issues des modèles théoriques et des données de la littérature**

Condition de réduction momentanée de l'insight clinique chez l'individu. Légende : Plus les flèches sont épaisses plus les niveaux d'associations entre les variables sont élevés. Plus les couleurs sont vives ou foncées, plus les niveaux des variables (ex. quantité, intensité, fréquence) sont élevés. Les doubles flèches en pointillées représentent des associations (in)directes entre les variables. Les flèches vertes accompagnées de signes « + » représentent une potentialisation / augmentation du lien entre deux variables. Les flèches rouges accompagnées de signes (-) représentent une diminution du lien entre deux variables.

### 4.2.2. Autres mécanismes

D'autres mécanismes pourraient expliquer une association entre fluctuations d'insight et fluctuation de craving au niveau intra-individuel, et ne sont pas forcément incompatibles en eux.

#### ***Des déterminants communs***

Certains évènements pourraient altérer momentanément l'insight et être associés, en parallèle, à une modification du craving, sans qu'il n'y ait de lien direct entre l'insight et le craving.

#### Influence de l'usage de substance

Par exemple, l'influence d'une substance, comme l'alcool, ayant des effets toxiques sur les fonctions cognitives (*Zahr et al., 2017; Nunes et al., 2019*), pourrait diminuer le niveau d'insight clinique mais en même temps accroître le niveau de craving (*Epstein et al., 2010; Piasecki et al., 2011; Kervran, 2019*). Des études précliniques montrant que l'effet de la substance dans l'organisme, en agissant au niveau périphérique, peut être conditionné et devenir un « cue » intéroceptif susceptible de générer un comportement de recherche de substance assimilable à du craving (*Paulus, 2007; Wise et al., 2008*). Ceci qui pourrait aussi expliquer en partie pourquoi sous influence de cocaïne, les rats privilégient la consommation de cocaïne au choix alternatif (*Vandaele et al., 2016; Vandaele and Ahmed, 2021*).

D'autres études montrent en revanche que l'usage d'une substance peut diminuer le craving (ex. (*Carter and Tiffany, 1999; Beckham et al., 2008; Chandra et al., 2011*) pour revue : (*Serre et al., 2015*)), et une étude EMA conduite parmi des sujets débutant une prise en charge pour leur addiction concluait que l'association entre le craving et l'usage était uni-directionnelle, et que c'est bien le craving qui induisait l'usage, et pas l'inverse (*Fatseas et al., 2015*).

Cette différence de sens concernant l'influence de l'usage sur le craving pourrait être une question de temporalité. Par exemple, dans les études précliniques la préférence pour la consommation de substance était réversible et disparaissait lorsque la substance ne faisait plus effet sur l'organisme (ex. (*Vandaele et al., 2016; Vandaele and Ahmed, 2021*)). Il serait alors possible que l'usage de substance potentialise le craving sur l'instant et donc l'usage compulsif, mais qu'une fois la substance éliminée par l'organisme il y ait une période réfractaire durant laquelle le craving est moins important.

### Influence des capacités cognitives et intéroceptives

Comme évoqué dans les paragraphes 1.2.7, 2.5, 2.6, l'intéroception et les fonctions cognitives lorsque quelles sont efficaces contribuent à un meilleur niveau d'insight et sont associés à une meilleure perception, un meilleur encodage et/ou au rappel du craving. Les capacités intéroceptives peuvent varier au cours du temps chez un même individu, car elles sont sensibles au contexte, et peuvent être altérées / modifiées par exemple par le niveau de fatigue ou la consommation de substances (Höller et al., 2021). C'est aussi le cas des compétences cognitives qui peuvent varier selon le contexte / l'environnement (ex. (Moore et al., 2017)). Des études réalisées en vie quotidienne (EMA) ont mis en évidence que les fonctions exécutives et la mémoire épisodique sont aussi susceptibles de varier de façon intra-individuelles au cours du temps (ex. (Moore et al., 2017; Sliwinski et al., 2018; Schmitter-Edgecombe et al., 2020; Dupuy et al., 2021)). Parmi les modulateurs fréquemment cités se trouvent des facteurs externes tels que la distraction (bruits, odeurs, personnes) ou la consommation de substances et des facteurs internes comme le niveau de fatigue, ou le stress (pour revue : (Moore et al., 2017)). Il serait alors possible qu'une diminution transitoire des capacités intéroceptives et/ou des fonctions cognitives *via* un tiers facteur conduisent à une diminution de l'insight clinique et une diminution du craving « explicite » (momentané ou rappelé), sans qu'il n'y ait de lien direct entre les deux.

### ***Influence du Craving sur l'Insight***

#### *1) Avoir du craving augmente l'insight*

Les épisodes de craving « explicite », perçus comme un événement négatif et non souhaité, difficile à contrôler/apaiser, pourraient contribuer transitoirement à une amélioration de l'insight clinique. Selon cette hypothèse, quand l'individu en fait l'expérience, cela pourrait « lui rappeler » qu'il est malade et/ou qu'il perd le contrôle, une augmentation du craving serait alors associée à une augmentation de l'insight clinique.

#### *2) Avoir du craving altère l'insight*

D'un autre côté, le craving est susceptible d'altérer de façon transitoire les fonctions cognitives y compris les fonctions exécutives et de mémoire (Zwaan et al., 2000). Comme vu précédemment, l'insight repose en partie sur ces capacités cognitives, nous pourrions donc faire l'hypothèse qu'un épisode de craving puisse également diminuer transitoirement l'insight clinique.

### 4.3. Hypothèses concernant le lien Insight-Craving au niveau Intra-individuel

A notre connaissance, aucune étude n'a examiné les possibles interactions entre l'insight clinique et le craving en tenant compte de leur variabilité intra-individuelle dans l'addiction.

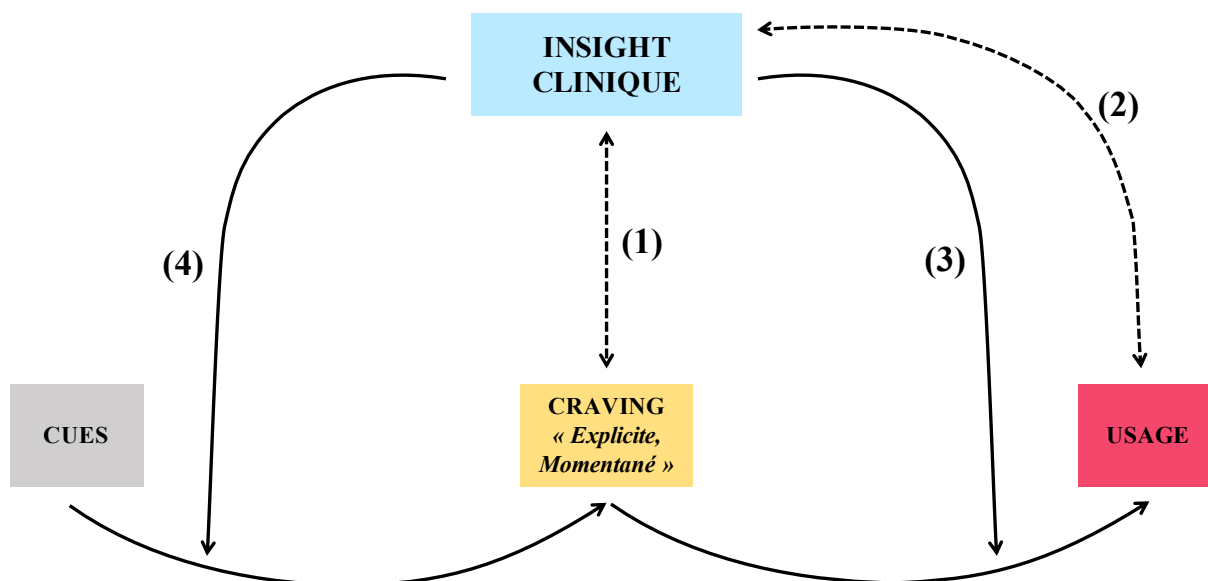


Figure 8 : Hypothèses examinées dans cette thèse concernant l'influence des fluctuations de l'Insight clinique sur le modèle Cues - Craving - Usage

Nous émettons plusieurs hypothèses au niveau intra-individuel (Figure 8). D'abord, chez un même individu, l'insight clinique présente des variations à l'échelle de la journée. Ensuite, ces fluctuations sont associées de façon prospective à des fluctuations (1) de l'intensité du craving de façon bidirectionnelle, (2) de la fréquence d'usage, et impact l'intensité du lien prospectif entre (3) le craving et l'usage, (4) et entre les cues et le craving.

## **OBJECTIFS**

## Objectif général

L'objectif était d'examiner l'influence de l'insight clinique sur le craving dans l'addiction, et sur la modification de l'usage de sujets présentant une addiction.

Afin de répondre à nos hypothèses (cf. paragraphes Introduction 3.5 et 4.3), nous avons choisi d'étudier l'influence de l'insight clinique à deux niveaux différents : interindividuel et intra-individuel.

Ces objectifs ont fait l'objet de plusieurs études, présentées sous la forme de manuscrits soumis à publication, et que nous présentons en 2 parties dans ce manuscrit de thèse :

**Partie I :** Examiner au niveau interindividuel, l'association du niveau d'insight clinique d'une part avec le craving (évalué de façon rétrospective ou momentanée), et d'autre part avec une modification de l'usage en début de traitement.

**Partie II :** Examiner au niveau intra-individuel, en vie quotidienne avec la méthode EMA, l'influence des fluctuations quotidiennes de l'insight clinique sur les variations quotidiennes du craving, et sur les associations entre les cues, le craving et l'usage.

## **Partie I : Influence de l’insight clinique au niveau interindividuel**

Les analyses interindividuelles permettent de comparer les individus entre eux.

### **Étude 1 :**

Une première étude transversale a été menée afin d’examiner, parmi des données issues des cohortes ADDICTAQUI et COSINUS, la corrélation entre une sous-dimension majeure de l’insight clinique : la perception du besoin de traitement, et le craving auto-rapporté de façon rétrospective chez des individus ayant un diagnostic de trouble de l’usage sévère.

La perception du besoin de traitement (PTN) a été modélisée par le niveau de cohérence entre la sévérité objective (sévérité DSM-5) et l’avis subjectif du sujet sur son besoin de traitement (ASI).

Cette étude est terminée, et le manuscrit a été accepté dans *Frontiers in Psychiatry*. DOI : 10.3389/fpsy.2021.790203

**Manuscrit 1 : “*Link between perception of treatment need and craving reports in addiction*”**

### **Étude 2 :**

Une deuxième étude a été menée afin d’examiner l’influence du niveau d’insight sur le craving rapporté de deux façons différentes : quasiment en temps réel (mesures momentanées répétées en vie quotidienne par la méthode EMA, valeur moyenne calculée pour chaque individu) et de façon rétrospective (une seule évaluation rétrospective à la fin de l’étude). Nous avons évalué l’influence du niveau d’insight clinique (HAIS-m) et des performances cognitives sur la cohérence entre ces deux mesures du craving.

Cette étude est toujours en cours, mais a fait l’objet d’une analyse intermédiaire avec des résultats préliminaires, présenté dans ce travail sous forme de manuscrit.

**Manuscrit 2 : “*Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction*”**



### **Étude 3 :**

Une troisième étude a examiné si le niveau d'insight clinique (HAIS-m) à l'initiation d'une prise en charge pour une addiction était associé à la réussite de tentatives d'arrêt de l'usage au cours des trois premiers mois de prise en charge. Le succès lors de tentatives d'arrêt était évalué par deux variables de l'ASI : période d'abstinence et période d'usage régulier depuis le dernier ASI.

Cette étude est terminée, et le manuscrit a été soumis à *Drug and Alcohol Dependence* et en cours d'examen par les pairs (au 1<sup>er</sup> décembre 2021).

**Manuscrit 3 : “*Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.*”**

## **Partie II : Influence de l'insight clinique au niveau intra-individuel**

Les analyses intra-individuelles permettent d'examiner les fluctuations de certaines variables chez un même individu au cours du temps, grâce à des mesures répétées dans le temps et d'examiner si ces variations sont associées aux variations d'autres facteurs.

### **Étude 4 :**

Une quatrième étude a examiné les fluctuations de l'insight clinique en vie quotidienne, au cours des 14 premiers jours d'une prise en charge. Afin d'évaluer l'insight clinique plusieurs fois par jour dans les questionnaires EMA, nous avons adapté l'échelle de la SUMD à l'addiction et créé une échelle de 8 items. Des analyses psychométriques ont été menées pour tester l'unidimensionnalité de l'échelle et sa cohérence interne, ainsi que des analyses de validité convergente et de corrélation avec la HAIS-m. Le caractère fluctuant de chaque item a été testé par des analyses HLM afin d'en extraire le degré de variabilité intra-individuel par rapport à la variabilité interindividuelle.

Cette étude est en cours de finalisation et le manuscrit sera soumis à publication prochainement.

**Manuscrit 4 : “*Development and validation of the momentary clinical insight scale to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with Ecological Momentary Assessment method.*”**

### **Étude 5 :**

Une cinquième étude a examiné l'associations bidirectionnelles entre les fluctuations de l'insight clinique et les fluctuations d'intensité du craving en vie quotidienne, et plus globalement sur le modèle comportemental « cues – craving – usage » à l'aide de la même procédure EMA que celle utilisée dans de précédentes études ayant conduit à l'élaboration de ce modèle (*Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2018*).

Cette étude est en cours de finalisation et le manuscrit sera soumis à publication prochainement.

**Manuscrit 5 : “*Fluctuations of clinical insight in daily life influences craving intensity in addiction.*”**

Au total, un manuscrit a été accepté, un manuscrit a été soumis à publication, deux manuscrits seront soumis prochainement, et une étude est toujours en cours.

## **METHODE GENERALE**

## 5. Populations et procédures générales

Pour les besoins des différents objectifs de cette thèse, nous avons été amenés à recueillir des données dans différentes populations, ainsi qu'à analyser des données collectées dans différentes cohortes. Les études et cohortes sont décrites ci-dessous. Les critères d'inclusion et de non-inclusion de chaque population sont présentés dans le Tableau 2. Les études ont toutes reçu l'autorisation des comités d'éthique (Comités de Protection des Personnes (CPP) et Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)). Tous les sujets ont signé un consentement éclairé de participation à ces études. Les outils utilisés dans ces différentes études seront ensuite décrits dans le paragraphe 6.

Au total, cette thèse a examiné les données de 642 sujets inclus dans la cohorte ADDICTAQUI, 77 sujets dans la cohorte COSINUS, de 39 sujets dans l'étude CUSEMA et aucun sujet provenant de l'étude ICE. La cohorte ADDICTAQUI et les Études CUSEMA et ICE continuent à inclure des sujets.

### 5.1. Cohorte ADDICTAQUI

La cohorte ADDICTAQUI inclut des usagers de substances ou de comportements addictifs en demande de traitement de l'addiction dans des centres spécialisés en addictologie (CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) : au centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux et dans l'association Bizia à Bayonne (*Auriacombe, 2019*).

C'est une cohorte prospective ouverte, initiée en 1994, dont l'objectif principal est d'étudier les trajectoires de personnes présentant une addiction et en demande de soins en CSAPA en Aquitaine. Dans le cadre de leur prise en charge, les patients reçoivent un repérage diagnostique médical complet, notamment psychiatrique. L'objectif du traitement est d'initier et de maintenir l'abstinence ou la réduction de l'usage afin de réduire les dommages. La cible privilégiée du traitement est la perte de contrôle et plus spécifiquement le craving afin de prévenir les rechutes (*Auriacombe et al., 2018a*).

Tous les individus initiant une prise en charge dans un des deux CSAPA se voient proposer de participer à la cohorte ADDICTAQUI s'ils sont éligibles (Tableau 2).

Ils sont évalués au moyen d'instruments standardisés lors d'un entretien semi-structuré conduit par des attachés de recherche clinique formés, incluant l'*Addiction Severity Index*

(ASI), du *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) et de l'échelle de *craving* (rétrospective sur 30 jours). Les entretiens se font à l'inclusion (initiation de la prise en charge), à 3 mois et tous les 6 mois sans arrêt sauf décision du sujet de sortir de l'étude. Des auto-questionnaires, dont la HAIS-m (depuis novembre 2018), sont à compléter dans les 7 jours suivants les entretiens et sont indemnisés à hauteur de 10€ en bons d'achat.

La cohorte ADDICTAQUI a présenté plusieurs intérêts pour cette thèse :

- (1) disposer de données déjà collectées depuis de nombreuses années par des outils validés et standardisés ;
- (2) permettre d'inclure un grand nombre de participants présentant un diagnostic d'addiction ;
- (3) examiner une population souhaitant modifier /contrôler / arrêter l'usage, démarche durant laquelle le craving a le plus de chance de se manifester.
- (4) examiner l'insight de cette large population par l'ajout de la HAIS pendant la thèse

## 5.2. Cohorte COSINUS

La cohorte COSINUS a inclus entre 2016 et 2018 des usagers de Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues (CAARUD) à Bordeaux, Marseille, Paris et Strasbourg (*Auriacombe et al., 2019*). Le promoteur de cette étude était l'INSERM, le laboratoire SANPSY était un des investigateurs principaux. Cette cohorte est terminée.

L'objectif de l'étude COSINUS était d'étudier l'évolution des pratiques à risques suite à la mise en place de salles de consommations à moindres risques.

L'objectif des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues (CAARUD) est d'accueillir les usagers de substances, sans exigence de modification de l'usage, pour les accompagner à consommer de façon plus sûre afin de réduire les dommages sanitaires, sociaux et légaux causés par l'usage de substances. Pour ce travail de thèse nous avons utilisé uniquement les données du site d'inclusion de Bordeaux. Dans ce cadre, les sujets de Bordeaux, ont été recrutés au sein des CAARUD de La CASE et du CEID.

Tous les individus de passage dans ces CAARUD se sont vus proposer de participer à la cohorte COSINUS s'ils étaient éligibles (Tableau 2). Ils étaient évalués au moyen

d'instruments standardisés lors d'un entretien semi-structuré conduit par des attachés de recherche clinique formés, incluant les parties centrées sur les substances de l'*Addiction Severity Index* (ASI), du *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) et de l'échelle de *craving* (rétrospective sur 30 jours).

La cohorte COSINUS a permis pour cette thèse, de disposer de données collectées chez des individus consommateurs réguliers de substances, avec un diagnostic d'addiction, et en dehors du contexte de soin.

### 5.3. Étude CUSEMA

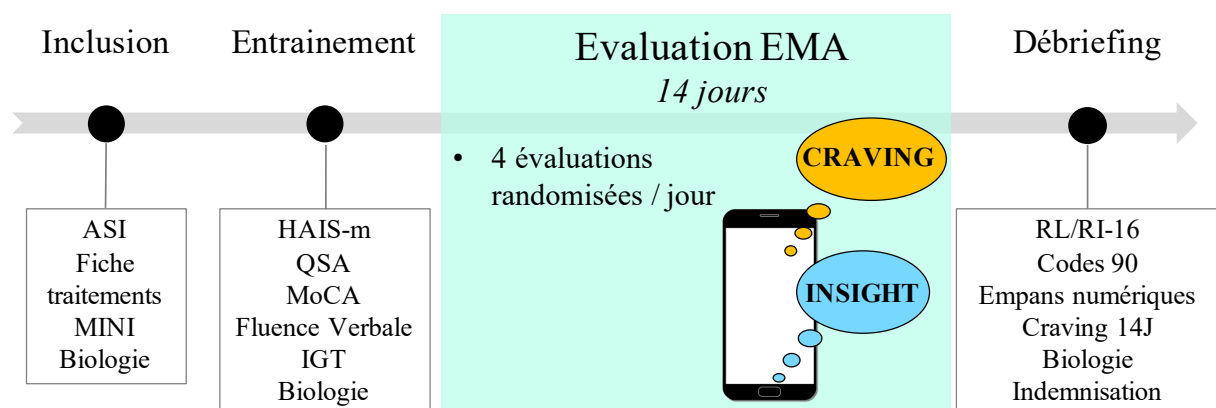
L'équipe Addiction du laboratoire SANPSY est l'investigateur principal de l'étude CUSEMA dont l'Université de Bordeaux est le promoteur. Cette étude est en partie financée par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP ; Allocation n°IRESP-19-ADDICTIONS-16, investigatrice principale Fuschia Serre) dont le recrutement de participants est réalisé dans différents centres : Bordeaux (au cours de la thèse), Limoges, Bayonne et Poitiers (non mis en place durant la thèse).

C'est une étude observationnelle transversale en vie quotidienne d'une durée de 14 jours utilisant la méthode EMA (*Ecological Momentary Assessment*). L'objectif principal de l'étude CUSEMA est de comparer dans le contexte de la vie quotidienne, le lien entre le *craving* et l'usage selon le contexte d'usage : usage actif (CAARUD) ou démarche d'arrêt (CSAPA) chez des sujets ayant une addiction aux substances ou aux comportements.

La procédure de cette étude s'inspire de celle d'une précédente étude EMA réalisée au laboratoire SANPSY (*Serre et al., 2012*) concernant le tabac, l'alcool, le cannabis, les opiacés, mais s'élargie à l'ensembles des addictions (substances/comportements). Dans le contexte de cette thèse, des questions spécifiques sur l'Insight ont été ajoutée.

Les sujets sont recrutés dans des CSAPA et des CAARUD de plusieurs villes de France. Tous les individus éligibles se voient proposer de participer à l'étude CUSEMA (Tableau 2). Comme décrit dans la Figure 9, les sujets sont évalués à l'aide d'un entretien individuel à l'inclusion (ASI, MINI). Puis ils reçoivent un second entretien permettant l'entraînement à l'utilisation de l'application CUSEMA, la passation du Questionnaire des Situations Associées (QSA), qui permet d'identifier les *cues* personnels du sujet. Durant cet entretien, les sujets sont

également évalués par l'HAIS modifiée, d'une partie des tests cognitifs (*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), Fluence verbale, *Iowa Gambling Task* (IGT)) et un bilan biologique. Un *smartphone* bloqué pour l'utilisation exclusive de l'application CUSEMA leur est remis après que l'ensemble des questions et réponses aient été passées en revue avec le sujet pour s'assurer de la bonne compréhension de chacun des items. Les sujets sont ensuite évalués en vie quotidienne avec la méthode EMA durant les 14 jours suivants à raison de 4 évaluations aléatoires par jour. A la fin de l'étude, les sujets étaient reçus pour un entretien de débriefing durant lequel un bilan de leur consommation et du craving, le reste des tests cognitifs (Rappel Libre / Rappel Indicé – 16 items (RL/RI-16) ; Codes 90 ; Empans numériques) et un bilan biologique étaient réalisés (Figure 9). Les sujets ayant réalisé l'intégralité des 14 jours d'évaluations ( $\geq 30\%$  des questionnaires) étaient indemnisés au titre du remboursement des frais exposés, à l'aide de bon d'achats, en fonction de leur taux de complétion des questionnaires EMA proposés (entre 30% et 75% des questionnaires EMA complétés : 50€ ;  $\geq 75\%$  : 100€).



**Figure 9 : Procédure de l'étude CUSEMA**

L'étude CUSEMA a présenté plusieurs intérêts pour cette thèse (1) collecter des données écologiques en temps réel, *via* l'utilisation de la méthode EMA, pour évaluer les fluctuations de différentes variables, dont le craving et l'insight ; (2) étudier des individus à la fois en soin (CSAPA) et d'autres en dehors du contexte de soin (CAARUD).

## 5.4. Étude ICE

L'étude Insight Craving Empathie (ICE) est un essai multicentrique, comparatif, contrôlé et prospectif initié en mars 2020 dont le promoteur est le Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers (Investigateur Principal : Pr. Jaafari). L'équipe Addiction du laboratoire SANPSY de l'université de Bordeaux est l'un des laboratoires investigateurs principaux de l'étude ICE. Les autres centres associés sont l'Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker (URC) de Centre Hospitalier Henri Laborit, le centre Hospitalier Esquirol (UMR / INSERM 1094) à Limoges ; le laboratoire LaBRI de l'Université de Bordeaux, le Centre Hospitalier Charles Perrens (CHCP) et l'unité de soins complexes d'addictologie (USCA) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux ; les services d'hépto-Gastroentérologie et de radiologie du Centre Hospitalo-Universitaire, le laboratoire XLIM (UMR CNRS 7252), le centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA), (CNRS UMR 7295) à Poitiers ; le laboratoire L3i de l'Université de La Rochelle. Cette étude a reçu un financement de la Région Nouvelle-Aquitaine (Allocation N°APE01083 ; Dossier N°2017 – 1R30114), dont une partie a permis de financer une bourse de thèse à 0,5 équivalent temps plein.

L'objectif de cette étude, qui est toujours en cours, est de déterminer l'interaction entre le trouble de l'insight, l'altération de l'empathie et les variations du craving aux niveaux clinique, phénoménologique et neuro-fonctionnel dans la survenue de la rechute à trois mois après le début d'une suspension de l'usage.

Les sujets sont recrutés dans deux centres d'inclusion : le service d'addictologie du centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers et le service d'addictologie du centre hospitalier Charles Perrens de Bordeaux.

Cette étude inclut des sujets ayant une addiction actuelle à l'alcool ou au tabac, et abstinents depuis au moins 14 jours suite à une suspension de l'usage assistée par une équipe médicale en hospitalisation complète ou en ambulatoire. Un groupe contrôle, sans addiction actuelle ou passée, et comparable aux niveaux sociodémographiques est aussi inclus.

Les sujets reçoivent plusieurs entretiens standardisés (0, 3 mois, 1 an) à l'aide notamment de l'ASI, du MINI, de l'échelle du craving (rétrospectif) ; une batterie de tests à l'inclusion et à 3 mois : examens d'Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), tâche comportementale avec un électroencéphalogramme (EEG), bilan biologique (sanguin et urinaire), évaluation en vie quotidienne de 14 jours (EMA).



L'étude ICE présentait plusieurs intérêts pour cette thèse (1) étudier des individus en soin et récemment abstinent (14 jours) ; (2) collecter des données avec la méthode EMA sur deux périodes distinctes pour un même individu (début de l'abstinence et 3 mois après) ; (3) inclure un groupe contrôle de sujets sans addiction actuelle ni passé (substance et comportement) selon la même procédure.

En raison de contraintes sanitaires et administratives, les données de cette étude n'ont pas été suffisantes pour être incluses dans le manuscrit de la thèse mais seront intégrées aux futures publications.

## 5.5. Critères d'inclusions de chaque étude

**Tableau 2 : Critères d'inclusion et de non-inclusion de chaque population**

Population	Sujets	Critères d'Inclusion	Critères de Non-Inclusion
AddictAqui	642	<p>≥18 ans</p> <p>Être en demande de prise en charge (/Identifier comme un problème) pour une substance / un comportement (ASI-D14)</p> <p>Avoir le diagnostic d'addiction (DSM-5)</p>	<p>Difficulté à lire, écrire ou comprendre le Français</p> <p>Handicaps importants / troubles cognitifs sévères empêchant la collecte des données</p>
Cosinus	77	<p>≥18 ans</p> <p>Injection ≥ 1 fois d'une substance (sauf cannabis) sur les 30 derniers jours</p>	<p>Ne pas parler couramment ou comprendre le Français</p>
CUSEMA	39	<p>≥18 ans</p> <p>Initier une prise en charge (CSAPA) ou Usager actuel (CAARUD)</p> <p>Identifier une substance / un comportement comme un problème (ASI-D14) et avoir le diagnostic d'addiction (DSM-5) pour cet usage</p>	<p>Pathologie / handicap incompatible avec la compréhension ou l'utilisation de l'EMA</p> <p>Difficulté à lire le Français</p> <p>Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</p>

ICE	0	<p>≥18 ans et ≤ 60 ans</p> <p>Identifier l'alcool et/ou le tabac comme un problème principal (ASI-D14)</p> <p>Addiction actuelle à l'alcool et/ou au tabac (DSM-5)</p> <p>Abstinence ≥ 14 jours</p> <p>Arrêt des benzodiazépines ≥ 48h (alcool)</p> <p>MoCA ≥ 26/30</p>	<p>Pathologie / handicap sévère</p> <p>Corps étranger métallique, neuro-stimulateur, implants cochléaires, stimulateur cardiaque</p> <p>Être en syndrome de sevrage</p> <p>Diagnostic Korsakoff (alcool)</p> <p>Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</p> <p>Être enceinte (femmes)</p> <p>Être hospitalisé sous contrainte</p> <p>Traitement par stimulation magnétique transcrânienne &lt; 3 mois</p>
-----	---	---	---

## 6. Outils

### 6.1. Hétéro-questionnaires

#### 6.1.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

Le MINI est un hétéro-questionnaire structuré de 10 à 25 minutes permettant d'explorer les diagnostics les 17 principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV, dont les addictions aux substances (Sheehan et al., 1998; Sheehan, 2016). Pour les besoins des études, les critères diagnostiques de la schizophrénie actuelle et passée ont été ajoutés. La validité, sensibilité et fiabilité de cet outil ont été démontrées (Sheehan et al., 1998). Deux périodes d'évaluations sont explorées : actuelle (12 derniers mois) et passée (vie entière). Dans ce projet nous avons utilisé une version du MINI adaptée aux changements introduits dans le DSM-5 pour le trouble de l'usage (TU) (American Psychiatric Association, 2013). Les seuils de sévérité appliqués étaient ceux du DSM-5 : 2-3 TU léger, 4-5 TU modéré, ≥ 6 TU sévère pour les

substances. Pour les jeux d'argent les seuils étaient 4-5 TU léger, 6-7 TU modéré et  $\geq 8$  TU sévère. Pour les jeux vidéo, les critères proposés dans le DSM-5 ont été utilisés. Pour les besoins des études les critères diagnostiques des TU de substances ont été adaptées pour les autres addictions comportementales (ex. sexe) et l'addiction alimentaire ; les seuils utilisés sont ceux des substances : 2-3 TU léger, 4-5 TU modéré,  $\geq 6$  TU sévère.

### *6.1.2. Addiction Severity Index (ASI)*

L'ASI est l'instrument le plus utilisé dans le monde pour l'évaluation d'un sujet usager de substances addictives (*McLellan et al., 1992*). La passation consiste en un entretien semi-structuré de 40 à 90 minutes par un évaluateur spécifiquement formé. Il recueille des renseignements dans sept domaines susceptibles d'être affectés par l'usage : état médical, emploi / ressources financières, substances et comportements, relations familiales et sociales, situation légale, état psychologique. De ces informations sont générés par l'interviewer des scores de sévérité dans chaque domaine (0 à 9), un score supérieur ou égal à 4 indique la nécessité d'une prise en charge spécifique pour ce domaine. La fidélité test-retest à trois jours et la fidélité inter-cotateur sont très bonnes. Les scores de sévérité constituent une mesure valide de l'état du sujet. La version modifiée de l'ASI (m-ASI), prenant en compte le tabac, les jeux d'argent ainsi que les autres comportements addictifs, a été utilisée dans ce projet (*Denis et al., 2016*). Il peut être réalisé à l'inclusion (ASI de base), puis se répéter dans le temps (ASI de suivi). Depuis novembre 2019, deux items ont été ajoutés aux questionnaires ASI de suivi afin d'évaluer les modifications de l'usage depuis le dernier ASI : l'abstinence (totale, supérieure à 2 semaines ou absente) ; l'usage régulier (présent ou absent) à raison de 2 jours d'usage par semaine sur 2 semaines consécutives.

*Pour l'étude 1*, la « perception du besoin de traitement » (PTN) a été modélisée comme la cohérence entre la mesure objective de la " sévérité du diagnostic " (trouble de l'usage sévère selon le seuil du DSM-5, MINI) et l'évaluation subjective par les participants de leur « besoin de traitement [de l'addiction principale] » selon l'ASI (section Drogues, Alcool, questions 30/31 version originale (ASI-D30/31)). Ce type de méthode, qui oppose les mesures objectives (informateur, clinicien) aux mesures subjectives (auto-évaluation, auto-questionnaire), est souvent utilisé pour évaluer l'insight, y compris dans l'addiction (ex. *Verdejo-García and Pérez-García, 2008; Marková, 2011*). Les participants étaient considérés comme ayant un

« Bon PTN » lorsqu'ils (1) présentaient objectivement un trouble sévère (Plus de 6 critères SUD du DSM-5) et (2) qu'ils déclaraient subjectivement avoir un besoin extrême de traitement (ASI-D30/31=4). Les sujets étaient considérés comme ayant un « PTN faible » lorsqu'ils (1) présentaient objectivement un trouble sévère et (2) qu'ils déclaraient subjectivement n'avoir qu'un léger ou aucun besoin de traitement (ASI-D30/31=1 ou 0, respectivement).

**Pour l'étude 3**, la variable « réussite lors de tentatives d'arrêt / de contrôle de l'usage » a été modélisée en utilisant les variables « Usage régulier » et « Abstinence » ajoutée à l'ASI de suivi depuis novembre 2019. Les participants ont été assignés au groupe « Pas de succès » s'ils avaient rapporté, concernant la période entre l'inclusion et l'ASI de suivi à 3 mois, (1) aucune période d'abstinence de 2 semaines ou plus (« Abstinence » = 0), et (2) au moins 2 semaines d'usage régulier (« Usage régulier » = 1), i.e., qu'ils avaient un usage régulier continue ou n'avaient pas essayé ou réussi à arrêter de faire usage au moins 2 semaines depuis l'ASI initiale.

Tous les autres individus ont été assigné au groupe « Succès », i.e., ils avaient soit eu (1) au moins une période d'abstinence (2 semaines ou plus), ou (2) un usage non régulier.

### 6.1.3. Fiche des traitements

Les traitements pharmacologiques utilisés par les sujets sont renseignés sur une fiche complétée de façon systématique au moment de la passation de l'ASI. Elle permet de collecter de façon quantitative (nombre de jour, posologie) les traitements pris par les sujets sur les 30 derniers pour des problèmes d'addiction, d'autres pathologies psychiatriques et/ou des problèmes somatiques.

### 6.1.4. Échelle rétrospective d'évaluation du *craving*

L'échelle numérique d'évaluation du *craving* de l'équipe addiction SANPSY permet de mesurer l'intensité et le nombre de jour (fréquence) du *craving* sur les 30 derniers jours précédant l'entretien, pour toutes substances ou comportements utilisés de façon régulière par le sujet. L'intensité moyenne et maximale sont explorées grâce à l'échelle numérique allant de 0 (pas de *craving*) à 10 (*craving* extrême). Le *craving* est défini par l'évaluateur avant

l'évaluation comme étant « *une envie irréprouvable de faire usage et / ou la survenue de pensées obsédantes centrées sur l'objet d'usage* ».

#### **6.1.5. Questionnaire des situations associées (QSA)**

Cet hétéro-questionnaire a été spécialement conçu pour l'étude EMA et utilisé dans de précédentes études (*Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2018*) afin de déterminer pour chaque sujet ses *cues* individuels (qui lui sont propres) associés à son usage de la substance / du comportement posant le problème principal, et/ou susceptibles de déclencher du *craving* ou l'usage. La première partie de cet entretien permet d'explorer le contexte habituel d'usage du sujet selon cinq modalités : le lieu, l'entourage, le moment, les émotions ainsi que le matériel utilisé. Pour chaque caractéristique, le sujet doit choisir les propositions qui correspondent le mieux à sa consommation habituelle à partir d'une liste standard (correspondant à celle présentée lors de l'évaluation en vie quotidienne). Le sujet peut ensuite proposer autant de contextes qui lui sont propres.

#### **6.1.6. Débriefing**

Cet entretien prend la forme d'un hétéro-questionnaire et a été créé pour les études utilisant l'EMA. Une adaptation de la section Substance/Alcool de l'ASI, permet de recueillir de façon rétrospective les consommations de substances et la pratique de comportements addictifs au cours des 14 jours d'EMA. Une question a été ajoutée pour évaluer la durée de l'abstinence la plus longue. Une autre question évalue l'évolution des posologies des médicaments prescrits pour l'addiction. Le *craving* rétrospectif sur les 14 jours (*Craving-14* jours) est aussi renseigné en termes de nombre de jour de *craving* sur 14, et d'intensité moyenne et maximale sur une échelle numérique (0 aucun *craving* – 10 *craving* extrême) (version adaptée de l'échelle 30 jours).

## 6.2. Auto-questionnaires

### 6.2.1. Hanil Alcohol Insight Scale – version modifiée (HAIS-m)

La HAIS est un auto-questionnaire qui permet d'évaluer quantitativement et qualitativement l'insight clinique que les personnes ont de leur addiction à l'alcool (*Kim et al., 1998*). Le temps de passation est d'environ 10 minutes. La version originale a une bonne ou très bonne qualité psychométrique (validité interne : Cronbach  $\alpha = 0.89$ ; sensibilité : 76.9 to 100% et spécificité : 83.3 to 94.9%) (*Kim et al., 1998*).

La version française a été validé et présente des propriétés psychométriques comparables (Dandaba et al., 2020a). Elle compte 19 items divisés en trois catégories : (1) « Minimisation des problèmes d'alcool » (MPA) ; (2) « Reconnaissance d'une perte de contrôle » (RPC) ; (3) « Conscience d'un problème avec l'alcool et de la nécessité de traitement » (CPNT) (*Dandaba et al., 2020a*). Le score total varie de -18 à 20.

Pour les besoins de la thèse, la version française a été adaptée afin de pouvoir être utilisée quel que soit le type d'addiction (substance ou comportement), ainsi qu'aux personnes en dehors du contexte de soin (CAARUD).

## 6.3. Tests cognitifs

### 6.3.1. Test du rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL-RI/16)

Le test du Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (*Van der Linden et al., 2004*) est la version francophone adaptée du test de Grober et Buschke dont le but est d'évaluer la présence et la nature des difficultés de mémoire épisodique verbale (*Grober et al., 1988*). Sa réalisation s'effectue en plusieurs étapes, une phase d'encodage initial puis une phase de rappel différé. La phase d'encodage se compose de l'apprentissage de 16 items, de trois épisodes de rappels libres et indicés immédiats, suivis d'une étape de reconnaissance des 16 mots appris parmi une liste de 32 items (avec 16 mots distracteurs neutres) (*Van der Linden et al., 2004*). S'en suit une période de 20 minutes durant lesquelles le sujet est occupé par la réalisation d'autres tests cognitifs ne mettant pas en jeu la mémoire verbale de l'individu, servant ainsi de tâches distractives. À la fin de ces 20 minutes, le sujet effectue un rappel libre différé puis indicé si le

sujet ne rappelle pas certains mots des 16 items appris précédemment. Les répétitions et les intrusions sont notées. À chaque rappel, un score est obtenu (nombre de mots correctement rappelés) et est comparé à une note standard selon l'âge de l'individu. L'objectif est d'identifier si les processus d'encodage, de stockage et de récupération. Un score élevé lors du rappel différé indique de meilleures performances mnésiques en mémoire à long terme (encodage et récupération efficaces).

### *6.3.2. Fluence verbale*

Le test de fluence verbale permet d'évaluer la mémoire sémantique du sujet (*Godefroy et al., 2008*). Deux tests sont réalisés successivement. Le sujet dispose de deux minutes pour citer le plus de mots débutant par une lettre (fluence littérale, ici la lettre P) puis appartenant à une catégorie (fluence catégorielle, ici les Animaux). Les scores sont ensuite comparés aux normes existantes selon l'âge, le sexe, le niveau d'étude du sujet.

### *6.3.3. Empans numériques*

Le test des empans numériques en ordre direct et inverse permet d'évaluer la mémoire de travail et la capacité de flexibilité (*Weschler, 2011*). Le test en ordre direct consiste à répéter des séries de chiffres, de difficulté croissante (3 à 9 chiffres), après l'évaluateur et ce dans le même ordre. Le test en ordre inverse consiste aussi à répéter des séries de chiffres, de difficulté croissante (3 à 9 chiffres), mais dans l'ordre inverse par rapport à celui présenté par l'évaluateur (2-8-5 devient 5-8-2). Le score de chaque test correspond au nombre de séries correctement répétées, deux erreurs au même niveau de difficulté sont éliminatoires. La somme des deux sous-scores est ensuite traduite en note standard selon les normes existantes.

### *6.3.4. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

La MoCA permet le repérage de dysfonctions cognitives légères d'un nombre important de fonctions cognitives : fonctions exécutives, capacités visuo-constructives, langage, mémoire, attention, concentration, capacité d'abstraction, calcul, orientation spatio-temporelle (*Nasreddine et al., 2005*). Réalisable en 10 à 15 min, cette évaluation permet, selon le score obtenu et le niveau d'étude, de déterminer la présence d'atteintes cognitives sévères (score

inférieur à 10/30), modérées (score situé entre 10 et 17 /30), légères (score situé entre 17 et 26/30) ou l'absence d'atteinte cognitive (score supérieur ou égal à 27/30). Un point supplémentaire est accordé si le niveau d'étude du sujet est inférieur ou égal au niveau baccalauréat (12 ans d'études).

### **6.3.5. Codes 90**

Les codes de Wechsler (*Wechsler, 2011*) permettent d'évaluer la flexibilité, l'adaptabilité et l'attention lors d'un test de rapidité de traitement de nouvelles informations. L'objectif est d'associer le plus de symboles possibles à des chiffres grâce à un code d'appariement en 90 secondes. Le score (nombre de combinaison correctes) est ensuite comparé à des normes établies selon l'âge du sujet.

### **6.3.6. Iowa Gambling Task (IGT)**

L'IGT est un test permettant d'évaluer la prise de décision, qui appartient à la catégorie des fonctions exécutives (*Bechara et al., 2005*). C'est un jeu d'argent fictif utilisant des cartes dont le but est d'évaluer la capacité à effectuer des choix ayant une meilleure balance bénéfique / risque à long terme. L'objectif pour le joueur est de gagner le maximum d'argent virtuel possible. Il doit pour cela identifier parmi 4 possibilités, les tas de cartes qui lui sont défavorables (pertes à long terme : beaucoup de gains à court terme mais davantage de pertes) et favorables (gains à long terme : peu de gains à court terme mais moins de pertes) afin de mettre en place une stratégie adaptée.

## **6.4. Ecological Momentary Assessment (EMA)**

Les sujets se voient prêtés pour la durée de l'étude un smartphone bloqué par l'application CUSEMA, développée par le laboratoire SANPSY, dont les données sont anonymes et cryptées. Les questionnaires sont présentés 4 fois par jour de façon aléatoire sur une plage horaire fixe de 14h en fonction des habitudes (veille / sommeil) du sujet, et selon une fréquence définie préalablement. Cette stratégie est particulièrement intéressante car elle permet de couvrir les variations des variables d'intérêt sur l'ensemble d'une journée. Les questionnaires électroniques sont disponibles pendant 20 min à partir du premier signal sonore



et espacés d'au moins 1h les uns des autres, soit environ 1 questionnaire toutes les 3h30. Le temps de réponse d'un questionnaire est d'environ 3 à 5 minutes.

L'utilisation d'une application (CUSEMA) qui ne permettait pas d'explicitier ou de reformuler les questions au cours de l'étude en cas de doute sur la compréhension émis par le sujet. Pour prévenir ces difficultés, les sujets étaient familiarisés à l'ensemble des questions en compagnie d'un évaluateur formé lors d'une évaluation test. Par ailleurs, des icônes ont été intégrés aux questionnaires et renvoyaient à des définitions pour les questions contenant des termes techniques (ex. craving, addiction), afin de s'assurer que les sujets puissent répondre correctement aux questions. Ces définitions étaient accessibles à chaque évaluation. Les sujets étaient aussi appelés régulièrement et avaient les coordonnées du laboratoire en cas de doute sur une question. Il est important de noter que le questionnaire d'acceptabilité « *Acceptability E-scale* (AES) » validé en français a été introduit en cours d'étude (Micoulaud-Franchi et al., 2016). Les retours qualitatifs faits par les utilisateurs à l'AES étaient favorables, il en ressortait notamment une simplicité d'utilisation de l'application CUSEMA et au niveau du contenu des questions.

Les questionnaires électroniques en vie quotidienne ont été créés spécifiquement pour l'étude CUSEMA. Les questionnaires sont adaptés à l'addiction principale défini pour chaque individu selon l'item DAQ30/31 de l'ASI (et l'avis médical en CSAPA), et en cas de doute (ex. poly-addiction) le choix est fait sur la sévérité diagnostique au MINI : alcool, tabac, cannabis, sédatifs (ex. benzodiazépine, GHB), opiacés (ex. morphine, héroïne), stimulants (ex. cocaïne, amphétamines, MDMA, cathinones), hallucinogènes (ex. LSD), inhalant (ex. Poppers), jeux d'argent, jeux vidéo, sexe / pornographie, achats, alimentation, etc.

Certaines questions évaluent la situation dans laquelle se trouve le sujet au moment où il répond : insight (détaillé plus bas), lieu, entourage social, activités, émotions, niveau de stress, etc. D'autres questions évaluent la période écoulée depuis le dernier questionnaire complété : l'usage, l'intensité du craving (détaillé plus bas), les cues standards et les cues personnels (collectées par le QSA ; cf. paragraphe 6.1.5), la prise de médicaments prescrits pour l'addiction, les symptômes de sevrage, ou encore la difficulté à résister à l'envie ; les autres usages (substances) sont aussi évalués.

Lors de la première évaluation de la journée, des questions évaluent le sommeil et l'usage nocturne. Le questionnaire du soir recueille la quantité, le nombre de fois et/ou la durée d'usage de l'addiction principale et de chaque autre substance consommée au cours de la journée.

## ***Le craving***

Le craving est évalué sur deux périodes à l'aide de 3 items :

- Depuis la dernière évaluation :
  - « Depuis le dernier questionnaire, avez-vous ressenti une envie de faire usage de [*addiction principale*] ? » (échelle numérique de 1 (aucune envie) à 7 (envie extrême))
  - « Est-ce qu'il était difficile de résister à cette envie ? » (échelle numérique de 1 (pas du tout) à 7 (extrêmement difficile))
- Sur l'instant :
  - « A cet instant, avez-vous une envie difficile à contrôler (ou des pensées persistantes) pour [*addiction principale*] ? » (échelle numérique de 1 (aucun craving) à 7 (craving extrême)). Ajouter plus tardivement en EMA, il n'a pas été considéré dans les analyses de la thèse.

## ***Échelle d'insight clinique momentanée***

L'insight clinique est évalué de façon momentanée à l'aide de 8 items inspirés des catégories de la SUMD ([Paillot et al., 2010](#)) :

- Item 1 : Certitude d'avoir une addiction (1-7)
- Item 2 : Certitude que la prise en charge (actuelle) / qu'une prise en charge (théorique) est / serait nécessaire pour réduire les problèmes de d'usage (1-7)
- Certitude que le traitement (médicament) / qu'un traitement (théorique) peut / pourrait réduire le craving (1-7)
- Certitude que certains problèmes du sujet sont liés à l'usage (1-7)
- Certitude que certains problèmes du sujet sont liés à une addiction (1-7)
- Certitude qu'une partie des usages sont liées à du craving (1-7)
- Certitude que le craving est dû à une addiction (1-7)
- Certitude que le craving est une envie « anormale » / pathologique (1-7)

Les réponses à ces questions se font selon le degré de certitude avec chacune des affirmations, sur une échelle de Likert entre 1 et 7, permettaient de calculer un score d'insight clinique momentané pour chaque item. Pour le calcul d'un score total, la somme à chaque item était divisée par le nombre de questions complétées. En effet, certaines questions pouvaient ne pas avoir de score si elles étaient considérées comme « non applicables » par le sujet (item 3 à

8), par exemple : ne pas avoir de médicament pour l'addiction (ex. addiction comportementale) ou ne jamais avoir eu de craving explicite. Le score d'insight calculé était donc une moyenne des scores obtenus, compris entre 1 et 7. Plus ce score était élevé, meilleur était l'insight clinique.

## **6.5. Dosages biologiques**

Les dosages biologiques permettent une mesure ponctuelle objective de la consommation des sujets et une évaluation de la cohérence des données rapportées par les sujets.

### *6.5.1. Dosage urinaire*

Un échantillon urinaire est recueilli de façon contrôlée afin de détecter la présence dans l'urine de diverses substances : morphine, méthadone, buprénorphine, tramadol, cocaïne, benzodiazépines, cannabis (THC), amphétamines, éthyglucoronide (alcool). La lecture des résultats est quasi instantanée grâce à l'utilisation de pots de recueil avec bandelettes intégrées.

### *6.5.2. Testeur de monoxyde de carbone (CO)*

Le testeur de monoxyde de carbone dans l'air expiré fournit une mesure en partie par million (ppm), il donne un indice sur le degré d'intoxication du fumeur, conséquence de sa consommation de tabac. La pollution peut également être responsable de quelques ppm. Le résultat est instantané.

### *6.5.3. Éthylomètre*

L'éthylomètre permet de mesurer le taux d'alcool dans l'air expiré ( $\text{g.L}^{-1}$ ). Le résultat est instantané.

## 7. Modèles statistiques

L'utilisation de la méthode EMA permet d'examiner des variations intra-individuelles, et de décrire l'évolution d'une variable au cours du temps. Elle 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.

Les analyses des données collectées en vie quotidienne ont été réalisées à l'aide de la méthode de modélisation hiérarchique linéaire et non linéaire (*Hierarchical Linear and non-linear Models* (HLM)) avec le logiciel HLM, version 6.03 (Raudenbush et al., 2004). Ces modèles ont été utilisés pour tenir compte de la structure multiniveau des données qui impliquait une variance intra-individuelle (mesures répétées, niveau 1, par ex. pour l'insight clinique, les cues, le craving et l'usage en vie quotidienne), ainsi qu'une variance interindividuelle (une seule valeur par individu, niveau 2) par ex. pour les caractéristiques cliniques et sociodémographiques.

### 7.1. Étude des fluctuations de l'insight clinique (manuscrit 4)

Pour examiner les niveaux de variations intra-individuelles de l'échelle d'insight momentané, nous avons ajusté un modèle nul (vide) par item / dimension. Pour cela, l'item est entré seul dans le modèle comme variable dépendante. Comme les modèles nuls ne contiennent aucune variable explicative, la variance au sein des unités de niveau 1 (intra-personne) peut être séparée de la variance entre les unités de niveau 2 (inter-personne).

Le modèle nul est défini comme suit :

$$\text{Modèle niveau 1 : Insight Clinique}_{ti} = \pi_{0i} + e_{ti}$$

où  $\pi_{0i}$  est l'intercepte aléatoire du modèle qui représente le score d'insight clinique attendu pour la personne t, et  $e_{ti}$  est le risque d'erreur associé à l'observation i pour la personne t.

$$\text{Modèle niveau 2 : } \pi_{0i} = \beta_{00} + r_{0i}$$

où  $\beta_{00}$  est l'intersection globale et  $r_{0i}$  est un terme d'erreur aléatoire.

$$\text{Modèle mixte : Insight Clinique}_{ti} = \beta_{00} + r_{0i} + e_{ti}$$

Les coefficients de corrélation intra-classes (ICC) ont été calculés pour analyser quelle proportion de la variance totale de chaque item et de chaque dimension est due à la variance intra-personnelle. Il est calculé comme suit :

$$ICC = \frac{\text{Variance de l'intercepte}}{\text{Variance totale}}$$

Plus l'ICC est proche de 1, plus les valeurs prises par la variable pour un même individu sont proches donc plus la variance est expliquée par de la variabilité interindividuelle, à l'inverse, plus il est proche de 0, plus les valeurs prises par la variable pour un même individu sont différentes donc plus il indique de la variabilité intra-individuelle. Le niveau de variabilité intra-individuelle peut être calculé par la formule suivante (ex. (*Landmann et al., 2019*)) :

$$\text{Variabilité intra – individuelle} = 1 - ICC$$

## 7.2. Étude de l'influence des fluctuations de l'insight clinique sur le modèle « cues – craving – usage » (manuscrit 5)

Afin d'examiner l'influence des fluctuations de l'insight clinique sur le modèle cues – craving – usage, des analyses transversales et prospectives ont été conduites.

### *Analyses transversales*

La relation entre l'insight clinique, les cues, le craving et l'usage a d'abord été examinée dans le cadre d'analyses transversales, c'est-à-dire que les variables étaient rapportées à la même évaluation (T0).

#### 1) Examen des associations Cues – Craving - Usage

Cues (T0) – Craving (T0)

Craving (T0) – Usage (T0)

#### 2) Associations avec l'insight clinique

Insight clinique (T0) – Craving (T0)

Insight clinique (T0) – Cues (T0)

Insight clinique (T0) – Usage (T0)

### ***Analyses prospectives***

Ensuite, des analyses prospectives (*time lagged*) ont été menées pour examiner si l'état d'une variable (VI) à un temps donné (T0) prédit une autre variable (VD) à l'évaluation suivante (T1), en moyenne 3H30 heures après. Pour cela, afin de s'assurer que l'effet mis en évidence n'est pas porté par l'effet de la VD à T0 sur elle-même à T1, toutes les analyses ont été contrôlées sur la VD à T1.

#### *1) Vérification du modèle Cues – Craving - Usage*

Cues (T0) → Craving (T1)

Craving (T0) → Usage (T1)

#### *2) Influence de l'insight clinique sur les Cues, le Craving et l'Usage*

Insight clinique (T0) → Cues (T1)

Insight clinique (T0) → Craving (T1)

Insight clinique (T0) → Usage (T1)

#### *3) Influence de l'insight clinique sur les **liens** Cues → Craving et Craving → Usage*

Insight clinique (T0) + Cues (T0) → Craving (T1)

Insight clinique (T0) + Cues (T0) + Insight clinique (T0) \* Cues (T0) → Craving (T1)

Insight clinique (T0) + Craving (T0) → Usage (T1)

Insight clinique (T0) + Craving (T0) + Insight clinique (T0) \* Craving (T0) → Usage (T1)

Où « + » représente l'ajout d'une co-variable de niveau 1 et « \* » représente l'interaction entre deux variables.

#### *4) Influence des Cues, du Craving et de l'Usage sur l'insight clinique*

Cues (T0) → Insight clinique (T1)

Craving (T0) → Insight clinique (T1)

Usage (T0) → Insight clinique (T1)

Cues (T0) + Craving (T0) + Usage (T0) → Insight clinique (T1)

Des modèles linéaires ont été utilisés pour les variables continues (craving, nombre de cues, insight clinique), et des modèles de Bernoulli ont été utilisés pour les modèles dichotomiques (usage).

Des modèles supplémentaires ont été réalisés en contrôlant sur l'âge, du sexe, du niveau d'étude, de la sévérité de l'addiction (nombre de critères DSM-5), du type d'addiction (substance ou comportement), d'une part et de la VD à T0, des niveaux moyens des variables EMA par individu (ex. craving momentanée moyen) et/ou du nombre de cues max par individu (si inclus dans le modèle) d'autre part.

Le modèle général utilisé est illustré comme suit, dans l'exemple seuls l'âge et le sexe (niveau 2) sont ajoutés en covariables pour faciliter la lisibilité :

$$\text{Modèle niveau 1 : } Craving (T1)_{ii} = \pi_{0i} + \pi_{1i} * (Insight (T0)_{ii}) + \pi_{2i} * (Craving (T0)_{ii}) + e_{ii}$$

où  $\pi_{0i}$  représente le score de Craving (T1) attendu pour la personne t quand le score d'Insight (T0) est zéro,  $\pi_{1i} * (Insight (T0)_{ii})$  représente le changement attendu du score de Craving (T1) pour la personne t en fonction du niveau d'insight précédant, et  $e_{ii}$  est le risque d'erreur associé à l'observation i pour la personne t.

$$\text{Modèle niveau 2 : } \pi_{0i} = \beta_{00} + \beta_{01} * (Age_i) + \beta_{02} * (Sexe_i) + r_{0i}$$

$$\pi_{1i} = \beta_{10} + \beta_{11} * (Age_i) + \beta_{12} * (Sexe_i) + r_{1i}$$

$$\pi_{2i} = \beta_{20} + \beta_{21} * (Age_i) + \beta_{22} * (Sexe_i) + r_{2i}$$

où  $\beta_{00}$  est l'intersection globale et  $\beta_{01}, \beta_{02}$ , sont les effets principaux de l'âge, du sexe;  $\beta_{10}$  est l'effet principal sur l'Insight (T0) et  $\beta_{11}, \beta_{12}$  sont les termes d'interaction multi-niveaux pour l'âge, le sexe concernant l'association entre l'Insight (T0) et le Craving (T1).

#### Modèle mixte :

$$\begin{aligned} Craving (T1)_{ii} = & \beta_{00} + \beta_{01} * Age_i + \beta_{02} * Sexe_i \\ & + \beta_{10} * Insight (T0)_{ii} + \beta_{11} * Age_i * Insight (T0)_{ii} + \beta_{12} * Sexe_i * Insight (T0)_{ii} \\ & + \beta_{20} * Craving (T0)_{ii} + \beta_{21} * Age_i * Craving (T0)_{ii} + \beta_{22} * Sexe_i * Craving (T0)_{ii} \\ & + r_{0i} + r_{1i} * Insight (T0)_{ii} + r_{2i} * Craving (T0)_{ii} + e_{ii} \end{aligned}$$

Le risque d'erreur alpha était fixé à 5 % pour tous les tests.

## **RESULTATS**



## **Partie I : Influence de l'insight clinique au niveau interindividuel**

**Manuscript 1 : “Link between perception of treatment need  
and craving reports in addiction”**

Manuscript accepted

## **Link between perception of treatment need and craving reports in addiction.**

**L. Lambert<sup>1,2,3</sup>, F. Serre<sup>1,2,3</sup>, B. Thirioux<sup>4</sup>, N. Jaafari<sup>4,5</sup>, P. Roux<sup>8</sup>, M. Jauffret-Roustide<sup>9,10,11</sup>, L. Lalanne<sup>12</sup>, J-P. Daulouède<sup>2,6</sup>, M. Auriacombe\*<sup>1,2,3,7</sup>**

<sup>1</sup> University of Bordeaux, SANPSY, USR 3413, F-33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> CNRS, SANPSY, USR 3413, F-33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Pôle Interétablissement d'Addictologie, CH Ch. Perrens and CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup>Unité de Recherche Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, F-86000 Poitiers, France

<sup>5</sup>Université de Poitiers, F-86000 Poitiers, France

<sup>6</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), BIZIA, Médecins du Monde, Centre Hospitalier de la côte Basque, F-64000 Bayonne, France.

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa., USA

<sup>8</sup>Aix Marseille University, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques and Sociales de la Santé and Traitement de l'Information Médicale, F-13000 Marseille, France

<sup>9</sup>Cermes 3, Inserm U988, CNRS UMR 8236, Université de Paris, EHESS, F-75000 Paris, France

<sup>10</sup> British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU), Vancouver, Canada

<sup>11</sup> Baldy Center for Law and Social Policy, Buffalo University of Social Sciences, New York, USA

<sup>12</sup>INSERM 1114, Department of Psychiatry and Addictology, University Hospital of Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), F-67000 Strasbourg, France.

### **\*Correspondence**

Marc Auriacombe

marc.auriacombe@u-bordeaux.fr

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

Tel: +33 556 561 738

Fax: +33 556 561 727

Number of words: 3544 (main text), 187 (Abstract)

Figures: 2

Tables: 2

**Keywords:** Perception of treatment need, Clinical Insight, Substance Use Disorder, Craving, Addiction

## **Abstract**

*Background:* Perception of Treatment Need (PTN), a component of clinical insight, is associated to negative addiction treatment outcomes when low. Our hypothesis was that lower PTN was associated with less craving when reported retrospectively, the most common measure of craving in clinical settings.

*Objective:* To explore the association between PTN and craving among a dataset of subjects with severe substance use disorders.

*Methods:* Participants were recruited from outpatient addiction clinic admissions or harm reduction program services. Good and Low PTN were based on consistency between severe addiction (at least six DSM-5 criteria) and self-report need for addiction treatment from the Addiction Severity Index. Craving was retrospectively characterized over the past 30 days. Multiple regression analyses were conducted.

*Results:* Participants with Low PTN ( $n=97$ ) retrospectively reported less frequent and intense episodes of craving, compared to participants with Good PTN ( $n=566$ ) after controlling for sociodemographic factors, addiction type and severity ( $p<0.0001$ ).

*Conclusion:* Low perception of treatment need among subjects with severe addictions is associated to less retrospective report of craving which may contribute to reduced efficiency of treatment. Further studies are needed to explore the mechanisms of the association.

## Introduction

Addiction is characterized by an impaired control over use of reinforcing substances or behaviors and repeated relapses after attempts to stop (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). Craving is reported as transient, intrusive and unwanted experiences of urges for use of a substance or an addictive behavior (American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018). Importantly, craving is a major risk factor for relapse (Tavares et al., 2005; Serre et al., 2015), and consequently considered a target for treatment (Tiffany and Wray, 2012; Auriacombe et al., 2016). In clinical practice, therapists usually evaluate craving by asking patients to self-report craving episodes that have occurred in the past days/weeks or since the previous interview. Accordingly, the patients' capacity to identify, remember and self-report craving is paramount for the efficiency of therapies focused on craving management.

Despite the effectiveness and availability of treatments, only a minority of people initiate treatment for addiction (e.g., (Rehm et al., 2015; Grant et al., 2016; Substance Abuse Health Services Administration, 2019)). Indeed, according to a global epidemiological survey of more than 70,000 people across all continents, only 39.1% of people with a current substance addiction (excluding tobacco) admit to needing medical care (Degenhardt et al., 2017). Of these only 7.1% actually received adequate treatment for their addiction (Degenhardt et al., 2017). In addition to social and economic barriers, the belief that treatments are not effective (Mojtabai and Crum, 2013), or cultural norms (Gopalkrishnan and Babacan, 2015), there is another fundamental barrier to treatment which is the lack of perceived need for treatment (Degenhardt et al., 2017). Lack of perceived treatment need has been documented among adults with substance use disorders (SUD) (Moeller et al., 2020b). Perception of Treatment Need (PTN) is one of the three subdimensions of clinical insight according to the David model (David, 1990; David et al., 2012). Clinical insight is the capability to recognize one's mental illness, to recognize its symptoms and consequences, to perceive need for treatment, and to consent to medical care (for review see: (Jaafari and Marková, 2011; Thirioux et al., 2020)). PTN growth has been hypothesized as the last step of clinical insight growth after problem recognition and symptom identification and relabeling to illness (Moeller et al., 2020b).

Lower clinical insight level is often associated with a reduced capacity to recognize, estimate and self-report symptoms or disorder severity (e.g., (Dackis and O'Brien, 2001; Lyu et al., 2017)) and is associated to lower treatment response (Thirioux et al., 2020). It is possible that the capacity to recognize and/or self-report craving episodes may be impaired among people with a low clinical insight and low PTN. In usual clinical practice, if this was the case, such patients would be less likely to benefit from craving management treatments contributing to poorer treatment outcomes.

To date, only few studies have explored the association between some components of clinical insight and craving, and results are inconsistent. In one study subjects with an "impaired awareness of drug-seeking behavior", evaluated with task choice preference, reported more cocaine craving (Moeller et al., 2014). In another study, no association was found between "perceived need to change one's own drug use", also evaluated with task choice preference, and cocaine craving, but the sample was very small ( $n=18$ ) (Moeller et al., 2020a). In contrast, two studies reported lower or equal level of craving for alcohol among individuals with lower clinical insight evaluated on the self-reported Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS) (Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b). To our knowledge, no study has yet examined the association between PTN and craving.

As individuals with lower clinical insight level are known to underestimate their symptoms severity (e.g., (Goldstein et al., 2009)), we hypothesized that lower perception of addiction treatment need (PTN) will be associated to less craving when reported retrospectively. To test this, we examined the correlation between perception of treatment need and craving, self-reported retrospectively, among subjects with a severe addiction, and controlling for addiction and subject characteristics.

## **Materials and Methods**

### **Cohort description**

Data were extracted from two cohort studies, the Addiction Aquitaine Cohort (ADDICTAQUI) between June 2012 and June 2019 (Auriacombe, 2019), and the Bordeaux subsample of the COhort to identify Structural and INdividual factors associated with drug USe (COSINUS) between November 2016 and May 2018 (Auriacombe et al., 2019).

ADDICTAQUI cohort participants were recruited from outpatient addiction treatment centers that met the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) criteria for a substance use disorder or behavioral addiction (e.g., pathological gaming) for at least one substance or behavior. Non-inclusion criteria were severe cognitive impairment or illiteracy.

COSINUS cohort participants were recruited from active substance users (illegal substances other than cannabis or diverted psychotropic medications) in harm reduction settings that had injected at least once during the month prior inclusion. Non-inclusion criteria were to be under judicial protection.

Common inclusion criteria to the two samples were: over 18-year-old, French-speaking, regular (2 times per week for the past 6 months) users of psychoactive substances and documented informed consent. All participants received a standard baseline clinical interview with a trained clinical research interviewer using the Addiction Severity Index (ASI), a numerical rating scale to assess craving and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Both cohorts were approved by French biomedical research regulations and ethical committees (CNIL, CPP, CEEI/IRB).

### **Selection of Participants for this study**

Participants were selected for the current analyses if they met a current DSM-5 severe intensity diagnosis of a substance use disorder ( $\geq 6$  criteria) or pathological gambling disorder ( $\geq 8$  criteria) explored by the MINI.

Participants self-reported their main problematic use (main addiction) during the ASI interview (Drug and Alcohol section, Question 14 (D14)). When more than one, or no main addiction was reported, the most severe was selected (highest number of criteria). Groups of main addiction with fewer than 40 subjects were excluded because such sample sizes were too small to control for the effects of multiple analyses.

Thus, in total, 663 subjects were included in the study (Figure 1). This final sample was further divided into two groups according to the subjects' PTN status (see 2.3.4. section).

## **Instruments and measures**

### **Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) adapted for DSM 5 addiction**

We adapted the MINI structured interview (Sheehan et al., 1998) to explore current DSM 5 addiction diagnosis (over the past 12 months) using the 9 criteria of gambling disorder and the 11 criteria of SUD (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). More than one disorder was qualified as “*poly-addiction*.” “*Diagnostic severity*” was defined according to the standard DSM-5 cut-offs (mild: 2-3 criteria, moderate: 4-5 criteria, severe:  $\geq 6$  criteria) and “*Addiction criteria*” was defined according to the number of endorsed DSM-5 criteria.

### **Addiction Severity Index (ASI)**

The ASI is a semi-structured interview for a multidimensional assessment of problem substance users (McLellan et al., 1992). We used a modified and validated French version of the ASI (m-ASI), adapted to include tobacco and behavioral addictions (Denis et al., 2016). The m-ASI explores use lifetime and over the past 30 days.

The ASI-D14 item determines the main problematic use according to the subject’s opinion. After controlling for the DSM-5 diagnostic status, this substance/behavior was considered the “*main addiction*”.

The ASI-D30/31 items assess the subject’s self-report “*Need for [main addiction] treatment*” using a 5-point scale: “not at all (0), slightly (1), moderately (2), considerably (3), extremely (4). For the purpose of this study the variable “*Need for [main addiction] treatment*” was categorized: slight (scores: 0-1), mild (scores: 2-3) and extreme (score: 4), and only slight and extreme values (0-1 and 4) were considered.

“*Current use*” assesses the number of days of use in the past 30 days.

“*Duration of regular use*” assesses the number of years of regular use, which was defined as at least 2 times per week for 6 months or more.

### **Craving evaluation**

Craving was evaluated during a face-to-face interview through a self-report assessment covering the past 30-days. “*Craving frequency*” was defined as the number of days with craving (0-30). “*Mean intensity*” and “*maximal intensity*” ever experienced were collected using a numerical rating scale from 0 (no craving) to 10 (extreme craving). Craving was defined as “an intense desire and/or the occurrence of obsessive thoughts centered on the [*main addiction*]”.

This single-item method is the most used in clinical and research practices and is effective in assessing craving (Sayette et al., 2000; Tiffany and Wray, 2012; Enkema et al., 2020).

### **Perception of Treatment Need (PTN)**

For the purpose of this study, “*Perception of Treatment Need*” was modeled as the consistency between the objective interviewer measurement of “*Diagnostic severity*” (Severe Use Disorder according to DSM-5 cut-off MINI) and the subjective self-report evaluation of the “*need for [main addiction] treatment*” by participants (ASI-D30/31). This type of method, which contrasted objective (informant, clinician), *versus* subjective (self-report, auto-questionnaire) measures, is often used to assess insight, including in addiction (e.g., (Verdejo-García and Pérez-García, 2008; Le Berre et al., 2010; Marková, 2011; Moeller et al., 2014; Moeller et al., 2020a)). As shown in Figure 1, participants were considered having a “Good PTN” when they

objectively presented with a severe disorder and subjectively self-reported an extreme need for treatment (ASI-D30/31=4). Subjects were considered having a “Low PTN” when they objectively presented with severe disorder but subjectively self-reported only slight need for treatment (ASI-D30/31=0 or 1). Analyses were conducted on two groups named “Low PTN” and “Good PTN”, with respectively 97 and 566 subjects.

## Population

The variable “*Population*” was defined according to the cohort from which data were extracted: “*COSINUS*” or “*ADDICTAQUI*”.

## Statistical analysis

Univariate analyses examined the association between craving variables (frequency, mean and maximal intensities) and PTN group, and with potential confounding factors: age, sex, bachelor’s degree, addiction criteria, main addiction, past addiction treatment, current use (days), duration of regular use (years), population. Additional analyses also compared PTN groups on sociodemographic variables and addiction-related factors, and examined the PTN – craving association in each main addiction groups separately (Supplemental materials). Because of the non-normal distribution of variance, non-parametric tests were used for all univariate analyses according to variable types (Wilcoxon test ( $z$ ), Kruskal-Wallis test ( $\chi^2$ ), Spearman’s correlation ( $\rho$ ) or Pearson Khi-square test ( $\chi^2$ ).

Multiple generalized linear models (GLM) of Poisson tested the association between craving frequency and PTN and ordinal logistic regressions tested the association between craving intensities and PTN. All models used a backward stepwise selection and controlled for clinically relevant variables (age, sex, bachelor’s degree, addiction criteria, population, main addiction), and variables moderately associated with craving in univariate analysis ( $p(\text{enter}) = 0.25$ ;  $p(\text{exit}) = 0.1$ ). Inter-correlations between independent variables were tested to avoid multicollinearity (Variance Inflation Factor (VIF)  $< 5$ ) before entrance in the same model. GLM produce coefficients that represent the predicted logarithm of counts of the dependent variable and the exponentiation of these coefficients places them on the same scale as the count variable (i.e., number of days of craving (craving frequency)) (Coxe et al., 2009). The value of the exponentiated intercept (null model) represents a multiplicative change in the dependent variable for every one-unit change in the predictor (Coxe et al., 2009).

Statistical analysis was performed using JMP Pro 15.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina). The level of significance was set at  $p < 0.05$ . Bonferroni tests were applied to prevent the probability of a type I error. We conducted  $n = 54$  univariate analyses, so the level of significance was set at  $p < 0.0009$ . Multiple generalized linear model and ordinal logistic regressions were FDR corrected.

## Results

### Sample description

663 subjects were included in the analyses. The participants were primarily male (69%), with an average age of 38.9 ( $SD = 11.1$ ) y.o., 49% had a bachelor degree, 14.6% ( $n = 97$ ) had a low PTN and 85.4% ( $n = 566$ ) a good PTN. The most frequent main addiction was alcohol (43%), and a minority of subjects (17%) reported no craving episodes over the past 30 days. In ADDICTAQUI population ( $n = 586$ ), 44 subjects (7.5 %) had a Low PTN and 542 (92.5 %)



had a Good PTN. In COSINUS population ( $n = 77$ ), 53 subjects (68.8 %) had a Low PTN and 24 (31.2%) had a Good PTN (Supplementary Table 1).

### Univariate analyses

As described in Table 1 and Figure 2, subjects with a Low PTN reported significantly less craving in terms of frequency (Wilcoxon test;  $z = -7.03$ ;  $r = -0.27$ ;  $p < .0001$ ), mean intensity (Wilcoxon test;  $z = -5.02$ ;  $r = -0.20$ ;  $p < .0001$ ) and maximal intensity (Wilcoxon test;  $z = -6.18$ ;  $r = -0.24$ ;  $p < .0001$ ) compared to those with a Good PTN, all correlations had a small size effect. Craving was also slightly associated to a higher number of endorsed DSM-5 diagnostic criteria (Spearman tests;  $\rho = 0.14$  for Frequency;  $\rho = 0.21$  for Mean Intensity;  $\rho = 0.23$  for Maximal Intensity;  $p \leq 0.002$  for all) and was slightly less frequent and intense in COSINUS population (Wilcoxon tests;  $z = -3.73$ ;  $r = -0.15$  for Frequency;  $z = -3.77$ ;  $r = -0.15$  for Mean Intensity;  $z = -3.47$ ;  $r = -0.14$  for Maximal Intensity;  $p \leq 0.002$  for all).

Compared to those in the Good PTN group (Supplementary Table 1), subjects in the Low PTN group were less likely to be initiating treatment, more from COSINUS than from ADDICTAQUI population (K $\chi^2$  of Pearson;  $\chi^2 = 204.91$ ;  $df. = 1$ ;  $p < .0001$ ) and more likely to have an opioid use disorder than an alcohol or tobacco use disorder (post-hoc comparisons,  $p < 0.05$ ). PTN groups did not significantly differ on socio-demographic variables or on other addiction-related factors (Supplementary Table 1). Significant small to moderate correlations were found between PTN and craving for alcohol (Wilcoxon test;  $z = -4.55$ ;  $r = -0.27$  for Frequency;  $z = -4.73$ ;  $r = -0.28$  for Maximal intensity;  $p < 0.0001$  for all), opiates (Wilcoxon test;  $z = -3.44$ ;  $r = -0.34$  for Frequency;  $p = 0.0006$ ) and a tendency in the same direction for all other substances (Supplementary Table 2).

### Multiple regression models

Multiple regression analyses demonstrated that low PTN was significantly associated with less craving reports ( $p < 0.05$  for the 3 parameters), after adjustment for sociodemographic, population and addiction-related factors (Table 2). For craving frequency, subjects were predicted to have 17.29 days ( $B$  (intercept) = 2.85;  $e^{2.85} = 17.29$ ) of craving when all other terms were zero. Thus, a subject with low PTN is expected to self-report, on average, 0.77 times fewer days of craving, i.e., 13.31 days less ( $17.29 * 0.77$ ) than those with good PTN ( $p < 0.0001$ ). A subject with low PTN is expected to self-report, on average, a mean intensity of craving 0.74 times lower and a maximal intensity 0.63 lower than those with good PTN (respectively:  $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ ).

Lower craving reports (all 3 parameters) were also found associated with fewer days of use over past month ( $p < 0.001$ ) and a lower number of DSM-5 criteria endorsed ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

### Discussion

Our main objective was to examine the association between perception of treatment need and craving, self-reported retrospectively, among subjects with severe addiction. PTN status was modeled as the consistency between objective addiction severity (severe use disorder according to DSM-5 cut-off) and the ASI self-report of the need for addiction treatment (slight or extreme) by participants. Adjusting for sociodemographic, addiction type, severity, and population, our results show, for the first time, that lower PTN was cross-sectionally associated with less frequent and intense episodes of craving self-reported retrospectively over the past month.

Our results are consistent with a previous study which showed that lower clinical insight level was related to lower craving for alcohol self-reported retrospectively on the Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Dandaba et al., 2020a). Interestingly, some studies in addiction suggest that low clinical insight relates to earlier relapse (Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b) or worse outcomes (e.g., drinking behavior) (Willems et al., 1973) after addiction treatment. Based on our results, we make the hypothesis that low clinical insight may negatively impact the ability to self-report craving retrospectively (the most common way craving is assessed in standard clinical practice) that in turn may interfere with participant's ability to seek treatment, and control craving when in treatment, and in turn be associated with a greater risk of relapse.

Although it is beyond the goal of this study to determine the underlying mechanisms of the association between PTN and craving, it is interesting to note that neuroimaging studies report that both are sustained by functional abnormalities in the same brain regions, i.e., anterior insula, anterior cingulate and ventro-medial prefrontal cortices (vmPFC) that are involved in interoception (perception and processing of internal body signals) and in evaluating the personal relevance of stimuli (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014; Moeller et al., 2020a).

Over-representation of subjects with AUD in our sample (43 %) may have influenced the results as the toxicological features of alcohol are known to impair cognitive functions including memory (Zahr et al., 2017; Nunes et al., 2019). However, subjects with AUD were mostly in the good PTN group compared to those with opioid use disorders (Supplementary Table 1). Moreover, correlation between PTN and craving was observed not only for alcohol ( $p < 0.001$ ) but also for opiates (craving frequency;  $p < 0.001$ ), and a trend in the same direction was also observed for all substances, except for Tobacco craving mean intensity (Supplementary Table 2). It is also worth noting that the association persisted after adjustment for main addiction, past month consumption and duration of regular use, suggesting that it could be a common feature across addiction types and not just limited to the neurotoxic effects of alcohol.

Surprisingly, a large majority of our sample (85 %) had a good PTN, whereas previous studies reported that individuals with addictions have mainly low clinical insight: 57 % (Raftery et al., 2020) and low PTN: 72 % (Moeller et al., 2020b). One explanation is that our sample was mostly composed of subjects who self-initiated treatment (88 % from ADDICTAQUI population), that may require a certain level of perception of treatment need. However, in our study, low PTN was also found in smaller proportions than in the literature in those not seeking treatment (from COSINUS cohort). Also, the overall good level of PTN in our sample could also be explained by the level of addiction severity, as only subjects with a "severe" use disorder were included in the analyses.

Contrary to our study, a study conducted among cocaine users showed that subjects with low "awareness of drug seeking behavior", another sub-dimension of clinical insight, reported *more* craving (Moeller et al., 2014). A possible reason to explain this result, in addition to the fact that this previous study was only among cocaine users and examined a different sub-dimension of clinical insight, may be the way craving was assessed. In our study, craving was assessed over a past period (retrospectively) and not currently (when it occurs), as in this other study. Indeed, low clinical insight in addiction has been previously linked to lower cognitive performances, especially executive functions, learning and episodic memories (Rinn et al., 2002; Poncin et al., 2015), and could therefore be correlated with more difficulty to recollect past craving episodes.

The current study has several limitations that need to be acknowledged. First, our measurement of PTN was originally developed for the present study and is not yet validated. However, to assess PTN objectively and indirectly is less likely to be biased by social desirability compared to a direct (e.g., self-report scale) assessment (Kimberlin and Winterstein, 2008; Zemore, 2012). Secondly, our sample was composed only of subjects with a severe addiction, thus results cannot be generalized to all individuals with addictions, especially those who have a less severe addiction. In the current study, we chose to exclude participants with mild to moderate addiction severity in order to contrast the objective severity and subjective report of PTN. Further studies should involve individuals with a wider range of addiction severity by evaluating the PTN differently. Thirdly, we chose to compare only the extreme values for “Need for treatment” for which the differences should, in theory, be the most noticeable. However, we also tested the craving – PTN association with the full range of “Need for treatment” (0-4) evaluations and the results (data not shown) were consistent with those reported. Finally, PTN and craving were only evaluated once, cross-sectionally. Some theories suggest that clinical insight could fluctuate over time (e.g., (Verdejo-García and Pérez-García, 2008; Marková, 2011; Moeller et al., 2020b)). As craving is also a fluctuating phenomenon (Serre et al., 2012), it would be interesting to study how the fluctuations of one interact with the fluctuations of the other in daily life. Further studies should explore the effect of cognitive capacities on deficits in PTN or clinical insight and how they impact symptom perception and their retrospective report, and compare results when craving is assessed prospectively.

## **Conclusion**

This study explored the link between perception of treatment need, one of the three main sub-dimensions of clinical insight, and self-report of craving assessed retrospectively in a large sample of individuals with various addictions. Interestingly, based on a retrospective self-report, individuals with low perception of treatment need self-reported less frequent and intense episodes of craving, even after adjustment for addiction severity, sociodemographic and population characteristics. This was not the case in individuals with a similar severity but a higher perception of treatment need. These results have important clinical implications when addiction treatment is focused on the management of craving. Future studies are needed to further investigate and better understand how PTN and more generally clinical insight impact craving, relapse, and treatment adherence.

## **Conflict of Interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## **Contribution to the field**

Despite the availability of effective treatments, only few people initiate a treatment for an addiction. Lack of perceived treatment need is a fundamental barrier of addiction treatment initiation and a major subdimension of clinical insight (recognizing one’s mental illness). Previous studies highlighted that lower clinical insight is characterized by reduced capacity to recognize, estimate and self-report symptoms or disorder severity. However, to date we are not aware of studies that have specifically addressed the link between perception of treatment need and craving in addiction. Using data from the ADDICTAQUI and COSINUS cohorts, this paper demonstrates for the first time that individuals with lower perception of treatment need self-reported less craving retrospectively (as it is most frequently assessed in usual clinical care settings), even after adjustment for addiction severity and sociodemographic factors, compared

to subjects with higher perception of treatment need. These results have important clinical implications when addiction treatment is focused on the management of craving. These important findings contribute to explain in part why some patients do not appear to have craving when it is examined during clinical interviews and are less responsive to addiction treatment and this highlights the potential importance of clinical insight in addiction.

### **Ethics Statement**

The studies involving human participants were reviewed and approved by French biomedical research regulations and ethical committees (“*Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés*” (CNIL) and “*Comité de Protection des Personnes*” (CPP) affiliated to French Regional Healthcare Agency (ARS), Inserm Ethics Evaluation Committee (CEEI/IRB)). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

### **Author Contribution**

LLam, FS, and MA: conception and design of the study. LLam: organized the database, performed the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript. LLam, FS, and MA: writing—review and editing the manuscript. SF, MA, FS, LLam, and JD: data collection. MA, FS, NJ, BT, PJR, and LLal: funding acquisition. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

### **Funding**

Nouvelle-Aquitaine region [funding n°2017-1R30114-00013238].

### **References**

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5*.
- Auriacombe, M. (2019). *ADDICTAQUI - Aquitaine Addiction Cohort: Trajectories of people with addiction (substances or behaviour) in contact with health-care system. Medical, neurobiological, sociological and psychological characteristics. Prospective multicentric, multidisciplinary study* [Online]. epidemiologie-france.aviesan.fr: Portail Epidemiologie France. Available: [https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab\\_1](https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab_1) [Accessed September 2019)].
- Auriacombe, M., Roux, P., Briand Madrid, L., Kirchherr, S., Kervran, C., Chauvin, C., et al. (2019). Impact of drug consumption rooms on risk practices and access to care in people who inject drugs in France: the COSINUS prospective cohort study protocol. *BMJ Open* 9(2), e023683. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023683
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., and Fatseas, M. (2018). "Diagnosis of addictions," in *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*, eds. H. Pickard & S. Ahmed. (London and New York: Routledge), 132-144.
- Auriacombe, M., Serre, F., and Fatséas, M. (2016). "Le craving : marqueur diagnostic et pronostic des addictions ?," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 78-83.

- Coxe, S., West Sg Fau - Aiken, L.S., and Aiken, L.S. (2009). The analysis of count data: a gentle introduction to poisson regression and its alternatives. 91(2), 121-136. doi: <https://doi.org/10.1080/00223890802634175>
- Dackis, C.A., and O'Brien, C.P. (2001). Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat* 21(3), 111-117. doi: [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(01\)00192-1](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(01)00192-1)
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., and Jaafari, N. (2020a). Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113. doi: <https://doi.org/10.3917/psy.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., et al. (2020b). Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107, 106433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- David, A.S. (1990). On insight and psychosis: discussion paper. *J R Soc Med* 83(5), 325-329.
- David, A.S., Bedford, N., Wiffen, B., and Gilleen, J. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1594), 1379-1390. doi: 10.1098/rstb.2012.0002
- Degenhardt, L., Glantz, M., Evans-Lacko, S., Sadikova, E., Sampson, N., Thornicroft, G., et al. (2017). Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 16(3), 299-307. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20457>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., et al. (2016). Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>
- Enkema, M.C., Hallgren, K.A., and Larimer, M.E. (2020). Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use. *Drug Alcohol Depend* 210, 107957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107957>
- Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Gopalkrishnan, N., and Babacan, H. (2015). Cultural diversity and mental health. (1440-1665 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1177/1039856215609769>.
- Grant, B.F., Saha, T.D., Ruan, W.J., Goldstein, R.B., Chou, S.P., Jung, J., et al. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 73(1), 39-47. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2132>.
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Jaafari, N., and Marková, I.S. (2011). Le concept d'insight en psychiatrie. *Annales Médico-Psychologiques* 169, 2.
- Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., et al. (2007). The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>
- Kimberlin, C.L., and Winterstein, A.G. (2008). Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy* 65(23), 2276-2284. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp070364>

- Le Berre, A.P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A.-L., Allain, P., Eustache, F., et al. (2010). Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res* 34(11), 1888-1898. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01277.x>
- Lyu, K.Y., Lee, K., and Bejerano, I.L. (2017). Factors related to internalization of stigma for alcohol dependence among Korean men. *Social Behavior and Personality: an international journal* 45(1), 127-142. doi: <https://doi.org/10.2224/sbp.5328>
- Marková, I.S. (2011). *L'Insight en Psychiatrie*. Rueil-Malmaison : Doin.
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9(3), 199-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)
- Moeller, S.J., and Goldstein, R.Z. (2014). Impaired self-awareness in human addiction: deficient attribution of personal relevance. *Trends Cogn Sci* 18(12), 635-641. doi: 10.1016/j.tics.2014.09.003
- Moeller, S.J., Konova, A.B., Parvaz, M.A., Tomasi, D., Lane, R.D., Fort, C., et al. (2014). Functional, structural, and emotional correlates of impaired insight in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry* 71(1), 61-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2833
- Moeller, S.J., Kundu, P., Bachi, K., Maloney, T., Malaker, P., Parvaz, M.A., et al. (2020a). Self-awareness of problematic drug use: Preliminary validation of a new fMRI task to assess underlying neurocircuitry. *Drug Alcohol Depend* 209, 107930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107930>
- Moeller, S.J., Platt, J.M., Wu, M., and Goodwin, R.D. (2020b). Perception of treatment need among adults with substance use disorders: Longitudinal data from a representative sample of adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 209, 107895. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107895
- Mojtabai, R., and Crum, R.M. (2013). Perceived unmet need for alcohol and drug use treatments and future use of services: results from a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 127(1-3), 59-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.012>
- Nunes, P.T., Kipp, B.T., Reitz, N.L., and Savage, L.M. (2019). Aging with alcohol-related brain damage: Critical brain circuits associated with cognitive dysfunction. *Int Rev Neurobiol* 148, 101-168. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.09.002>
- Poncin, M., Neumann, A., Luminet, O., Vande Weghe, N., Philippot, P., and de Timary, P. (2015). Disease recognition is related to specific autobiographical memory deficits in alcohol-dependence. *Psychiatry Res* 230(2), 157-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.031>
- Raftery, D., Kelly, P.J., Deane, F.P., Baker, A.L., Ingram, I., Goh, M.C.W., et al. (2020). Insight in substance use disorder: A systematic review of the literature. *Addict Behav* 111, 106549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106549>
- Rehm, J., Allamani, A., Elekes, Z., Jakubczyk, A., Manthey, J., Probst, C., et al. (2015). Alcohol dependence and treatment utilization in Europe - a representative cross-sectional study in primary care. *BMC Fam Pract* 16, 90. doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0308-8>
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., and Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>
- Sayette, M.A., S., S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., and Shadel, W.G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction* 95, S189-S210. doi: <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate

- dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126(1-2), 118-123. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 148, 1-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (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.
- Substance Abuse Health Services Administration (2019). "Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health", (ed.) N.S.H.-. HHS Publication No. PEP19-5068. (Rockville, : MD : Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration).
- Tavares, H., Zilberman, M.L., Hodgins, D.C., and El-Guebaly, N. (2005). Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 29(8), 1427-1431. doi: <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000175071.22872.98>
- Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., and Jaafari, N. (2020). The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>
- Tiffany, S.T., and Wray, J.M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248(1), 1-17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>
- Verdejo-García, A., and Pérez-García, M. (2008). Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. *Psychiatry Research* 158(2), 172-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.001>
- Willems, P.J., Letemendia, J.J., and Arroyave, F. (1973). A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>
- Zahr, N.M., Pfefferbaum, A., and Sullivan, E.V. (2017). Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 122, 189-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.018>.
- Zemore, S.E. (2012). The effect of social desirability on reported motivation, substance use severity, and treatment attendance. *Journal of Substance Abuse Treatment* 42(4), 400-412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2011.09.013>

**Table 1**

Univariate analyses between craving parameters, PTN status and confounding variables (demographic, addiction related data).

	Craving								
	Frequency			Mean intensity			Maximal intensity		
	<i>n</i> / Mean ( <i>SD</i> )	Coef.	<i>p</i>	<i>n</i> / Mean ( <i>SD</i> )	Coef.	<i>p</i>	<i>n</i> / Mean ( <i>SD</i> )	Coef.	<i>p</i>
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>									
Age <sup>a</sup>	<i>n</i> =659	<.01	0.931	<i>n</i> =660	>-.01	0.934	<i>n</i> =662	<.01	0.930
Sex <sup>b</sup>	<i>n</i> =659	1.25	0.210	<i>n</i> =660	2.00	0.046	<i>n</i> =662	0.94	0.347
Male	16.9 (12.7)			5.6 (3.3)			7.2 (3.6)		
Female	18.2 (12.6)			6.1 (3.2)			7.5 (3.5)		
Bachelor's degree <sup>b</sup>	<i>n</i> =655	0.60	0.548	<i>n</i> =656	0.82	0.413	<i>n</i> =658	<.01	0.998
Yes	17.6 (12.4)			5.9 (3.0)			7.4 (3.4)		
No	17.1 (13.0)			5.6 (3.4)			7.1 (3.8)		
<b><i>Addiction related factors</i></b>									
Addiction criteria <sup>a</sup>	<i>n</i> =659	0.14	<b>0.0002*</b>	<i>n</i> =660	0.21	<b>&lt;.0001*</b>	<i>n</i> =662	0.23	<b>&lt;.0001*</b>
Current use (days) <sup>a</sup>	<i>n</i> =640	0.29	<b>&lt;.0001*</b>	<i>n</i> =639	0.13	0.003	<i>n</i> =641	0.10	0.014
Duration of regular use (years) <sup>a</sup>	<i>n</i> =643	0.15	<b>0.0002*</b>	<i>n</i> =644	0.08	0.036	<i>n</i> =646	0.09	0.027
Population <sup>b</sup>	<i>n</i> =659	-3.73	<b>0.0002*</b>	<i>n</i> =660	-3.77	<b>0.0002*</b>	<i>n</i> =662	-3.47	<b>0.0005*</b>
Addictaqui	18.0 (12.5)			5.9 (3.1)			7.5 (3.4)		
Cosinus	12.4 (13.2)			4.2 (3.8)			5.7 (4.3)		
Main addiction <sup>c</sup>	<i>n</i> =659	24.97	<b>&lt;.0001*</b>	<i>n</i> =660	12.55	0.014	<i>n</i> =662	7.74	0.102
Alcohol	15.7 (12.4)			5.7 (3.3)			7.2 (3.7)		
Stimulants	19.1 (11.8)			6.3 (3.0)			8.0 (3.2)		
Cannabis	19.1 (12.1)			5.9 (2.5)			7.7 (2.8)		
Tobacco	21.4 (12.5)			6.4 (3.1)			7.7 (3.2)		
Opiates	14.6 (13.5)			4.8 (3.7)			6.2 (4.3)		
<b><i>Other factors</i></b>									
Current poly-addiction <sup>b</sup>	<i>n</i> =659	0.25	0.803	<i>n</i> =660	-0.71	0.479	<i>n</i> =662	-1.46	0.144
Yes	17.3 (12.7)			5.6 (3.6)			7.3 (3.6)		
No	17.4 (12.8)			5.8 (3.3)			7.1 (3.6)		
Perception of Treatment Need (PTN) <sup>b</sup>	<i>n</i> =659	-7.03	<b>&lt;.0001*</b>	<i>n</i> =660	-5.02	<b>&lt;.0001*</b>	<i>n</i> =662	-6.18	<b>&lt;.0001*</b>
Good	18.7 (12.2)			6.0 (3.0)			7.7 (3.3)		
Low	9.2 (12.3)			3.9 (3.7)			5.0 (4.3)		

Notes: Number of subjects (*n*) is mentioned in case of missing data for some subjects (full data *n*=663). Legends: a. Spearman test ( $\rho$ ); b. Wilcoxon test ( $z$ ); c. Kruskal-Wallis test ( $\chi^2$ ). Addiction related factors are described only for the main addiction. Significant comparisons after Bonferroni corrections were marked (significance level:  $p < 0.0009$ ) using \*.



**Table 2**

Multiple models of predictors of Craving Frequency and Craving Mean and Maximal Intensities.

Craving Frequency							
	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\chi^2$ Likelihood ratio	<i>p</i> -value (FDRcor)	Exp (B)	Exp ( <i>B</i> ) 95% confidence interval	
						Lower	Upper
PTN (low vs good)	-0.262	0.06	19.65	<.0001*	0.770	-0.387	-0.143
Current use (days)	0.022	<.01	55.82	<.0001*	1.022	0.016	0.030
Addiction criteria	0.073	0.02	14.72	<.001*	1.076	0.036	0.111
Main addiction (vs Opiates)			17.45	<b>0.004*</b>			
Alcohol	-0.133	0.05	7.60	<b>0.006*</b>	0.875	-0.228	-0.038
Tobacco	0.003	0.08	<0.01	0.970	1.003	-0.148	0.152
Cannabis	-0.040	0.06	0.42	0.518	0.961	-0.162	0.080
Stimulants	0.277	0.08	10.33	<b>0.001*</b>	1.319	0.110	0.440
Duration of regular use (years)	0.011	<0.01	6.60	<b>0.018*</b>	1.011	0.002	0.019
Age	-0.005	<0.01	1.71	0.287	0.995	-0.012	0.002
Sex (male vs female)	-0.012	0.03	0.16	0.777	0.988	-0.073	0.049
Bachelor's degree (no vs yes)	-0.006	0.03	0.04	0.835	0.994	-0.061	0.049
Population (Cosinus vs Addictaqui)	-0.040	0.06	0.42	0.661	0.961	-0.166	0.080
Craving Mean Intensity							
	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\chi^2$ of Wald	<i>p</i> -value (FDRcor)	Exp (B)	Exp ( <i>B</i> ) 95% confidence interval	
						Lower	Upper
PTN (low vs good)	-0.300	0.13	5.36	<b>0.045*</b>	0.741	-0.565	-0.038
Current use (days)	0.030	0.01	17.86	<.001*	1.030	0.198	0.044
Addiction criteria	0.295	0.05	34.83	<.0001*	1.343	0.198	0.393
Main addiction (vs Opiates)			14.25	<b>0.018*</b>			
Alcohol	-0.147	0.12	1.42	0.233	0.863	-0.393	0.098
Tobacco	0.233	0.21	1.29	0.257	1.262	-0.176	0.643
Cannabis	-0.315	0.16	3.65	0.056	0.730	-0.625	-0.005
Stimulants	0.564	0.22	6.38	<b>0.012*</b>	1.758	0.127	1.001
Duration of regular use (years)	0.020	0.01	3.39	0.097	1.020	-0.001	0.041
Age	-0.014	<0.01	2.09	0.189	0.986	-0.033	0.005
Sex (male vs female)	-0.111	0.08	1.86	0.193	0.895	-0.270	0.048
Bachelor's degree (no vs yes)	-0.026	0.07	0.12	0.725	0.974	-0.170	0.118
Population (Cosinus vs Addictaqui)	-0.399	0.15	6.97	<b>0.025*</b>	0.671	-0.707	-0.092
Craving Maximal Intensity							
	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\chi^2$ of Wald	<i>p</i> -value (FDRcor)	Exp (B)	Exp ( <i>B</i> ) 95% confidence interval	
						Lower	Upper
PTN (low vs good)	-0.470	0.13	12.58	<.001*	0,625	-0.730	-0.214
Current use (days)	0.027	<0.01	14.31	<.001*	1,027	0.013	0.042
Addiction criteria	0.284	0.05	29.54	<.0001*	1,328	0.181	0.387

Main addiction (vs Opiates)			7.18	0.201				
Alcohol	-0.078	0.13	0.36	0.550	0,925	-0.336	0.181	
Tobacco	0.004	0.22	0.00	0.985	1,004	-0.418	0.043	
Cannabis	-0.240	0.17	1.93	0.165	0,787	-0.569	0.090	
Stimulants	0.543	0.24	5.17	<b>0.023*</b>	1,721	0.086	1.012	
Duration of regular use (years)	0.024	0.11	4.51	0.074	1,024	0.002	0.046	
Age	-0.012	0.01	1.43	0.337	0,988	-0.032	0.008	
Sex (male vs female)	-0.081	0.09	0.89	0.445	0,922	-0.249	0.087	
Bachelor's degree (no vs yes)	0.007	0.08	0.01	0.926	1,007	-0.145	0.159	
Population (Cosinus vs Addictaqui)	-0.110	0.16	0.49	0.544	0,896	-0.417	0.200	

Multiple regression models: Generalized linear regression model of Poisson (Frequency) and Ordinal Logistic Regressions (Intensities), fixed factors: age, sex, bachelor's degree, addiction criteria, main addiction, population. Statistics:

Craving frequency:  $n = 620$ ;  $R^2$  ajust. = 0.183;  $\chi^2$  Likelihood ratio = 142.98;  $df = 12$ ; Log-Likelihood (difference) = 71.49; AICc = 1082.94; Overdispersion = 8.26;  $p$  (model) < .0001; Pearson adjustment ( $\chi^2$ ) = 5012.88;  $p$  (Pearson adjust.) = < .0001.

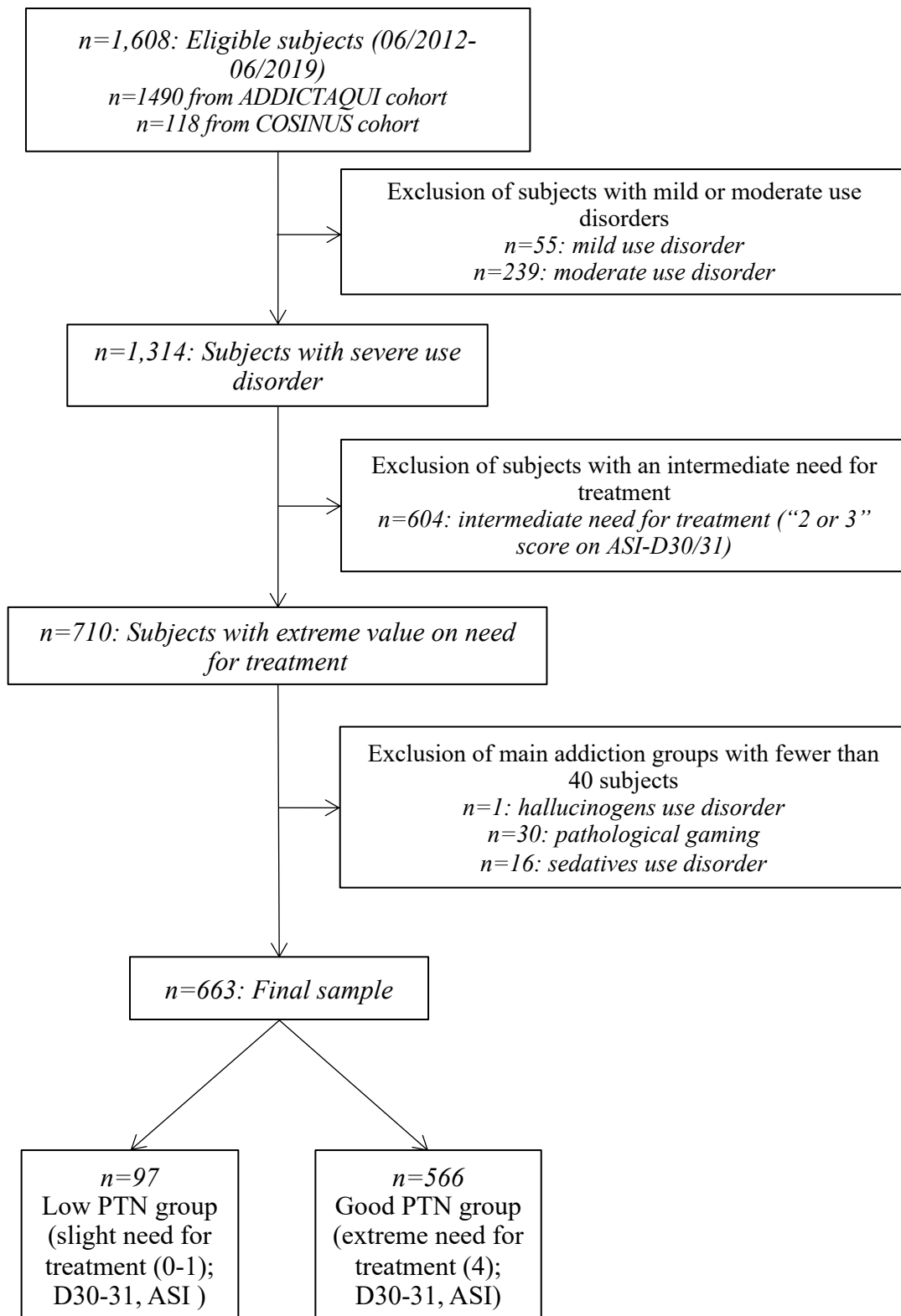
Craving mean intensity:  $n = 620$ ;  $R^2$  (U) = 0.04;  $\chi^2 = 97.58$ ;  $df = 12$ ; Log-Likelihood (difference) = 48.79; AICc = 2635.34; BIC = 2731.1;  $p < .0001$ .

Craving maximal intensity:  $n = 622$ ;  $R^2$  (U) = 0.04;  $\chi^2 = 85.84$ ;  $df = 12$ ; Log-Likelihood (difference) = 42.92; AICc = 2097; BIC = 2192.83;  $p < .0001$ .

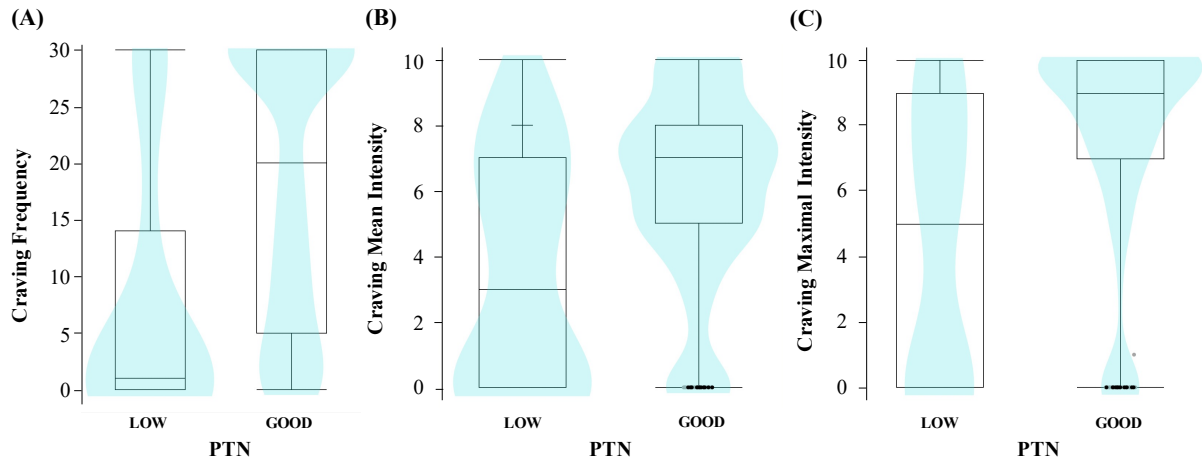
Legend: FDR: False Discovery Rate, SE: Standard Error, B: estimate association parameter. Exp: exponential. Only  $p$ -values for substances are uncorrected. Significant comparisons were marked using \*; significance level:  $p < 0.05$ .

Main addiction: opiate group is used as reference for analyses.

**Figure 1: Flow chart of selection of subjects among ADDICTAQUI and COSINUS cohorts.**



**Figure 2: Diagram distribution of subjects according to PTN groups and craving parameters.** (A) Frequency (n=659); (B) Mean Intensity (n=660); (C) Maximal Intensity (n=662). The density diagram shows how the data are distributed for each craving value: the wider the diagram, the more subjects have that craving value (violin type, equal area size). The whisker boxes show the distributions of the data according to quartiles, range and median; the isolated points are the outliers.



## ***Supplementary Materials***

### **Factors associated with PTN group: univariate analyses**

#### ***Statistical analysis***

Low and good PTN groups were compared on socio-demographic variables (age, sex, bachelor's degree) and addiction related factors (addiction criteria, main addiction, current use, duration of regular use, current use problems, population, current poly-addiction), using Wilcoxon ( $z$ ) and  $K_{hi}^2$  of Pearson tests ( $\chi^2$ ),  $p$ -value set at 0.0009 after Bonferroni correction (Supplementary Table 1).

### **PTN – craving association by main addiction**

#### ***Statistical analysis***

Wilcoxon tests examined the association between craving variables (frequency, mean and maximal intensities) and PTN level (independent variable) for each main addiction,  $p$ -value set at 0.0009 after Bonferroni correction (Supplementary Table 2).

**Supplementary Table 1.** Demographic and substance-related characteristics in the Low PTN and Good PTN groups ( $n=663$ ).

	Mean ( <i>SD</i> ) or percentage ( <i>n</i> )		Coef.	<i>p</i> -value
	Good PTN ( <i>n</i> =566)	Low PTN ( <i>n</i> =97)		
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>				
Age <sup>a</sup>	39.4 (11.1)	35.9 (10.7)	-3.17	0.002
Sex (male) <sup>b</sup>	67.5% (382)	77.3% (75)	3.74	0.053
Bachelor's degree ( $n=659$ , Yes) <sup>b</sup>	50.8% (286)	36.5% (35)	6.75	0.009
<b><i>Addiction related factors</i></b>				
Addiction criteria <sup>a</sup>	8.7 (1.6)	8.3 (1.7)	-2.21	0.027
Current use (days; $n=642$ ) <sup>a</sup>	21.2 (11.2)	19.8 (12.1)	-1.07	0.284
Duration of regular use (years; $n=647$ ) <sup>a</sup>	15.7 (10.9)	13.5 (10.1)	-1.78	0.076
Population <sup>b</sup>			204.91	<.0001*
Addictaqui	95.8% (542)	45.4% (44)		
Cosinus	4.2% (24)	54.6% (53)		
Main addiction <sup>b</sup>			20.99	<.001*
Alcohol	44.7% (253) <sup>#</sup>	30.9% (30)		
Cannabis	16.3% (92)	17.5% (17)		
Opiates	13.4% (76)	30.9% (30) <sup>#</sup>		
Stimulants	9.2% (52)	9.3% (9)		
Tobacco	16.4% (93) <sup>#</sup>	11.3% (11)		
<b><i>Other factors</i></b>				
Current poly-addiction (Yes) <sup>b</sup>	79.3% (449)	89.7% (87)	5.74	0.017

Notes: Number of subjects ( $n$ ) is precise when data are missing when it is not  $n=663$ . Legends: a. mean (*SD*) Wilcoxon test ( $z$ ); b. % ( $n$ )  $\chi^2$  of Pearson; #: main addiction significantly different (post-hoc comparisons,  $p < 0.05$ ). Addiction related factors are described only for the main addiction. Significant comparisons after Bonferroni corrections were marked using standard representation: \*; significance level:  $p < 0.0009$ .

**Supplementary Table 2.** Univariate analyses between PTN and craving by main addiction.

	<b>Craving</b>								
	<b>Frequency</b>			<b>Mean intensity</b>			<b>Maximal intensity</b>		
	<b>Mean (SD)</b>	<b>Coef.</b>	<b><i>p</i>-value</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Coef.</b>	<b><i>p</i>-value</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Coef.</b>	<b><i>p</i>-value</b>
<b><i>Alcohol</i></b>	<i>n</i> =280	-4.55	<.0001*	<i>n</i> =282	-3.25	0.001	<i>n</i> =283	-4.73	<.0001*
Low PTN	6.7 (11.9)			3.3 (3.9)			4.0 (4.2)		
Good PTN	16.8 (12.1)			5.9 (3.2)			7.6 (3.5)		
<b><i>Stimulants</i></b>	<i>n</i> =61	-1.84	0.065	<i>n</i> =61	-2.20	0.027	<i>n</i> =61	-2.86	0.004
Low PTN	12.2 (12.2)			4.2 (3.0)			5.7 (3.7)		
Good PTN	20.3 (11.4)			6.7 (2.9)			8.4 (3.0)		
<b><i>Tobacco</i></b>	<i>n</i> =104	-2.40	0.017	<i>n</i> =103	-0.42	0.674	<i>n</i> =104	-1.91	0.056
Low PTN	12.1 (14.3)			5.5 (4.1)			6.0 (4.1)		
Good PTN	22.5 (11.8)			6.5 (2.9)			7.9 (3.0)		
<b><i>Opiates</i></b>	<i>n</i> =105	-3.44	<.001*	<i>n</i> =105	-2.12	0.034	<i>n</i> =105	-1.74	0.082
Low PTN	7.6 (11.4)			3.4 (4.0)			4.6 (4.9)		
Good PTN	17.4 (13.4)			5.3 (3.5)			6.8 (3.9)		
<b><i>Cannabis</i></b>	<i>n</i> =109	-2.43	0.015	<i>n</i> =109	-2.36	0.019	<i>n</i> =109	-1.92	0.055
Low PTN	12.8 (13.1)			4.5 (2.9)			6.4 (3.5)		
Good PTN	20.2 (11.6)			6.1 (2.3)			8.0 (2.6)		

Notes: All analyses are Wilcoxon test (*z*). Significant comparisons after Bonferroni corrections were marked using standard representation: \*; significance level: *p* < 0.0009.

**Manuscript 2 : “Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction”**

Manuscript in progress (study ongoing)



## **Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction**

Manuscript in progress (study ongoing)

L. Lambert<sup>1,2,3</sup>, M. Auriacombe\*<sup>1,2,3,4</sup>, S. Auriacombe<sup>5</sup>, B. Thirioux<sup>6</sup>, N. Jaafari<sup>6,7</sup>, F. Serre<sup>1,2,3</sup>

### **Abstract**

**Introduction:** Low clinical insight is defined as poor recognition of one's addiction, including underestimation of symptoms severity. Studies suggested low clinical insight could be a risk factor for relapse. Association of insight with craving was found inconsistent in the literature. Low insight could interfere with ability to self-report craving retrospectively and cognitive abilities may be involved. **Objective:** Our objective was to examine among people with an addiction (1) if level of clinical insight is associated differently with craving when it is assessed retrospectively or momentarily (2) if clinical insight moderates the association between retrospective and momentary craving (3) if cognitive performances could influence this effect. **Methods:** Participants were recruited from outpatient addiction clinic and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS-m) and an evaluation of episodic memory with the Free Delay Recall (FRD) and cognition assessed with the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment protocol to capture momentary craving. Data were analyzed using multiple logistic regressions. **Preliminary results:** Qualitatively, higher clinical insight seems to moderate the association between momentary and retrospective craving (n = 32) by increase their association level. Lower episodic memory performances (n = 23), present a trend of moderating effect in the interaction between momentary craving and insight to explain retrospective craving. Mild cognitive impairment assessed with MOCA (n = 24) may be related to higher overall craving level (momentary and retrospective). **Conclusion:** Insight, and its interaction with episodic memory may moderate the association between momentary and retrospective craving. More subjects are needed to confirm these results with sufficient statistical power.

## **1. Introduction**

Addiction is characterized by an impaired control over use of reinforcing substances or behaviors and repeated relapses after attempts to stop (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). Craving is a transient, intrusive and unwanted desire to use a substance or an addictive behavior (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013; Auriacombe et al., 2018). Importantly, craving is a major risk factor for relapse (Tavares et al., 2005; Tiffany and Wray, 2012; Serre et al., 2015), and consequently considered a target for treatment (Tiffany and Wray, 2012; Auriacombe et al., 2016; Enkema et al., 2020). Physician's first objective is to help patients to identify their craving episodes, then to find strategies to avoid it (reduce the frequency) or to cope with it (reduce the intensity) in order to minimize the risks of use and/or relapse (Fatseas and Auriacombe, 2009). Today, in the absence of biomarkers, it is still necessary to rely on self-reports to study craving. Accordingly, the patients' capacity to identify, remember and self-report craving is paramount for the efficiency of therapies focused on craving management.

In clinical practice, therapists usually evaluate craving by asking patients to self-report craving episodes that have occurred in the past days/weeks or since the previous interview. However, retrospective evaluations are highly sensitive to recall bias (Reichert et al., 2021). Influenced by internal state or environmental factors, craving fluctuates over time, on a daily basis, in term of frequency and intensity (e.g., (Drummond et al., 2000; Serre et al., 2015; Sayette and Dimoff, 2016)). Compared to retrospective reports, Ecological Momentary Assessment (EMA) methodology, using mobile technologies (e.g., smartphone) seems adequate to capture rapid fluctuations of craving in real time, limiting recall bias, with multi-day repetition of self-assessment, to record the influence of environmental variables, and to examine the prospective relationship between several variables (e.g., (Serre et al., 2012; Cavicchioli et al., 2020; Reichert et al., 2021)).

Craving self-report could be impacted by the individual's ability to correctly recognize and estimate it, which could depend on metacognitive abilities (Flaudias et al., 2019). Metacognition is the process of thinking about one's own mental states. One of the factors that might interfere with the ability to self-report craving may be individual clinical insight level (Noel et al., 2013; Vohs et al., 2016). Insight is a multidimensional mental state defined as “*the capability of psychiatric patients to recognize and accept that they are suffering from a mental illness*” (Thirioux et al., 2020). Clinical insight, one sub-dimension, is the recognition /

awareness of one's mental illness, its symptoms, consequences and the need for treatment (Thirioux et al., 2020). Clinical insight alteration has been associated with lower metacognition (e.g., judgmental capacity) (e.g., (Vohs et al., 2016; David, 2019)). Individuals with a low clinical insight of their addiction are known to underestimate or even deny their severity, their symptoms and their consequences compared to those with a better clinical insight (e.g., (Yen et al., 2008; Marenmani et al., 2012; Lyu et al., 2017; Schuckit et al., 2020)). Lack of clinical insight was also associated with overestimation of the self-capacities to quit or control use, lower treatment initiation and compliance (e.g., (Yen et al., 2008; Probst et al., 2015; Raftery et al., 2020)). Interestingly, low clinical insight in addiction, as in other mental disorders, has been previously linked to lower cognitive performances, especially executive functions and episodic memories (Rinn et al., 2002; Le Berre et al., 2010; Dean et al., 2015; Poncin et al., 2015), which could increase difficulty to retrospectively report symptoms, especially over long periods of time.

Until now, only few studies have examined the association between craving and clinical insight dimensions, and results are divergent. In one study, subjects with an “impaired awareness of their drug-seeking behavior” (behavioral task), reported more momentary cocaine craving (Moeller et al., 2014). Another study did not find an association between “perceived need to change one's own drug use” (behavioral task), and momentary cocaine craving (Moeller et al., 2020). Same results were obtained in another study, with lower clinical insight evaluated with the Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS) that was not associated with momentary craving level for alcohol (Dandaba et al., 2020b). Another study highlighted that lower clinical insight evaluated with the HAIS was associated with less retrospective craving for alcohol over the past 7 days (Dandaba et al., 2020a). The last study showed that subjects with lower perception of treatment need (PTN), an important sub-dimension of insight, reported lower retrospective craving (frequency and intensity) over the past 30 days (Lambert et al., accepted (n°1)). These results suggest that clinical insight level may be associated differently with craving depending on whether it is assessed momentarily or retrospectively. This discrepancy is an important issue, as craving is an essential variable in the treatment of addiction, in particular to adjust treatment and identify the risk of use and relapse. However, none of these studies controlled cognitive performances of participants, that could be an important confounding factor, known to be impaired when clinical insight is low, and impede retrospective recall of craving (e.g., (Nair et al., 2014)). One hypothesis would be that the retrospective evaluation of craving, compared to

momentary craving, will be decreased when insight is low, and that this may be worsened by lower cognitive performances.

The aim of this study was to examine among people with an addiction (1) if level of clinical insight was associated differently with craving when it is assessed retrospectively or momentarily (2) if clinical insight moderates the association between retrospective and momentary craving (3) if cognitive performances could influence this effect. Our hypotheses were that lower clinical insight level will (1) be associated with less craving when self-reported momentarily; but will be associated with even less craving when self-reported retrospectively; (2) will be associated to an increased difference between retrospective craving momentarily (3) and lower cognitive performances will exacerbate the influence of low insight in retrospective craving.

## **2. Methods**

### **2.1. Participants**

A part of the sample was first included in the Addiction Aquitaine Cohort (ADDICTAQUI) (Auriacombe, 2019). ADDICTAQUI is a longitudinal naturalistic cohort which included participants in outpatient addiction treatment centers (Tx) over the age of 18 that met the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) criteria for at least one substance use disorder or behavioral addiction. Non-inclusion criteria were severe cognitive impairment or illiteracy. To be included in the current analyses, participants had to completed the modified Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS-m) at baseline.

Among them, some participants were eligible for inclusion in CUSEMA study if they were within the first month of outpatient addiction treatment (Tx), other subjects were also recruited in harm reduction settings (HR) if they were current substance users.

Specific eligibility criteria of CUSEMA study were: identify at least one substance or one behavior (e.g., pathological gambling) as the main problematic use (*main addiction*), met DSM-5 criteria for this addiction, be over 18 years old, and be able to write and speak French. Non-inclusion criteria were any condition incompatible with the understanding or use of the EMA (e.g., severe cognitive impairments, tremors), be under guardianship or curatorship, or

illiteracy. Both studies were approved by French biomedical research regulations and ethical committees. Subjects were included after an informed consent procedure.

Participants recruited in outpatient clinic (Tx) were contacted upon enrollment for addiction treatment. They received standard comprehensive care during the study, consisting of pharmacotherapy (when available) combined with individual behavioral treatment focused on craving management, relapse prevention and psychosocial support (Fatseas and Auriacombe, 2009). However, abstinence or use reduction was not required for the study.

Participants recruited in harm program (HR) were not receiving addiction treatment and no change in substance use was requested or encouraged.

## ***2.2. Study design***

All participants received a comprehensive baseline 2-hours clinical interview with a trained clinical research interviewer. It was the same day as admission in treatment for people recruited in outpatient clinic (Tx). This interview qualified inclusion and exclusion criteria and assessed addiction criteria, psychiatric comorbidity, and socio-demographic factors.

Concerning the subsample who was also included in CUSEMA study, during a training session they completed a cognitive evaluation, then, participants were given a smartphone to carry with them for 14 days in order to complete EMA assessment of craving. Each smartphone was programmed to administer four electronic interviews per day, randomly, in 14 hours continuous period chosen according to the subject's sleep schedule. The response time for a questionnaire was approximately 5 minutes. Additional urine analysis was conducted, as previous research found that the validity of self-reported information was increased when biological assessments are included in the research protocol (Denis et al., 2012). At the end of the study, participants completed a debriefing interview in order to completed a retrospective assessment of craving and to return the smartphone. Financial compensation was provided as a function of number of electronic interviews completed (up to 100 euros for those who completed more than 75% of the EMA questionnaires) (Figure 1). The variable "delay" is the time between the last day of EMA protocol and the debriefing.

## ***2.3. Selection of the main addiction***

Participants were assigned to one main addiction group based on the main problematic use reported by the ASI (Drug and Alcohol section, Question 14 (D14)). When more than one (or no) main problematic use was identified, main addiction was selected according to addiction

severity: ASI-Interviewer Severity Ratings (ISR) and number of DSM-5 diagnostic criteria endorsed.

## **2.4. Instruments and measures**

### *2.4.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*

We adapted the MINI structured interview (Sheehan et al., 1998) to explore current DSM 5 addiction diagnosis (over the past 12 months) using the 9 criteria of gambling disorder and the 11 criteria for SUD (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). SUD criteria were also adapted to food addiction and other behavioral addictions (e.g., sex). More than one current addiction diagnosis was qualified as “*poly-addiction*.” “*Diagnostic severity*” was defined according to the standard DSM-5 cut-offs (e.g., for SUD, mild: 2-3 criteria, moderate: 4-5 criteria, severe:  $\geq 6$  criteria) and “*Addiction criteria*” was defined according to the number of endorsed DSM-5 diagnostic criteria.

### *2.4.2. Addiction Severity Index (ASI)*

The ASI is a multidimensional semi-structured interview to assess impairments that commonly occur due to substance-related disorders (McLellan et al., 1992). We used a modified and validated French version of the ASI (m-ASI), adapted to include tobacco and behavioral addictions (Denis et al., 2016). The m-ASI explores use over lifetime and the past 30 days. Severity scores (Interviewer Severity Ratings (ISR)) for each addiction (alcohol, drug, tobacco, eating disorders, gambling, gaming, other behaviors) were estimated by a trained interviewer (range 0-9).

The ASI-D14 item determined the main problematic use according to the subject’s opinion. After controlling for the DSM-5 diagnostic status, this substance/behavior was considered the “main addiction”.

“Current use” assessed the number of days of use in the past 30 days.

“Duration of regular use” assessed the number of years of regular use, which was defined as at least 2 times per week for 6 months or more.

### *2.4.3. Hanil Alcohol Insight Scale modified version (HAIS-m)*

The HAIS was developed to assess quantitatively and qualitatively the insight that patients have into their alcohol use disorder during inpatient detoxification (Kim et al., 1998). The HAIS has good to high psychometric quality (internal validity: Cronbach’s  $\alpha = 0.89$ ; sensitivity: 76.9 to 100% and specificity: 83.3 to 94.9%) (Kim et al., 1998). It is the only scale developed and

validated in addiction population to explore clinical insight (Dandaba et al., 2020a; Raftery et al., 2020). The French version of the HAIS was validated and showed comparable psychometric proprieties as the original scale (Dandaba et al., 2020a). The French HAIS consists of 19 items, its total score ranges from -18 to 20, the higher the score the better is the level of clinical insight (Dandaba et al., 2020a).

In this study, a modified version of the French HAIS was used, to evaluate the patient's insight of his “*main addiction*” regardless of the type of addiction (substance or behavior) and the treatment modality (Tx or HR).

All analyses were performed using total score as a continuous variable. However, to allow graphical representation, total scores were split into 2 groups according to the median value (Median value = 10).

#### 2.4.4. *Momentary Craving (EMA)*

Momentary craving was collected using Ecological Momentary Assessment method (EMA). The feasibility and validity of a comparable ambulatory protocol was previously demonstrated in a similar study among participants beginning outpatient treatment for substance addiction (Serre et al., 2012). EMA assessments were personalized to assess the main addiction of each participant. At each electronic interview, participants were asked to rate the maximum level of craving; i.e., the desire to use the [*main addiction*] that they felt since the previous assessment (approximately 4 hours) on a seven-point numerical scale (1, no desire to 7, extreme desire). EMA data across the 14-day EMA period were averaged per individual to be analyzed at between-person level, i.e., each subject had only one averaged momentary craving value.

#### 2.4.5. *Retrospective Craving*

Craving was evaluated during a face-to-face interview at the end of the CUSEMA study (debriefing) through a self-report assessment covering the 14-days EMA assessment period.

“*Retrospective Craving*” was collected using a numerical rating scale from 0 (no craving) to 10 (extreme craving). Craving was defined as “an intense desire and/or the occurrence of obsessive thoughts centered on the [*main addiction*]”. This single-item method is the most used in clinical and research practices and shows comparable results as multi-items scales (Sayette et al., 2000; Tiffany and Wray, 2012; Enkema et al., 2020).

#### 2.4.6. *Baseline Craving*

Baseline craving was evaluated during a face-to-face interview at the inclusion interview through a self-report assessment covering the past 30 days. “*Craving frequency*” was defined as the number of days with craving (0-30). “*Craving mean intensity*” and “*Craving maximal intensity*” were collected using a numerical rating scale from 0 (no craving) to 10 (extreme craving). Craving was defined as “an intense desire and/or the occurrence of obsessive thoughts centered on the [*main addiction*]”.

#### 2.4.7. Population

The variable “*Population*” was defined according to the recruitment center: “*HR*” or “*Tx*”.

#### 2.4.8. Cognition

##### ***Episodic memory***

The 16-item Free Recall/Indicated Recall test (Van der Linden et al., 2004) is the French version adapted from the Grober and Buschke test, which aims to evaluate the presence and nature of verbal episodic memory difficulties (Grober et al., 1988). The test is performed in several stages: encoding of 16 items, three episodes of free and indexed immediate recall, recognition from a list of 32 items (including 16 neutral distractors) (Van der Linden et al., 2004), 20 minutes of distracting tasks that do not involve episodic memory, and free and then indexed delayed recall. A higher score (number of words) in delayed recall, especially the free delayed recall (FDR), indicates better memory performances (encoding and retrieval). Standard norms for a French-speaking population, which takes age into account, were used. Individuals were classified as below standard threshold (low) or within/above standard threshold (good), which depends on age categories (Van der Linden et al., 2004).

##### ***Montreal Cognitive Assessment (MoCA)***

The MoCA allows the identification of mild cognitive dysfunctions in several domains: executive functions, visual-constructive abilities, language, memory, attention, concentration, abstraction capacity, calculation, spatio-temporal orientation (Nasreddine et al., 2005). This evaluation takes 10 to 15 minutes to complete, a score lower than 26/30 indicates mild cognitive impairments. Individuals were classified as below standard threshold (low < 26) or within/above standard threshold (good ≥ 26), additional point was given when education level was under 12 years.



### ***Other cognitive tests***

Other cognitive tests were performed in order to assess executive functions and memory performances (for more details see: (Fernández-Serrano et al., 2011)) : the verbal fluency test (Godefroy et al., 2008), the Direct and Reverse Numerical Stacks test assesses working, the Digit Symbol coding and the Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1997).

These tests could not be included in the preliminary results because too few subjects had completed them for now ( $n < 20$ ).

### ***2.5. Statistical analysis***

(1) To examine if level of clinical insight was associated differently with craving when it was assessed retrospectively or momentarily, univariate analyses were conducted to assess the level of correlation between *Insight* (mHAIS scores) and *Craving*: momentary craving (averaged from EMA data) and retrospective craving respectively.

Univariate analyses were conducted between retrospective craving (dependent variable (DV)) and potential associated factors: age, sex, study level, delay, polyaddiction, substance or behavioral addiction, past addiction treatment, current use (days), lifetime duration of regular use (years), addiction criteria, psychiatric comorbidities.

(2) To examine if clinical insight moderated the association between retrospective and momentary craving, multiple ordinal logistic regression models tested the association between momentary craving (independent variable) and clinical insight (independent variable) on retrospective craving (dependent variable), including the interaction term “momentary craving x clinical insight”. Mean centering was performed for insight and momentary craving variables (**Model 1**).

Then, a second model controlled on clinically relevant variables (age, gender, education level) or variables moderately associated with dependent variables in univariate analyses ( $p \leq 0.1$ ) (Table 3; **Model 2**).

(3) To examine if cognitive performances could influence these associations, the previous analysis (2) was then controlled on the cognition variables on the sub-sample of participants with Cognition assessment available, for FDR and MOCA separately.

**Model 3a:** VD = retrospective craving, VI = momentary craving (centered), insight (centered), FDR, momentary craving (centered)\* FDR, insight(centered)\*FDR, momentary craving (centered)\* insight(centered), momentary craving (centered)\*insight(centered)\*FDR

**Model 3b:** VD = retrospective craving, VI = momentary craving (centered), insight (centered), MOCA, momentary craving (centered)\* MOCA, insight(centered)\*MOCA, momentary craving (centered)\* insight(centered), momentary craving (centered)\*insight(centered)\*MOCA

For graphical representations, retrospective and momentary cravings were transformed to be on a same scale using the Percent Of Maximum Possible score (POMPs), which is calculated using this formula  $[(\text{observed}-\text{minimum})/(\text{maximum}-\text{minimum})]$ , where maximum/minimum refers to the boundaries of the scale (Cohen et al., 1999).

Because of the non-normal distribution of variance, non-parametric tests were used for all univariate analyses according to variable types (Wilcoxon test ( $z$ ), Kruskal-Wallis test ( $\chi^2$ ), Spearman's correlation ( $\rho$ ) or Pearson Chi-square test ( $\chi^2$ )).

Statistical analyses were performed using JMP Pro 15.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina). The level of significance was set at  $p < 0.05$  (uncorrected due to sample size).

A power calculation conducted on this preliminary data determined that a minimum of 83 subjects would be need to observe a medium effect size. Our sample did not meet this requirement (38.5% of target inclusion number), so the results presented are preliminary.

### ***3. Preliminary results***

Because this is an interim analysis, results will be described qualitatively and mention those that reach statistical significance.

#### ***3.1. Samples description***

32 subjects were included in the analyses.

As described in Table 1, the participants included to date were primarily women (56.3%), with an average age of 43.2 ( $SD = 11.1$ ) years old. Average level of education was 13.2 years ( $SD = 2.4$ ). 84.4% ( $n = 27$ ) of individuals had a substance addiction and 15.6% ( $n = 5$ ) had a behavioral addiction, the most frequent main addiction was alcohol (34.4%). Median number of SUD diagnosis criteria was 7 (3-11), with 68.8% ( $n = 22$ ) of subjects with a severe use

disorder, 25.0% (n = 8) with a moderate use disorder and only 6.3% (n = 2) with a mild use disorder.

On average, retrospective craving was 0.58 ( $SD = 0.25$ ) on a scale from 0 to 1 (after transformation), and momentary craving was 0.45 ( $SD = 0.25$ ) on a scale from 0 to 1 (after transformation). On average, clinical insight level was 9.9 / 20 ( $SD = 4.3$ ).

Twenty-four (75.0%) participants completed the MoCA and 23 (71.9%) the episodic memory test. A minority was below the standard thresholds: 6 (26.1%) for the Free Delay Recall (FDR) of the episodic memory test, 8 (33.3%) from the MoCA. Two (8.3%) were under both thresholds.

Information collected at the debriefing for the main addiction were consistent with the urine tests for all subjects with a substance addiction.

### ***3.2. Association between Insight and Craving: momentary vs retrospective***

As described in Table 2, at this stage of the inclusion process, clinical insight level was not found associated with momentary craving, nor with retrospective craving, or cognition ( $p > 0.05$ ). Qualitatively, the correlation coefficients are positive between clinical insight and retrospective craving, MoCA and episodic memory, in the sense where lower insight might be related to lower retrospective craving or cognitive performances. In contrary, correlation coefficient is negative between clinical insight and momentary craving, in the sense where lower insight might be related to higher momentary craving.

### ***3.3. Moderating effect of Insight on association between Momentary and Retrospective Craving***

As described in Table 4, retrospective craving was significantly associated with momentary craving, but not with clinical insight, and the interaction term between momentary craving and insight was not significant. Qualitatively, the correlation coefficient between interaction term (momentary craving \* insight) and retrospective craving is positive, in the sense where the association between the Retrospective and Momentary cravings seems to present a tendency to be greater as clinical insight increased (Table 4: Model 1, Model 2; Figure 2A).

### ***3.4. Influence of Cognition on associations between craving and insight***

As shown in Table 4, no moderator effect of cognition (MoCA) or episodic memory (FDR) was observed on the association between momentary craving, insight, and their interaction to predict

retrospective craving, even if a tendency emerged concerning a potential moderator effect of episodic memory (FDR) in the interaction term between momentary craving and insight ( $p < 0.1$ ) (Model 3a, 3b).

From a qualitative point of view, the association between retrospective and momentary cravings seems to present a tendency to be greater with higher episodic memory capacity (FDR) (Figure 2C), and individuals with lower cognition at MoCA reported higher retrospective craving compared to those with higher cognition (respectively: 7.4 ( $SD = 1.6$ ) and 4.8 ( $SD = 2.6$ );  $p = 0.02$ ), as demonstrated in Table 2 and Figure 2B.

#### 4. Discussion

Our hypotheses were that lower clinical insight level will 1) be associated with less craving when self-reported momentarily; but will be associated with even less craving when self-reported retrospectively; (2) will be associated to an increased difference between retrospective craving momentary craving (3) and lower cognitive performances will exacerbate the influence of low insight in retrospective craving. In this perspective, the main objective of this study was to examine among people with an addiction (1) if level of clinical insight was associated differently with craving when it is assessed retrospectively or momentarily (2) if clinical insight moderates the association between retrospective and momentary craving (3) if cognitive performances could influence this effect.

The current preliminary results based on an interim analysis (on 38.5% of the sample size targeted), did not show any association between clinical insight level and momentary craving, suggesting at this stage, that individuals with a lower clinical insight reported the same level of craving on the moment than those with a better insight level. Lower clinical insight was also not associated with lower retrospective craving. Clinical insight and cognitive performances may not moderate the association between momentary and retrospective craving. However, a tendency was observed for a moderating effect of episodic memory on the interaction between clinical insight and momentary craving to predict retrospective craving.

**Since the study is still in progress, only results associated with our hypotheses were discuss. Any discussion of the analyses presented below is speculative. Larger sample size is needed to further explore these associations with enough statistical power.**

If our preliminary results concerning momentary craving and insight are confirmed, they will be consistent with previous studies that did not find an association between a sub-

dimension of clinical insight and momentary craving (Dandaba et al., 2020b; Moeller et al., 2020), but not with another study that reported an association between “impaired awareness of drug-seeking behavior” and more momentary craving (Moeller et al., 2014). As presented above, individuals with lower insight have worst addiction outcomes (Willems et al., 1973; Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b; Lambert et al., submitted (n°3)), even if they self-reported lower substance use severity (Kim et al., 2007; Lyu et al., 2017; Schuckit et al., 2020). Thus, one could hypothesize that deficit in insight could lead to deficit in self-report of craving. As individuals with lower insight have worst prognostic, we may expect that they experience more craving but, even when asked on the moment, they could underestimate craving intensity. Another explanation will be that they have same momentary craving intensity but may have a higher rate of habitual / automatic behavior, leading to a worst prognostic (Goldstein et al., 2009; Dandaba et al., 2020b). Further studies are needed to better understand the links between craving, use and relapse in individuals with impaired insight.

We made the hypothesis that low insight could lead to more difficulty to report craving retrospectively, compared to momentary craving. Graphical representation suggests that clinical insight may moderate the association between momentary and retrospective craving, in the way that this correlation between the two cravings could be higher in participant with good clinical insight (Figure 2A). It is possible that a higher clinical insight improves self-reported estimation of craving retrospectively, reducing the difference between retrospective and momentary reported insight.

Additional exploratory analyses have been conducted in the ADDICTAQUI cohort (for description of methodology, see (Lambert et al., accepted (n°1)), among participants who have completed HAIS-m at baseline ( $n = 170$ ), to explore factors associated with insight (Supplemental Table S1). Lower level of insight (HAIS-m total score) at baseline was found associated with less craving intensity in the last 30 days, reported retrospectively (mean and maximal intensity; respectively:  $\rho = 0.20$ ;  $p = 0.009$  and  $\rho = 0.25$ ;  $p = 0.001$ ). Lower insight was also found associated with fewer number of addiction diagnosis criteria ( $\rho = 0.19$ ;  $p = 0.011$ ), type of addiction ( $\chi^2 = 10.52$ ;  $p = 0.033$ ), in individuals who had never been in treatment ( $z = 2.29$ ;  $p = 0.022$ ) or had a lifetime diagnosis of mania or hypomania ( $z = 2.23$ ;  $p = 0.026$ ). Lower craving intensity (mean or maximal intensity) remained associated with lower level of insight (HAIS-m) after adjustment on main addiction and addiction criteria ( $b = 0.10$ ;  $p = 0.03$  and  $b = 0.10$ ;  $p = 0.04$ ). This result would be consistent with previous studies, in larger samples, that reported that lower clinical insight (HAIS) or perception of treatment need (PTN) was

associated with lower retrospective craving (Dandaba et al., 2020a; Lambert et al., accepted (n°1)). Difficulty in ability to accurately self-report level of craving may interfere with participant's ability to seek treatment, control craving determinants, and/ or to a lack of compliance with medical management (Yen et al., 2008; Probst et al., 2015; Rafferty et al., 2020).

Lower clinical insight is known to be associated with poorer cognitive abilities especially executive functions such as decision-making or inhibition and metacognition (e.g., Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014; Vohs et al., 2016)). Although cognitive alteration (episodic memory and executive functions) was anticipated as a potential moderating factor regarding the association between insight and craving (Nair et al., 2014), no effect on this relationship was observed (even in graphs) for global cognition (MoCA) but there was a trend for episodic memory in our preliminary analyses and in graphical representation (Figure 2C): higher clinical insight and higher episodic memory may increase momentary – retrospective craving association. Moreover, previous studies showed that lower clinical insight may contribute to worst outcomes such as less remission, early relapse after addiction treatment or less successful quit attempt during treatment (Willems et al., 1973; Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b; Lambert et al., submitted (n°3)). Early stage of addiction treatment is a crucial period for long-term prognostic (Baillet et al., 2021; Cleveland et al., 2021). As in clinical practice craving is most of the time assessed retrospectively, if these results are confirmed, such patients with low insight and low episodic memory abilities would be less likely to benefit from craving management treatments contributing to poorer treatment outcome.

The current study has several limitations that need to be acknowledged. First, this study is still in progress (38.5% of the requires sample size), and approximately 60 additional participants will be needed to finalize this study. Thus, these preliminary results should be interpreted with caution. Secondly, our measurement of clinical insight was based on a modified version of a validated scale (HAIS, (Dandaba et al., 2020a)). Although the content of the questionnaire has not been changed, only the wording of the sentences has become neutral to be used for different addiction (e.g., tobacco, gambling, etc.) and other contexts (e.g., HR). Indeed, it is possible that this scale (developed for alcohol use disorder) may not be well adapted to other addictions or contexts. Psychometric analyses are needed to test the validity of this scale in our population on a large sample. Thirdly, our sample was mainly composed of subjects

with a severe addiction beginning addiction treatment, thus, results cannot be generalized to all individuals with addictions, especially those who have a less severe addiction or are not seeking treatment. Moreover, clinical insight range was restraint (-1 to 16) with a majority of individuals with a correct level of insight. Yet, average level of clinical insight in our sample was quite comparable to those from previous studies, respectively 10.7 (SD = 5.0) and 11.1 (SD = 4.9) (Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b). Further studies should involve individuals with a wider range of addiction severity and clinical insight from different populations (HR, general population). Finally, clinical insight was only evaluated once, cross-sectionally, whereas some theories suggest that clinical insight may fluctuate over time (e.g., (Verdejo-García and Pérez-García, 2008; Goldstein et al., 2009)). As craving is also a fluctuating phenomenon (Cleveland et al., 2021), it would be interesting to study how the fluctuations of one interact with the fluctuations of the other in daily life.

### **5. Conclusion:**

This ongoing study is exploring the association between clinical insight and craving evaluated in two ways: on the moment using EMA protocol (momentary), and retrospectively. Interestingly, even if the study is ongoing, preliminary results suggested that both lower clinical insight and lower episodic memory performances may contribute to not properly estimate craving when reported retrospectively compare to a momentary assessment. If this is confirmed, this would have a significant impact given that craving is primarily studied retrospectively in clinical practice. Future studies are needed to confirm these preliminary results, and to further investigate and better understand how clinical insight is related to craving, use, relapse, and treatment adherence.

## 6. Bibliography

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5.
- Auriacombe, M. (2019). *ADDICTAQUI - Aquitaine Addiction Cohort: Trajectories of people with addiction (substances or behaviour) in contact with health-care system. Medical, neurobiological, sociological and psychological characteristics. Prospective multicentric, multidisciplinary study* [Online]. epidemiologie-france.aviesan.fr: Portail Epidemiologie France. Available: [https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab\\_1](https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab_1) [Accessed September 2019)].
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., and Fatséas, M. (2016). "Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 307-310.
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., and Fatseas, M. (2018). "Diagnosis of addictions," in *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*, eds. H. Pickard & S. Ahmed. (London and New York: Routledge), 132-144.
- Baillet, E., Serre, F., Lambert, L., and Auriacombe, M. (2021). *RE: Two weeks Ambulatory Assessment of craving as predictor of 5-years addiction treatment outcome*.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275(5304), 1293-1295. doi: 10.1126/science.275.5304.1293.
- Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., and Maffei, C. (2020). Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend* 212, 108002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>
- Cleveland, H.H., Knapp, K.S., Brick, T.R., Russell, M.A., Gajos, J.M., and Bunce, S.C. (2021). Effectiveness and Utility of Mobile Device Assessment of Subjective Craving during Residential Opioid Dependence Treatment. *Subst Use Misuse* 56(9), 1284-1294. doi: 10.1080/10826084.2021.1921808.
- Cohen, P., Cohen, J., Aiken, L.S., and West, S.G. (1999). The Problem of Units and the Circumstance for POMP. *Multivariate Behavioral Research* 34(3), 315-346. doi: 10.1207/S15327906MBR3403\_2.
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., and Jaafari, N. (2020a). Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113. doi: <https://doi.org/10.3917/psyt.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., et al. (2020b). Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107, 106433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- David, A.S. (2019). Insight and psychosis: the next 30 years. *Br J Psychiatry* 217(3), 521-523. doi: 10.1192/bjp.2019.217.
- Dean, A.C., Kohno, M., Morales, A.M., Ghahremani, D.G., and London, E.D. (2015). Denial in methamphetamine users: Associations with cognition and functional connectivity in

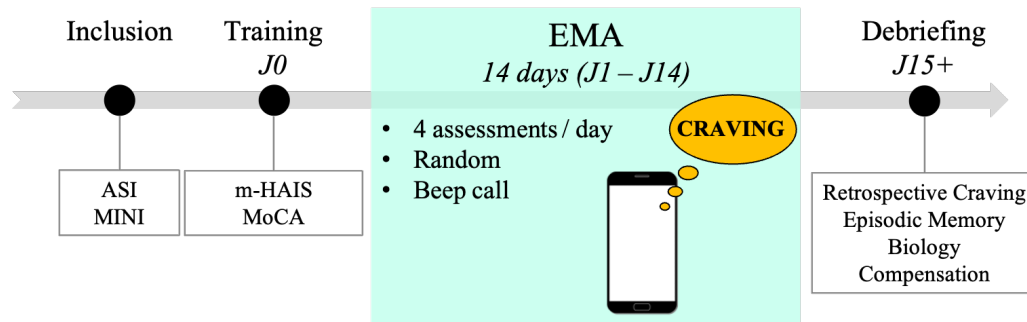


- brain. *Drug Alcohol Depend* 151, 84-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.004>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., et al. (2012). Validity of the self-reported drug use section of the Addiction Severity Index and associated factors used under naturalistic conditions. *Subst Use Misuse* 47(4), 356-363. doi: <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.640732>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., et al. (2016). Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>
- Drummond, D.C., Litten, R.Z., Lowman, C., and Hunt, W.A. (2000). Craving research: future directions. *Addiction* 95 Suppl 2, S247-255. doi: 10.1080/09652140050111816.
- Enkema, M.C., Hallgren, K.A., and Larimer, M.E. (2020). Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use. *Drug Alcohol Depend* 210, 107957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107957>
- Fatseas, M., and Auriacombe, M. (2009). "Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie " in *Abrégé d'addictologie*, ed. M. Lejoyeux. (Paris: Masson), 62-68.
- Fernández-Serrano, M.J., Pérez-García, M., and Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev* 35(3), 377-406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008>
- Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., and Maurage, P. (2019). Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harv Rev Psychiatry* 27(5), 326-331. doi: 10.1097/HRP.0000000000000225.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., and Le Gall, D. (2008). [Frontal lobe, executive functions and cognitive control]. *Rev Neurol (Paris)* 164 Suppl 3, S119-127. doi: 10.1016/S0035-3787(08)73302-2.
- Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., and Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38(6), 900-903. doi: 10.1212/wnl.38.6.900.
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Kim, J.S., Kim, G.J., Lee, J.M., Lee, C.S., and Oh, J.K. (1998). HAIS (Hanil Alcohol Insight Scale): validation of an insight-evaluation instrument for practical use in alcoholism. *J Stud Alcohol* 59(1), 52-55. doi: <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.52>
- Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., et al. (2007). The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>
- Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., and Auriacombe, M. (submitted (n°3)). Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.
- Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., Roux, P., Jauffret-Roustide, M., et al. (accepted (n°1)). Link between perception of treatment need and craving reports in addiction.
- Le Berre, A.P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A.-L., Allain, P., Eustache, F., et al. (2010). Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic

- memory task. *Alcohol Clin Exp Res* 34(11), 1888-1898. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01277.x>
- Lyu, K.Y., Lee, K., and Bejerano, I.L. (2017). Factors related to internalization of stigma for alcohol dependence among Korean men. *Social Behavior and Personality: an international journal* 45(1), 127-142. doi: <https://doi.org/10.2224/sbp.5328>
- Maremmani, A.G., Rovai, L., Rugani, F., Pacini, M., Lamanna, F., Bacciardi, S., et al. (2012). Correlations between awareness of illness (insight) and history of addiction in heroin-addicted patients. *Front Psychiatry* 3, 61. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00061>
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9(3), 199-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)
- Moeller, S.J., Konova, A.B., Parvaz, M.A., Tomasi, D., Lane, R.D., Fort, C., et al. (2014). Functional, structural, and emotional correlates of impaired insight in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry* 71(1), 61-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2833
- Moeller, S.J., Kundu, P., Bachi, K., Maloney, T., Malaker, P., Parvaz, M.A., et al. (2020). Self-awareness of problematic drug use: Preliminary validation of a new fMRI task to assess underlying neurocircuitry. *Drug Alcohol Depend* 209, 107930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107930>
- Nair, A., Palmer, E.C., Aleman, A., and David, A.S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res* 152(1), 191-200. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.033.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Noel, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 23(4), 632-638. doi: 10.1016/j.conb.2013.01.018.
- Poncin, M., Neumann, A., Luminet, O., Vande Weghe, N., Philippot, P., and de Timary, P. (2015). Disease recognition is related to specific autobiographical memory deficits in alcohol-dependence. *Psychiatry Res* 230(2), 157-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.031>
- Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., and Rehm, J. (2015). Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 10(32). doi: <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>
- Raftery, D., Kelly, P.J., Deane, F.P., Baker, A.L., Ingram, I., Goh, M.C.W., et al. (2020). Insight in substance use disorder: A systematic review of the literature. *Addict Behav* 111, 106549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106549>
- Reichert, M., Gan, G., Renz, M., Braun, U., Brussler, S., Timm, I., et al. (2021). Ambulatory assessment for precision psychiatry: Foundations, current developments and future avenues. *Exp Neurol* 345, 113807. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113807.
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., and Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>
- Sayette, M.A., and Dimoff, J.D. (2016). In search of anticipatory cigarette cravings: The impact of perceived smoking opportunity and motivation to seek treatment. *Psychol Addict Behav* 30(3), 277-286. doi: <https://doi.org/10.1037/adb0000177>

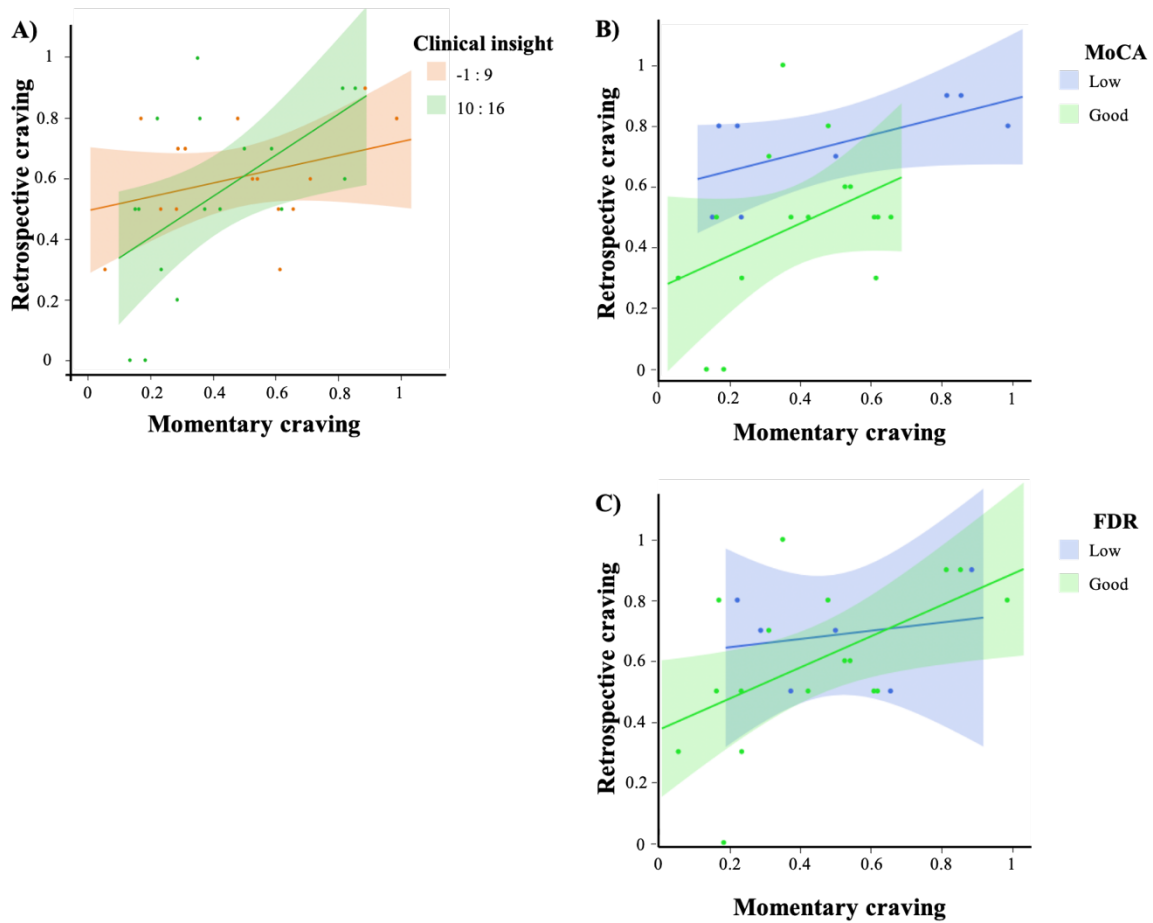
- Sayette, M.A., S., S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., and Shadel, W.G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction* 95, S189-S210. doi: <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>
- Schuckit, M.A., Clarke, D.F., Smith, T.L., and Mendoza, L.A. (2020). Characteristics associated with denial of problem drinking among two generations of individuals with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 217, 108274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108274>
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126(1-2), 118-123. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025)
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 148, 1-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (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.
- Tavares, H., Zilberman, M.L., Hodgins, D.C., and El-Guebaly, N. (2005). Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 29(8), 1427-1431. doi: <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000175071.22872.98>
- Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., and Jaafari, N. (2020). The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>
- Tiffany, S.T., and Wray, J.M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248(1), 1-17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., et al. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Collection neuropsychologie.
- Verdejo-García, A., and Pérez-García, M. (2008). Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. *Psychiatry Research* 158(2), 172-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.001>
- Vohs, J.L., George, S., Leonhardt, B.L., and Lysaker, P.H. (2016). An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Rev Neurother* 16(10), 1193-1204. doi: [10.1080/14737175.2016.1199275](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1199275).
- Willems, P.J., Letemendia, J.J., and Arroyave, F. (1973). A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>
- Yen, C.F., Hsiao, R.C., Ries, R., Liu, S.C., Huang, C.F., Chang, Y.P., et al. (2008). Insight into alcohol-related problems and its associations with severity of alcohol consumption, mental health status, race, and level of acculturation in southern Taiwanese indigenous people with alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34(5), 553-561. doi: <https://doi.org/10.1080/00952990802295220>

**Figure 1: Study protocol**



Legend: ASI: Addiction Severity Index; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; HAIS-m: Hanil Alcohol Insight Scale modified version; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; EMA: Ecological Momentary Assessment.

**Figure 2:** Distribution diagrams of retrospective craving according to momentary craving adjusted on clinical insight level or cognition.



Notes: Both craving variables were transformed to be on same scale (0 – 1). A. Adjusted on clinical insight level split into 2 categories according to its median value ( $M = 10$ ), lower insight in orange and higher insight in green. B. Adjusted on MoCA performances according to the standard threshold (normal  $> \text{ or } = 26 / 30$ ), cognitive impairment in blue and good cognitive performances in green. C. Adjusted on FDR performances according to standard thresholds based on age, low episodic memory performances in blue and good cognitive performances in green.

**Table 1**Demographic, cognitive, addiction related and psychiatric characteristics of the sample ( $n = 32$ ).

	<i>M (SD) / % (n)</i>
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>	
Age <sup>a</sup>	43.2 (11.1)
Sex (female) <sup>b</sup>	56.3 (18)
Education level (years) <sup>a</sup>	13.2 (2.4)
<b><i>Cognition</i></b>	
MoCA (low, $n = 24$ ) <sup>a</sup>	33.3% (8)
Episodic memory (FDR) (low, $n = 23$ ) <sup>a</sup>	26.1% (6)
<b><i>Addiction related factors for main addiction</i></b>	
Addiction criteria <sup>c</sup>	7 (3-11)
Current use <sup>a</sup>	23.6 (10.9)
Duration of regular use (years) ( $n = 31$ ) <sup>a</sup>	19.3 (11.7)
Past addiction treatment (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	64.5% (20)
Momentary craving <sup>a</sup>	3.7 (1.5)
Retrospective craving <sup>a</sup>	5.8 (2.5)
Delay (days) <sup>a</sup>	5.8 (4.7)
Clinical Insight level <sup>a</sup>	9.9 (4.3)
<b><i>Other addiction related factors</i></b>	
Population <sup>b</sup>	
Tx	93.8% (30)
HR	6.3% (2)
Current poly-addiction (yes) <sup>b</sup>	84.4% (27)
Main addiction <sup>b</sup>	
Alcohol	34.4% (11)
Cannabis	3.1% (1)
Stimulants	12.5% (4)
Sedatives	3.1% (1)
Food	12.5% (4)
Other behaviors	3.1% (1)
Tobacco	31.2% (10)
Addiction type (Substance) <sup>b</sup>	84.3% (27)
<b><i>Psychiatric comorbidities</i></b>	
Anxiety disorder lifetime (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	48.4% (15)
Depression lifetime (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	64.5% (20)
Obsessive-compulsive disorder lifetime (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	19.4% (6)
Mania or hypomania lifetime (yes; $n = 30$ ) <sup>b</sup>	16.7% (5)

Psychosis lifetime (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	12.9% (4)
Any psychiatric comorbidity current (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	67.7% (21)

---

Notes: Number of subjects ( $n$ ) is precise when data are missing when it is not  $n = 32$ . Legends: a. mean ( $SD$ ); b. % ( $n$ ); c. median (range); FDR: Free Delayed Recall.

**Table 2**

Correlations between clinical insight, craving levels, and cognition.

	Clinical insight		Momentary craving		Retrospective craving		MoCA		FDR	
	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>
Clinical insight										
Momentary craving <sup>a</sup>	-0.18	0.32								
Retrospective Craving <sup>a</sup>	0.13	0.46	<b>0.44</b>	<b>0.01*</b>						
MoCA ( <i>n</i> = 24) <sup>b</sup>	1.63	0.10	0.40	0.69	<b>2.41</b>	<b>0.02*</b>				
FDR ( <i>n</i> = 23) <sup>b</sup>	0.21	0.83	0.46	0.65	0.57	0.57	<i>NA</i>			

Notes: Number of subjects (*n*) is mentioned in case of missing data (full sample: *n* = 32). Legends: a. Spearman test ( $\rho$ ); b. Wilcoxon test (*z*). NA: not applicable (sample size). Significant comparisons were marked (significance level:  $p < 0.05$ ) using \*.



**Table 3**Characteristics of the sample associated with retrospective craving ( $n = 32$ ).

	<i>Retrospective craving</i>	
	<i>Coef.</i>	<i>p-value</i>
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>		
Age <sup>a</sup>	0.08	0.67
Sex (female) <sup>b</sup>	-1.31	0.19
Education level <sup>a</sup>	-0.31	0.08
<b><i>Addiction related factors for main addiction</i></b>		
Addiction criteria <sup>c</sup>	-0.08	0.67
Current use <sup>a</sup>	0.04	0.84
Duration of regular use (years) ( $n = 31$ ) <sup>a</sup>	-0.11	0.55
Past addiction treatment (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	0.46	0.64
Momentary craving <sup>a</sup>		
Retrospective craving <sup>a</sup>		
Delay (days) <sup>a</sup>	0.18	0.33
Clinical Insight level <sup>a</sup>		
<b><i>Other addiction related factors</i></b>		
Population	NA	
Current poly-addiction (yes) <sup>b</sup>	0.71	0.48
Addiction type (Substance)	-0.40	0.69
<b><i>Psychiatric comorbidities</i></b>		
Anxiety disorder lifetime (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	1.76	0.08
Any psychiatric comorbidity current (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	0.32	0.75

Notes: Number of subjects ( $n$ ) is precise when data are missing when it is not  $n = 32$ . Legends: a.; b. NA: not applicable (sample size).

**Table 4**

Multiple models of predictors of Retrospective craving.

<b>Retrospective craving</b>						
	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\chi^2$	<i>p</i> -value	Exp (B)	Confidence interval (95%) Lower : Upper
<b>Model 1</b>						
Momentary craving	0.715	0.244	9.332	0.002	2.044	0.253 : 1.212
Clinical insight	0.064	0.076	0.700	0.403	1.066	-0.086 : 0.217
Momentary craving * Clinical insight	0.047	0.052	0.874	0.350	1.048	-0.051 : 0.149
<b>Model 2</b>						
Momentary craving	0.609	0.262	5.877	0.015	1.839	0.116 : 1.138
Clinical insight	0.099	0.083	1.366	0.243	1.104	-0.066 : 0.277
Momentary craving * Clinical insight	0.050	0.057	0.707	0.401	1.051	-0.068 : 0.169
Education	-0.186	0.152	1.425	0.233	0.830	-0.506 : 0.118
Sex (male)	-0.302	0.406	0.527	0.468	0.739	-1.151 : 0.509
Age	0.002	0.035	0.001	0.975	1.002	-0.071 : 0.076
Lifetime anxiety disorder (yes)	0.533	0.395	1.887	0.170	1.704	-0.227 : 1.326
<b>Model 3a (episodic memory)</b>						
Momentary craving	0.373	0.403	0.968	0.325	1.452	-0.386 : 1.134
Clinical insight	-0.042	0.117	0.144	0.704	0.959	-0.281 : 0.173
FDR (high)	-0.159	0.469	0.119	0.730	0.853	-1.068 : 0.772
Clinical insight * FDR (high)	0.126	0.119	1.299	0.254	1.134	-0.092 : 0.371
Momentary craving * FDR (high)	0.593	0.411	2.468	0.116	1.809	-0.148 : 1.414
Clinical insight * Momentary craving	-0.080	0.092	0.900	0.343	0.923	-0.267 : 0.085
Clinical insight * Momentary craving * FDR (high)	0.159	0.097	3.210	0.073	1.172	-0.015 : 0.366
<b>Model 3b (cognition)</b>						
Momentary craving	0.796	0.328	6.775	0.009	2.217	0.191 : 1.477
Clinical insight	0.019	0.114	0.027	0.871	1.019	-0.206 : 0.250
MoCA (high)	-1.062	0.519	4.170	0.041	0.346	-2.161 : -0.043
Clinical insight * MoCA (high)	0.009	0.114	0.007	0.935	1.009	-0.222 : 0.234
Momentary craving * MoCA (high)	0.231	0.318	0.533	0.465	1.260	-0.387 : 0.884
Clinical insight * Momentary craving	0.098	0.068	2.308	0.129	1.103	-0.028 : 0.233
Clinical insight * Momentary craving * MoCA (high)	0.024	0.068	0.135	0.714	1.024	-0.103 : 0.156

Notes: Multiple regression model: Ordinal Logistic Regression. Statistics:

**Model 1:**  $n = 32$ ;  $R^2 (U) = 0.078$ ;  $\chi^2 = 9.92$ ;  $df = 3$ ; Log-Likelihood (difference) = 4.96; AICc = 153.3; BIC = 156.2;  $p = 0.019$ .**Model 2:**  $n = 32$ ;  $R^2 (U) = 0.089$ ;  $\chi^2 = 11.38$ ;  $df = 4$ ; Log-Likelihood (difference) = 5.69; AICc = 157.1; BIC = 158.2;  $p = 0.023$ .

**Model 3a:**  $n = 23$ ;  $R^2(U) = 0.145$ ;  $\chi^2 = 12.60$ ;  $df = 7$ ; Log-Likelihood (difference) = 6.30; AICc = 155.1; BIC = 118.5;  $p = 0.083$ .

**Model 3b:**  $n = 24$ ;  $R^2(U) = 0.169$ ;  $\chi^2 = 15.29$ ;  $df = 7$ ; Log-Likelihood (difference) = 7.64; AICc = 149.9; BIC = 119.7;  $p = 0.034$ .

Legend: SE: Standard Error, B: estimate association parameter, Exp: exponential,  $\chi^2$ : Likelihood ratio, FDR: Free Delay Recall, MoCA: Montreal Cognitive Assessment. Significance level:  $p < 0.05$ .

**Supplemental Material**  
**Additional exploratory analyses in the ADDICTAQUI cohort.**

**Table S1: Factors associated with clinical insight level (HAIS-m) ( $n = 170$ ).**

	Description	HAIS		
		M (SD) / % (n)	M (SD)	Coef. $p$ -value
<b><i>Socio-demographic variables</i></b>				
	Age <sup>a</sup>	39.3 (11.8)		0.150 0.050
	Sex (n = 169) <sup>b</sup>			1.028 0.304
	Female	35.5% (60)	9.6 (5.5)	
	Male	64.6% (109)	9.1 (4.9)	
	Education (years) <sup>a</sup>	13.1 (2.7)		< -.003 0.965
<b><i>ASI characteristics (main addiction)</i></b>				
	Main addiction			<b>10.520 0.033</b>
	Alcohol	39.4 (67)	<b>9.2 (5.2)</b>	
	Cannabis	15.9 (27)	<b>6.5 (5.7)<sup>#</sup></b>	
	Stimulants	7.6 (13)	<b>11.9 (2.8)<sup>#</sup></b>	
	Behaviour (included Food)	24.7 (42)	<b>9.9 (5.1)</b>	
	Tobacco	12.4 (21)	<b>9.8 (4.0)</b>	
	Current use (days) <sup>a</sup>	21.1 (11.0)		-0.055 0.473
	Duration of regular use (years, $n = 166$ ) <sup>a</sup>	16.5 (11.3)		< -.001 0.993
	Prise en charge en addictologie passée ( $n = 169$ ) <sup>b</sup>			<b>2.286 0.022</b>
	No	53.3 (90)	8.2 (5.6)	
	Yes	46.7 (79)	10.3 (4.3)	
<b><i>Baseline craving (main addiction)</i></b>				
	Number of days ( $n = 165$ ) <sup>a</sup>	15.5 (12.2)		0.093 0.235
	Mean intensity ( $n = 165$ ) <sup>a</sup>	5.2 (3.1)		<b>0.202 0.009</b>
	Maximal intensity ( $n = 165$ ) <sup>a</sup>	6.8 (3.6)		<b>0.250 0.001</b>
<b><i>Current DSM-5 criteria MINI (main addiction)</i></b>				
	Current poly-addiction <sup>b</sup>			1.180 0.238
	No	28.2 (48)	9.9 (5.1)	
	Yes	71.8 (122)	9.0 (5.1)	
	Nombre de critères DSM-5 (MINI) <sup>c</sup>	7 (2-11)		<b>0.194 0.011</b>
<b><i>Psychiatric comorbidities (MINI)</i></b>				
	Anxiety disorder (lifetime) ( $n = 169$ ) <sup>b</sup>			-0.456 0.648
	No	52.1 (88)	9.6 (4.5)	
	Yes	47.9 (81)	8.8 (5.7)	
	Depressive disorder (lifetime) ( $n = 166$ ) <sup>b</sup>			-1.586 0.113
	No	31.9 (53)	8.4 (5.1)	

	Yes	68.1 (113)	9.5 (5.1)		
OCD (lifetime) ( <i>n</i> = 169) <sup>b</sup>	No	88.8 (150)	9.1 (5.2)	0.831	0.406
	Yes	11.2 (19)	10.2 (4.5)		
Mania or hypomania (lifetime) ( <i>n</i> = 165) <sup>b</sup>	No	83.0 (137)	<b>8.8 (5.1)</b>	<b>2.231</b>	<b>0.026</b>
	Yes	17.0 (28)	<b>10.7 (5.3)</b>		
Psychoses (lifetime) ( <i>n</i> = 168) <sup>b</sup>	No	90.0 (151)	9.1 (5.2)	0.377	0.706
	Yes	10.0 (17)	9.7 (4.9)		
Any psychiatric comorbidities (current) ( <i>n</i> = 169) <sup>b</sup>	No	38.5 (65)	9.8 (4.5)	0.868	0.385
	Yes	61.5 (104)	8.8 (5.4)		

Notes: Number of subjects (*n*) is precise when data are missing (*n* < 170). Legends: a. mean (SD) Spearman test ( $\rho$ ); b. % (*n*) Wilcoxon test (*z*); #: main addiction significantly different (post-hoc comparison, Bonferroni, corrected  $p < 0.05$ ). OCD: Obsessive Compulsive Disorder. Significance level:  $p < 0.05$ .

**Manuscript 3 : “Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.”**

Manuscript submitted

## **Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment**

L. Lambert<sup>1,2,3</sup>, F. Serre<sup>1,2,3</sup>, B. Thirioux<sup>4</sup>, N. Jaafari<sup>4,5</sup>, M. Auriacombe\*<sup>1,2,3,6</sup>

### **Affiliations**

<sup>1</sup> University of Bordeaux, SANPSY, F-33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> CNRS, SANPSY, USR 3413, F-33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Pôle Interétablissement d'Addictologie, CH Ch. Perrens and CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Unité de Recherche Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, F-86000 Poitiers, France

<sup>5</sup> Université de Poitiers, F-86000 Poitiers, France

<sup>6</sup> Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa., USA

### **\*Corresponding author**

Marc Auriacombe

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

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

Tel: +33 556 561 738

Fax: +33 556 561 727

Main text words: 3717/**4000** Abstract words: 217/**250** Figures: 1 Tables: 2

## **Highlights**

- Lower baseline clinical insight level was associated with lower success to quit or reduce use 3 months later
- Lower clinical insight at treatment entry might predict lower response to addiction treatment
- Clinical insight might be a critical factor for addiction treatment efficiency



## ***Abstract***

**Introduction:** Low clinical insight in psychiatry is defined as poor recognition of one's mental illness, including disability to self-evaluate symptom severity. It has been reported as common in addiction and is associated with lower treatment compliance. Longitudinal studies suggest that low clinical insight could be linked to more relapse. However, association with successful quit attempts remains unknown.

**Objective:** Our objective was to examine the prospective link between baseline clinical insight level and self-reports of successful attempts to quit / control use during the first 3 months of outpatient addiction treatment.

**Methods:** Participants were recruited from the ADDICTAQUI cohort at outpatient treatment intake for substance or behavioral addictions. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS) with a follow-up ASI 3 months later. Data were analyzed using multiple logistic regression and non-parametric tests.

**Results:** Lower clinical insight level at baseline was associated with less successful quit / control attempts during the first 3 months of outpatient treatment compared to a higher clinical insight level, controlling for sociodemographic factors, baseline addiction severity, and comorbidities ( $n = 54$ ;  $\exp(B) = 0.75$ ;  $p$  (FDR<sub>cor</sub>) = 0.009).

**Conclusion:** Poor clinical insight may be a barrier to treatment success, and future studies should examine underlying mechanisms.

## **Key words**

Addiction; Clinical Insight; Use control; Quit attempt; Longitudinal; Naturalistic Cohorts

## 1. Introduction

Addiction is a dynamic process characterized by an impaired control over use of reinforcing substances or behaviors, its persistence despite negative consequences and repeated relapses after attempts to reduce or stop (American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018; Hasin et al., 2013; Maisto et al., 2016; Witkiewitz and Marlatt, 2007). Recent reviews and meta-analysis highlight that abstinence is not the only efficient approach in the treatment of addiction and “controlled” / “low risk” use is also a viable option with comparable improvement in social functioning and use reduction (Aubin and Daeppen, 2013; Henssler et al., 2021).

In the perspective that addiction is a chronic disease, its treatment is a process over several years (Auriacombe et al., 2016; Fatseas and Auriacombe, 2009; O'Brien, 2008). One of the most important predictive factors for good outcome is patient retention in treatment (Carruzzo et al., 2009). The onset of treatment is a critical period during which the risk of discontinuation is frequent. Relapse rate is very high over the first three months after quit attempts (e.g., (Nalpas and Boulze-Launay, 2018; Piñeiro et al., 2017; Snelleman et al., 2015)). Some factors at treatment initiation are known to increase relapse risk such as craving, addiction severity or psychiatric comorbidities (e.g., (Cavicchioli et al., 2020; Serre et al., 2015; Sinha et al., 2006; Sliedrecht et al., 2019; Tiet et al., 2007)). In addition, individual lack of perception of one's own addiction, that refers to an individual's insight level, may compromise treatment efficiency and increase relapse risk.

Insight is a multidimensional mental state defined as “*the capability of psychiatric patients to recognize and accept that they are suffering from a mental illness*” (Thirioux et al., 2020). Clinical insight, one sub-dimension of insight, is the capability to recognize one's mental illness, its symptoms and consequences, and to consent to related medical care (Amador et al., 1991; David, 1990; Jaafari and Marková, 2011; Marková and Berrios, 1995; Thirioux et al., 2020).

Individuals with low insight into addiction are known to overestimate their capacity to quit by themselves or control their use (Rinn et al., 2002). Several studies showed that people with lower insight self-reported less use severity and consequences (Kim et al., 2007; Lyu et al., 2017; Maremmani et al., 2012; Schuckit et al., 2020). Interestingly, impaired clinical insight may also contribute to a lack of willingness and/or attempt to quit, and the main barrier to seeking treatment (Probst et al., 2015).

Lack of clinical insight was identified by clinical staff as an important risk factor for re-hospitalization of patients with substance use disorders (Kent and Yellowlees, 1994), probably due to higher rates of relapse. To our knowledge, only three prospective studies have examined the role of clinical insight in relapse, abstinence or recovery, all concerning alcohol addiction. In one study, lower clinical insight (before and after hospitalization) predicted less probability to be “recovered” or “improved” at 2 years (Willems et al., 1973). In another study, patients with lower clinical insight (Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS)) upon discharge remained abstinent for less time and had fewer cumulative months of abstinence over the first year than those with higher clinical insight (Kim et al., 2007). In the third study, subjects with low clinical insight (HAIS) were more likely to relapse within the first month after hospitalization compared to those with good insight (Dandaba, M. et al., 2020). These studies suggest that the level of clinical insight may be involved in relapse, abstinence and prognosis of individuals with alcohol addiction. More studies are needed to confirm these results and to know if they are generalizable to other addictions. Moreover, the mechanisms underlying this association remain to be explored.

The currently available literature has mainly focused on the association of insight with the ability to remain abstinent from alcohol. We may also question whether insight might play a role in the success of individuals to initiate abstinence or regain control in use.

We hypothesized that people with lower clinical insight had a lower probability to succeed in becoming abstinent during treatment. Our main objective was to examine, based on prospective analyses, the correlation between baseline clinical insight and successful attempts to quit during the first 3 months of outpatient addiction treatment.

## **2. Methods**

### **2.1. Participants**

#### *2.1.1. Procedure of the ADDICTAQUI cohort*

Data were extracted from the Addiction Aquitaine Cohort (ADDICTAQUI) (Auriacombe, 2019). ADDICTAQUI is a longitudinal naturalistic cohort which included participants in outpatient addiction treatment centers over the age of 18 that met the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) criteria for at least one substance use disorder or behavioral addiction. Non-inclusion criteria were severe cognitive impairment or illiteracy. All participants received on

the day of their treatment admission appointment, a standard baseline clinical interview with a trained interviewer using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), a numerical rating scale to assess craving, and a modified Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS-m) for clinical insight assessment. Follow-up interviews were conducted at 3-, 6- and every 6-months thereafter. Cohort protocol is approved by French biomedical research regulatory and ethical committees (CNIL, CPP, CEEI/IRB).

### *2.1.2. Participant selection among ADDICTAQUI cohort*

To be included in the current analyses, participants had to be included in the ADDICTAQUI cohort after August 2019, completed the modified Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS-m) at baseline (T0), began an outpatient addiction treatment, and received a follow-up interview 3 months after treatment initiation (T1).

Participants were assigned to one main addiction group based on their main problematic use reported by the ASI (Drug and Alcohol section, Question 14 (D14)). If none could be identified, or more than one, main problematic use was determined as the most severe according to standard thresholds of DSM-5 diagnosis (MINI) and Interviewer Severity Ratings (ISR) from the ASI.

## **2.2. Instruments and measures**

### *2.2.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*

We adapted the MINI structured interview (Sheehan et al., 1998) to explore current (over the past 12 months) DSM 5 substance use disorders and behavioral addictions (gambling and gaming disorders. (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). Other behavioral addictions (e.g., sex, food) were explored using an adapted version of the 11 SUD criteria.

“*Diagnosis severity*” was defined according to the standard cut-offs (mild: 2-3 criteria, moderate: 4-5 criteria, severe:  $\geq 6$  criteria) of DSM-5 SUD. “*Addiction criteria*” was defined according to the number of endorsed DSM-5 criteria. In order to take into account, the difference in the number of criteria for SUD (n=11) and gaming and gambling disorders (n=9) this variable was put on a comparable scale into the analyses (0-1). More than one disorder was qualified as “*poly-addiction*.”

In addition, DSM-IV diagnostic criteria for current and lifetime mood and anxiety disorders were explored.

### 2.2.2. *Addiction Severity Index (ASI)*

The ASI is a semi-structured interview to assess substance users multidimensionally (McLellan et al., 1992). We used a modified and validated French version of the ASI (m-ASI), adapted to include tobacco and behavioral addictions (Denis et al., 2016). The m-ASI explores lifetime use and over the past 30 days, it was completed at baseline (T0), and follow-up (T1), i.e., 3 months after treatment enrollment independently of treatment status (still in / without treatment) (Figure 2).

The Interviewer Severity Ratings (ISR) estimated the severity of use for alcohol, drug, tobacco, eating disorders, gambling, gaming, and other addictive behaviors (range 0-9). A score greater than 4 indicated the need for addiction treatment.

From the ASI data, several variables were determined:

- “*Current use*” assessed the number of days of use in the past 30 days.
- “*Lifetime duration of regular use*” (baseline ASI only) assessed the number of years of regular use, which was defined as at least 2 times per week for 6 months or more.
- “*Regular use*” (follow-up ASI only) assessed whether subjects had regular use (at least twice a week during two consecutive weeks) since the last ASI: no regular use (0), at least 2 weeks of regular use (1).
- “*Abstinence*” (follow-up ASI only) assessed whether subjects abstained from use since the last ASI: abstinence (0), at least 2 weeks without use (1), no abstinence period (2). Abstinence referred to a complete cessation of use during 2 consecutive weeks.

Participants were informed that all ASI interviews were completed by a urine collection for drug screening and breathalyzer for alcohol and CO detection to increase reliability of self-report. Within the ADDICAQUI cohort, we have shown that substance use self-report was reliable (Denis et al., 2012).

### 2.2.3. *Successful quit/control attempts*

The variable “successful quit/control attempts” was modeled using the “*Regular use*” and “*Abstinence*” ASI variables. Participants were assigned to the “No Success” group when they reported at least 2 weeks of regular use (“*Regular use*” = 1) and no abstinence period (“*Abstinence status*” = 2) at follow-up ASI, i.e., they had a continued regular use or did not try

or successfully stop for at least two weeks since the baseline interview. All other subjects were assigned to the “Success” group, *i.e.*, they had either a sporadic, non-regular, controlled use or at least one successful abstinence period (2 weeks or more). Analyses compared the “No Success” and “Success” groups.

#### 2.2.4. *Craving evaluation*

Baseline (T0) craving was evaluated during a face-to-face interview through a self-report assessment covering the past 30-days. “*Craving frequency*” was defined as the number of days with craving (0-30). “*Mean intensity*” and “*maximal intensity*” ever experienced were collected using a numerical rating scale from 0 (no craving) to 10 (extreme craving). Craving was defined as “an intense desire and/or the occurrence of obsessive thoughts centered on the [*main addiction*]”. This single-item method is the most used in clinical and research practices and is effective in assessing craving (Enkema et al., 2020; Sayette et al., 2000; Tiffany and Wray, 2012).

#### 2.2.5. *Hanil Alcohol Insight Scale modified version (HAIS-m)*

The HAIS was developed to assess quantitatively and qualitatively the insight that patients have into their alcohol use disorder during inpatient detoxification (Kim et al., 1998). The HAIS has good to high psychometric quality (internal validity: Cronbach’s  $\alpha = 0.89$ ; sensitivity: 76.9 to 100% and specificity: 83.3 to 94.9%) (Kim et al., 1998). The French version of the HAIS was validated and showed comparable psychometric proprieties as the original scale (Dandaba, Meira et al., 2020). The French HAIS consists of 19 items divided into three categories measuring the: (1) “Minimization of alcohol problems”; (2) “Recognition of loss of control”; (3) “Awareness of a problem with alcohol and the need for treatment” (Dandaba, Meira et al., 2020). The total HAIS score ranges from -18 to 20. In this study, a modified version of the French HAIS was used, to evaluate the patient's insight of his “*main addiction*” regardless of the type of addiction (substance or behavior).

#### 2.2.6. *Treatment*

Based on medical files and appointment dates with medical staff involved in treatment at the outpatient addiction centers, treatment was considered as “continuous treatment” if participant was still in treatment at 3-month follow-up (T1).

### **2.3. Statistical analysis**

Univariate analyses examined the association between baseline (T0) *clinical insight* level (continuous, independent variable) and *Successful quit attempts* at follow-up (T1) (dichotomous, dependent variable), and with potential baseline confounding factors: age, sex, study level, polyaddiction, substance or behavioral addiction, current psychiatric comorbidities, past addiction treatment, current use (days), lifetime duration of regular use (years), addiction criteria, lifetime psychiatric comorbidities. Because of the non-normal distribution of variance, non-parametric tests were used for all univariate analyses according to variable types (Wilcoxon test ( $z$ ), Kruskal-Wallis test ( $\chi^2$ ), Spearman's correlation ( $\rho$ ) or Pearson Chi-square test ( $\chi^2$ )).

Multiple binomial logistic regression tested the association between “Successful quit/control attempt” at T1 and clinical insight at T0. The model used a backward stepwise selection and controlled for clinically relevant variables (age, sex, study level, diagnosis severity, substance or behavioral addiction, craving, continuous treatment, past addiction treatment), and variables moderately associated with “Successful quit/control attempt” in univariate analysis ( $p(\text{enter}) = 0.25$ ;  $p(\text{exit}) = 0.1$ ).

Statistical analysis was performed using JMP Pro 15.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina). The level of significance was set at  $p < 0.05$ . Multiple binomial logistic regression was FDR corrected.

## **3. Results:**

### **3.1. Sample description**

During the inclusion period, 115 subjects completed a baseline (T0) HAIS-m, of which 58 completed the follow-up T1 interview, 4 were excluded due to missing data at HAIS-m. This latter group of 54 subjects is our study sample and was included in the analyses. As described in Table 1, the participants were primarily male (57.4%), with an average age of 40.9 ( $SD = 13.4$ ) years old. Average study level was 13.4 years ( $SD = 3.1$ ). Large majority of participants (90.7%,  $n = 49$ ) received treatment during the first 3 months of study. 75.9% ( $n = 41$ ) of individuals had a substance addiction and 24.1% ( $n = 13$ ) had a behavioral addiction, the most frequent main addiction was alcohol (37.0%).

Compared at baseline to those that did not complete the 3-month follow-up or had missing data at HAIS-m ( $n=61$ ), the study sample did not differ in age, level of education, severity of addiction (duration, number of days, number of DSM-5 criteria), type of addiction (substance or behavior), psychiatric comorbidities (current or lifetime), number of previous treatments or

level of clinical insight (data not shown). The study sample included slightly more women ( $n = 23$ ) than the non-included sample ( $n = 15$ ) (K $\chi^2$  of Pearson;  $\chi^2 = 3.96$ ;  $p = 0.05$ ).

From the study sample, 24 participants were in the “Success” group (44.4%) and 30 in the “No Success” group (55.6%). Among those in the “Success” group, 4 were abstinent the all three months, 4 were abstinent since at least 30 days before the follow-up, 12 individuals were not abstinent at the follow-up but reported a successful abstinence period of more than 2 weeks, 4 had a sporadic / non-regular use the all three months.

### **3.2. Univariate analyses**

As described in Table 1 and Figure 3, participants from the “No Success” group were more likely to have a lower clinical insight level at baseline compared to those from the “Success” group (mean 9.0 ( $SD = 5.2$ ) vs. 11.8 ( $SD = 3.6$ ), Wilcoxon tests;  $z = 1.98$ ;  $p = 0.48$ ). They were also more likely to be females (K $\chi^2$  of Pearson;  $\chi^2 = 5.62$ ;  $p = 0.02$ ), to be older (Wilcoxon tests;  $z = -3.02$ ;  $p < 0.01$ ), to have higher lifetime duration of regular use (Wilcoxon tests;  $z = -2.97$ ;  $p < 0.01$ ) and a higher number of days of current use over past month (Wilcoxon tests;  $z = -3.99$ ;  $p < 0.001$ ).

Clinical insight level at baseline was not associated with number of past month appointments with medical staff before follow-up interview (Spearman’s correlation;  $\rho = 0.10$ ;  $p = 0.46$ ) and maintaining or discontinuing treatment (Wilcoxon test;  $z = 0.38$ ;  $p = 0.71$ ).

### **3.3. Multivariate analysis**

Multiple ordinal logistic regression model demonstrated that the “No Success” group was significantly associated with lower clinical insight level at baseline than the “Success” group ( $p = 0.009$ ), after adjustment for sociodemographic and addiction-related factors (Table 2). Subjects from the “No Success” group had a 0.75 lower clinical insight than those from the “Success” group. As described in Table 2, the “No Success” group participants were older ( $p < 0.05$ ) and more frequently female ( $p < 0.05$ ).

## **4. Discussion**

Our main objective was to examine the correlation between baseline clinical insight level and successful attempts to quit or regain control in use during the first 3 months of outpatient addiction treatment. Adjusting for sociodemographic, addiction type and severity, our results



show, for the first time, that lower clinical insight at treatment initiation was associated with a higher risk to not succeed in attempts to quit/control use in the first 3 months of outpatient addiction treatment.

The few studies that have examined insight in addiction suggested that low insight could be associated with more difficulty to remain abstinent, and a worst outcome for individuals after inpatient detoxification (Dandaba, M. et al., 2020; Kim et al., 2007; Willems et al., 1973). Our results are consistent with the hypothesis that patients with poorer insight could be less responsive to treatment.

Among the factors known to impede response to addiction treatment and barriers to quit / control use are gender, income, severity of addiction or psychiatric comorbidities (for review (Chiappetta et al., 2014)). Noteworthy, some factors that increase attempts to quit or control use may also decrease the ability to do it, such as having a more severe addiction (Chiappetta et al., 2014). Our methods cannot separate these different factors. However, it is unlikely that our results could be explained by addiction severity (higher addiction severity associated with higher difficulty to quit / control use and lower insight). First our analyses controlled for addiction severity, and secondly, the majority of studies failed to find an association between clinical insight level and addiction severity, e.g., number of DSM-5 criteria, lifetime duration of regular use, quantity and frequency of use, comorbidities (Kim et al., 2007; Lambert et al., Personal communication; Poncin et al., 2015). Similar findings were reported for other psychiatric diseases (e.g., (Eisen et al., 2001; Feyer et al., 2020; Vigne et al., 2014)). In our sample, none of the addiction severity factors neither psychiatric comorbidity or sociodemographic factors assessed were associated with the level of clinical insight (data not shown). This highlights the importance of exploring the mechanisms by which lack of insight impacts addictive processes, to understand how this could lead to poorer outcomes and/or relapse.

Among the factors to explain the link between lower insight and more difficulty in quitting / controlling use successfully, is compliance with treatment. Indeed, lack of clinical insight, due in part, to a lack of perception of treatment need, is known to be a major barrier for treatment initiation (Degenhardt et al., 2017), but also compliance (Goldstein et al., 2009; Yen et al., 2008). Even if our sample was composed of treatment seeking individuals, patients with a lower clinical insight could have more difficulties to perceive symptom severity, such as craving, and

report them to their physician, that in turn could lead to reduced treatment efficiency (Lambert et al., Personal communication). Moreover, this lack of consciousness of addiction severity and symptoms could lead to an overestimation of the patient's capacity to control substance use by himself, which may in turn increase the lack of treatment compliance and result in a worst outcome. Interestingly, in our study, clinical insight level was not associated with maintaining or discontinuing treatment (a large majority of people were still in treatment at the 3-month follow-up), nor with number of past month appointments with medical staff. This suggests that despite treatment maintenance, those with less insight may be less responsive to treatment, regardless of compliance. To identify the factors that contribute to reduced treatment efficiency for these individuals remains needed.

The current study has several limitations that need to be acknowledged. Firstly, concerning the No Success group, the ASI did not differentiate subjects with continuous regular use from those who alternated with periods of regular and non-regular use. Thus, it is possible that some individuals could have regained control of their use over several weeks and therefore be less "severe" than those who remained in regular/compulsive use over the entire period. They would then have been put "wrongly" in the No Success group. Future studies could address this issue by assessing the successful quit / control attempts with a continuous measure of severity from abstinence to regular use. In addition, we could not establish if a participant had tried to control his or her use without success (*e.g.*, less than 2 weeks of abstinence) or had simply not tried (or wanted to try) to quit / control. Thus, both failure and absence of will are merged. Although our groups were created to study factors associated with success in quit / control use attempts (*i.e.*, no success was modeled as a continued regular use or did not try or successfully stop for at least two weeks since the baseline interview), we cannot exclude that, subjects who try to quit / control but fail to do so during at least 2 weeks could be different from those who do not wish to quit / control. However, the probability of being in treatment without wanting change use is low. Moreover, we decided to pool patients that succeed in quitting with those who reported use, but not regular (less than twice a week) in the same "Success" category. Indeed, more and more addiction treatments aim at use reduction and not a complete abstinence (European Medicines Agency (EMA), 2010; Witkiewitz et al., 2021; World Health Organization (WHO), 2000). Future studies will be needed to separate these different sub-categories from the "No Success" group to confirm our results. Secondly, sample size prevents us to control analyses on type of addiction (*e.g.*, alcohol, tobacco), the multivariate analysis only controlled for the distinction between substances and behavioral addictions. Future studies

should replicate and confirm our results for each addiction type. Thirdly, current study assessed early stage of addiction treatment, whereas addiction treatment may need a continuum over several years for efficiency. Maybe the factors that explain the difficulty in quit / control attempts in the first three months of treatment are different from those that explain the difficulty in quit / control attempts in the first year or later years. Further studies may explore successful quit / control attempts at later stages of treatment process. Finally, Successful quit / control attempt status was retrospectively evaluated in the laboratory by self-reports of participants, which could be distorted by memory bias. Future studies could use ambulatory tools to collect individuals' daily use prospectively.

### **5. Conclusion:**

This study explored the prospective association between baseline clinical insight at treatment initiation and self-report of success in quit /control attempts after three months of treatment in a sample of individuals with various addictions. Interestingly, individuals with lower clinical insight were less likely to self-report a success, even after adjustment for addiction severity, sociodemographic and comorbidities. This was not the case in individuals with a similar baseline severity but a higher clinical insight level. These results have important clinical implications as clinical insight evaluation is not systematic in addiction treatment procedure. Future studies are needed to further investigate and better understand how clinical insight impact quit / control attempt success, relapse, and treatment adherence.

**Declarations of interest**

None.

**Funding source**

Nouvelle-Aquitaine region [funding n°2017-1R30114-00013238].

**Credit authorship contribution statement**

**Lambert L.:** Conceptualization, Data collection, Analyses, Writing - original draft, Manuscript reviewing. **Serre F.:** Conceptualization, Data collection, Funding acquisition, Supervision, Manuscript reviewing. **Auriacombe M.:** Conceptualization, Funding acquisition, Manuscript reviewing, Supervision. **Thirioux B.:** Manuscript reviewing, Funding acquisition. **Jaafari N.:** Manuscript reviewing, Funding acquisition.

All authors have approved the current version of the manuscript.

## 6. Bibliography

- Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., Gorman, J.M., 1991. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 17(1), 113-132, <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5*.
- Aubin, H.J., Daepfen, J.B., 2013. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend* 133(1), 15-29, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.04.025>.
- Auriacombe, M., 2019. ADDICTAQUI - Aquitaine Addiction Cohort: Trajectories of people with addiction (substances or behaviour) in contact with health-care system. Medical, neurobiological, sociological and psychological characteristics. Prospective multicentric, multidisciplinary study [https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab\\_1](https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab_1). (Accessed September 2019).
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., Fatséas, M., 2016. Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée, in: Reynaud, M., Benyamina, A., Karila, L., Aubin, H.-J. (Eds.), *Traité d'addictologie* (2e édition). Lavoisier, Paris, pp. 307-310.
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., Fatséas, M., 2018. Diagnosis of addictions, in: Pickard, H., Ahmed, S. (Eds.), *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*. Routledge, London and New York, pp. 132-144.
- Carruzzo, E., Zimmermann, G., Zufferey, C., Monnat, M., Rougemont-Buecking, A., Besson, J., Despland, J.N., 2009. L'entretien motivationnel, une nouvelle « panacée » dans la prise en charge de patients toxicodépendants ? Une revue de littérature. *Pratiques Psychologiques* 15(4), 405-413, <https://doi.org/10.1016/j.prps.2008.10.001>.
- Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., Maffei, C., 2020. Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend* 212, 108002, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>
- Chiappetta, V., García-Rodríguez, O., Jin, C.J., Secades-Villa, R., Blanco, C., 2014. Predictors of quit attempts and successful quit attempts among individuals with alcohol use disorders in a nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend* 141, 138-144, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.05.019>.
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., Jaafari, N., 2020. Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113, <https://doi.org/10.3917/psyt.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., Noël, X., Jaafari, N., Chatard, A., 2020. Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107(1873-6327 (Electronic)), 106433, <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- David, A.S., 1990. On insight and psychosis: discussion paper. *J R Soc Med* 83(5), 325-329, PMC1292655.
- Degenhardt, L., Glantz, M., Evans-Lacko, S., Sadikova, E., Sampson, N., Thornicroft, G., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Helena Andrade, L., Bruffaerts, R., Bunting, B., Bromet, E.J., Miguel Caldas de Almeida, J., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Maria Haro, J., Huang, Y., Karam, A., Karam, E.G., Kiejna, A., Lee, S., Lepine, J.P., Levinson, D.,

Elena Medina-Mora, M., Nakamura, Y., Navarro-Mateu, F., Pennell, B.E., Posada-Villa, J., Scott, K., Stein, D.J., Ten Have, M., Torres, Y., Zarkov, Z., Chatterji, S., Kessler, R.C., 2017. Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 16(3), 299-307, <https://doi.org/10.1002/wps.20457>

Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., Daulouède, 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(4), 356-363, <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.640732>

Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., Daulouède, J.P., Auriacombe, M., 2016. Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175, <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>

Eisen, J.L., Rasmussen Sa Fau - Phillips, K.A., Phillips Ka Fau - Price, L.H., Price Lh Fau - Davidson, J., Davidson J Fau - Lydiard, R.B., Lydiard Rb Fau - Ninan, P., Ninan P Fau - Piggott, T., Piggott, T., 2001. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 42(6), 494-497, <https://doi.org/10.1053/comp.2001.27898>.

Enkema, M.C., Hallgren, K.A., Larimer, M.E., 2020. Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use. *Drug Alcohol Depend* 210, 107957, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107957>

European Medicines Agency (EMA), 2010. Guideline on the Development of Medicinal Products for the Treatment of Alcohol Dependence. Amsterdam: European Medicines Agency, Amsterdam.

Fatseas, M., Auriacombe, M., 2009. Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie in: Lejoyeux, M. (Ed.) *Abrégé d'addictologie*. Masson, Paris, pp. 62-68.

Feyer, F.K., Andersson, S., Büchmann Cb Fau - Melle, I., Melle I Fau - Andreassen, O.A., Andreassen Oa Fau - Vaskinn, A., Vaskinn, A., 2020. Social Perception Predicts Awareness of Illness in Persons With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 208(9), 701-705, <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001185>.

Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., Volkow, N.D., 2009. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>

Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W.M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N.M., Schuckit, M., Grant, B.F., 2013. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>

Henssler, J., Müller, M., Carreira, H., Bschor, T., Heinz, A., Baethge, C., 2021. Controlled drinking-non-abstinent versus abstinent treatment goals in alcohol use disorder: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Addiction* 116(8), 1973-1987, <https://doi.org/10.1111/add.15329>.

Jaafari, N., Marková, I.S., 2011. Le concept d'insight en psychiatrie. *Annales Médico-Psychologiques* 169, 2.

Kent, S., Yellowlees, P., 1994. Psychiatric and social reasons for frequent rehospitalization. *Psychitric Services* 45(4), 347-350, <https://doi.org/10.1176/ps.45.4.347>

Kim, J.S., Kim, G.J., Lee, J.M., Lee, C.S., Oh, J.K., 1998. HAIS (Hanil Alcohol Insight Scale): validation of an insight-evaluation instrument for practical use in alcoholism. *J Stud Alcohol* 59(1), 52-55, <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.52>

Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., Oh, J.K., 2007. The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137, <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>

Lambert, L., Serre, F., Jaafari, N., Auriacombe, M., Personal communication. Low clinical insight is associated with less craving, College on Problems of Drug Dependence, 82th., Annual Scientific Meeting; 1st CPDD Virtual Scientific Meeting 2020. Online.

Lyu, K.Y., Lee, K., Bejerano, I.L., 2017. Factors related to internalization of stigma for alcohol dependence among Korean men. *Social Behavior and Personality: an international journal* 45(1), 127-142, <https://doi.org/10.2224/sbp.5328>

Maisto, S.A., Witkiewitz, K., Moskal, D., Wilson, A.D., 2016. Is the Construct of Relapse Heuristic, and Does It Advance Alcohol Use Disorder Clinical Practice? *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 77(6), 849-858, <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.849>

Maremmani, A.G., Rovai, L., Rugani, F., Pacini, M., Lamanna, F., Bacciardi, S., Perugi, G., Deltito, J., Dell'osso, L., Maremmani, I., 2012. Correlations between awareness of illness (insight) and history of addiction in heroin-addicted patients. *Front Psychiatry* 3, 61, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00061>

Marková, I.S., Berrios, G.E., 1995. Insight in clinical psychiatry revisited. *Compr Psychiatry* 36(5), 367-376, [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(95\)90118-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(95)90118-3)

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(3), 199-213, [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)

Nalpas, B., Boulze-Launay, I., 2018. Maintenance of Abstinence in Self-Help Groups. *Alcohol and Alcoholism* 53(1), 89-94, <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx085>

O'Brien, C.P., 2008. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363(1507), 3277-3286, <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>

Piñeiro, B., López-Durán, A., Martínez-Vispo, C., Fernández Del Río, E., Martínez, Ú., Rodríguez-Cano, R., Míguez, M.C., Becoña, E., 2017. Smoking relapse situations among a community-recruited sample of Spanish daily smokers. *Addict Behav* 75, 152-158, <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.022>

Poncin, M., Neumann, A., Luminet, O., Vande Weghe, N., Philippot, P., de Timary, P., 2015. Disease recognition is related to specific autobiographical memory deficits in alcohol-dependence. *Psychiatry Res* 230(2), 157-164, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.031>

Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., Rehm, J., 2015. Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 10(32), <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>

Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., Gastfriend, D.R., 2002. Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57, <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>

Sayette, M.A., S., S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., Shadel, W.G., 2000. The measurement of drug craving. *Addiction* 95, S189-S210, <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>

Schuckit, M.A., Clarke, D.F., Smith, T.L., Mendoza, L.A., 2020. Characteristics associated with denial of problem drinking among two generations of individuals with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 217, 108274, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108274>

Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2015. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 148, 1-20, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>

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. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22–33;quiz 34–57, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>.

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(3), 324-331, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.324>

Sliedrecht, W., de Waart, R., Witkiewitz, K., Roozen, H.G., 2019. Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review. *Psychiatry Res* 278, 97-115, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.038>

Snelleman, M., Schoenmakers, T.M., van de Mheen, D., 2015. Attentional Bias and Approach/Avoidance Tendencies Do Not Predict Relapse or Time to Relapse in Alcohol Dependency. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 39(9), 1734-1739, <https://doi.org/10.1111/acer.12817>

Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., Jaafari, N., 2020. The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>

Tiet, Q.Q., Ilgen Ma Fau - Byrnes, H.F., Byrnes Hf Fau - Harris, A.H.S., Harris Ah Fau - Finney, J.W., Finney, J.W., 2007. Treatment setting and baseline substance use severity interact to predict patients' outcomes. *Addiction* 102(3), 432-440, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01717.x>

Tiffany, S.T., Wray, J.M., 2012. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248(1), 1-17, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>

Vigne, P., de Menezes, G.B., Harrison, B.J., Fontenelle, L.F., 2014. A study of poor insight in social anxiety disorder. *Psychiatry Res* 219(3), 556-561, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.033>.

Willems, P.J., Letemendia, J.J., Arroyave, F., 1973. A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648, <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>

Witkiewitz, K., Marlatt, G.A., 2007. Modeling the complexity of post-treatment drinking: it's a rocky road to relapse. *Clin Psychol Rev* 27(6), 724-738, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.01.002>

Witkiewitz, K.A.-O., Kranzler, H.R., Hallgren, K.A., Hasin, D.S., Aldridge, A.P., Zarkin, G.A., Mann, K.F., O'Malley, S.S., Anton, R.F., 2021. Stability of Drinking Reductions and Long-term Functioning Among Patients with Alcohol Use Disorder. *J GEN INTERN MED* 36, 404-412, <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06331-x>.

World Health Organization (WHO), 2000. *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*. Geneva: World Health Organization.

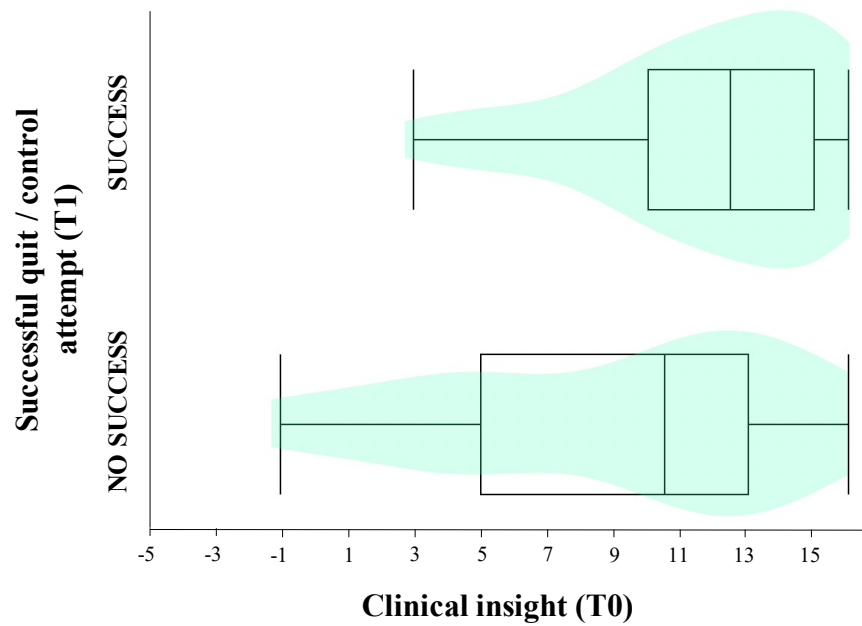
Yen, C.F., Hsiao, R.C., Ries, R., Liu, S.C., Huang, C.F., Chang, Y.P., Yu, M.L., 2008. Insight into alcohol-related problems and its associations with severity of alcohol consumption, mental health status, race, and level of acculturation in southern Taiwanese indigenous people with alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34(5), 553-561, <https://doi.org/10.1080/00952990802295220>



**Figure 1**

Diagram distribution of subjects according to Successful quit / control attempt categories and clinical insight level ( $n = 54$ ).

The density diagram shows how the data are distributed: the wider the diagram, the more subjects have that clinical insight value (violin type, equal area size). The whisker boxes show the distributions of the data according to quartiles, range and median.



**Table 1**

Demographic, substance-related and psychiatric characteristics according to “Successful quit / control attempts” status at follow-up (T1) ( $n = 54$ ).

Successful quit / control attempt (T1)	Mean ( <i>SD</i> ) or percentage ( <i>n</i> )		Coef.	<i>p</i> -value
	No Success ( <i>n</i> = 30)	Success ( <i>n</i> = 24)		
<b>Baseline assessment (T0)</b>				
<i>Socio-demographic variables</i>				
Age <sup>a</sup>	45.4 (13.8)	35.3 (10.9)	-3.02	< .01
Sex (male) <sup>b</sup>	43.3 (13)	75.0 (18)	5.62	<b>0.02</b>
Education level <sup>a</sup>	13.1 (3.2)	13.8 (3.1)	0.82	0.41
<i>Addiction related factors for main addiction</i>				
Clinical Insight level (total score) <sup>a</sup>	9.0 (5.2)	11.8 (3.6)	1.98	<b>.048</b>
Addiction criteria <sup>c</sup>	7 (3-11)	8 (4-10)	0.53	0.60
Current use (days) <sup>a</sup>	26.0 (7.4)	12.7 (12.3)	-3.99	< .001
Past regular use (years; <i>n</i> = 53) <sup>a</sup>	22.8 (13.4)	12.0 (10.7)	-2.97	< .01
Craving (days; <i>n</i> =53) <sup>a</sup>	18.3 (13.2)	16.0 (11.2)	-0.58	0.56
Craving mean intensity (0-10; <i>n</i> = 53) <sup>a</sup>	5.9 (3.1)	5.8 (2.3)	-0.79	0.43
Craving maximal intensity (0-10; <i>n</i> = 53) <sup>a</sup>	7.4 (3.4)	8.0 (2.5)	0.39	0.70
Continuous treatment (yes) <sup>b</sup>	93.3% (28)	87.5% (21)	0.54	0.46
Past addiction treatment (yes) <sup>b</sup>	53.3% (16)	54.2% (13)	<.01	0.95
<i>Other addiction related factors</i>				
Current poly-addiction (yes) <sup>b</sup>	80.0% (24)	54.2% (13)	4.15	<b>0.04</b>
Main addiction			/	/
Alcohol	43.3% (13)	29.2% (7)		
Cannabis	10.0% (3)	8.3% (2)		
Stimulants	6.7% (2)	12.5% (3)		
Food	10.0% (3)	8.3% (2)		
Other behaviors	3.3% (1)	12.5% (3)		
Tobacco	26.7% (8)	12.5% (3)		
Substance or Behavior <sup>b</sup>			4.29	<b>0.04</b>

Substance	86.7% (26)	62.5% (15)
Behavior	13.3% (4)	37.5% (9)

***Psychiatric comorbidities***

Anxiety disorder lifetime (yes) b	46.7% (14)	33.3% (8)	0.99	0.32
Depression lifetime (yes; <i>n</i> = 52) b	75.9% (22)	73.9% (17)	0.03	0.87
Obsessive-compulsive disorder lifetime (yes) b	13.3% (4)	12.5% (3)	0.01	0.93
Mania or hypomania lifetime (yes) b	23.3% (7)	25.0% (6)	0.02	0.89
Psychosis lifetime (yes) b	10.0% (3)	20.8% (5)	1.24	0.27
Any psychiatric comorbidities current (yes) b	73.3% (22)	58.3% (14)	1.35	0.25

---

Notes: Number of subjects (*n*) is mentioned when data are missing (*n* < 54). Legends: a. mean (*SD*) Wilcoxon test (*z*); b. % (*n*)  $\text{Khi}^2$  of Pearson ( $\chi^2$ ); c. median (range) Wilcoxon test (*z*). Addiction related factors are described only for the main addiction.

**Table 2**

Predictors of Successful quit / control attempts self-reported at 3-month follow-up (T1).

<b>No Success (vs. Success)</b>							
	<i>B</i>	<i>SE</i>	$\chi^2$ of Wald	<i>p</i> -value (FDRcor)	Exp ( <i>B</i> )	Exp ( <i>B</i> ) 95% confidence interval	
						Lower	Upper
Clinical insight	-0.28	0.11	7.14	<b>0.009</b>	0.753	-0.49	-0.08
Age	0.08	0.03	6.10	<b>0.014</b>	1.087	0.02	0.15
Sex (male vs. female)	-1.23	0.45	7.29	<b>0.009</b>	0.293	-2.12	-0.34
Study level	-0.16	0.14	1.30	0.380	0.855	-0.42	0.11
Addiction (substance vs. behavior)	0.25	0.50	0.25	0.812	1.284	-0.72	1.22
Addiction criteria	-0.50	2.29	0.05	0.827	0.606	-4.99	3.99
Polyaddiction (no vs. yes)	-0.97	0.51	3.61	0.083	0.380	-1.97	0.03
Past addiction treatment (no vs. yes)	-0.14	0.38	0.14	0.812	0.868	-0.89	0.61

Backward binomial logistic regression models, fixed factors: age, sex, study level, addiction criteria, substance or behavior addiction, past addiction treatment.

Legend: FDR: False Discovery Rate, SE: Standard Error, B: estimate association parameter.

Statistics:  $n = 54$ ;  $R^2 (U) = 0.397$ ;  $\chi^2 = 29.44$ ;  $df. = 8$ ;  $p = 0.0003$ .

## **Partie II : Influence de l'insight clinique au niveau intra-individuel**

**Manuscript 4 : “Development and validation of the momentary clinical insight scale to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with Ecological Momentary Assessment method.”**

Manuscript in prep

**Development and validation of the *momentary clinical insight scale* to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with Ecological Momentary Assessment method.**

L. Lambert<sup>1,2,3</sup>, L. Donnadieu<sup>1,2,3</sup>, L. Fournet<sup>1,2,3</sup>, J-A. Micoulaud-Franchi<sup>1,2,3</sup>, B. Thirioux<sup>4</sup>, N. Jaafari<sup>4,5</sup>, M. Auriacombe<sup>1,2,3,6</sup>, F. Serre\*<sup>1,2,3</sup>

**Affiliations**

<sup>1</sup> University of Bordeaux, SANPSY, F-33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> CNRS, SANPSY, USR 3413, F-33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Pôle Interétablissement d'Addictologie, CH Ch. Perrens and CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Unité de Recherche Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, F-86000 Poitiers, France

<sup>5</sup> Université de Poitiers, F-86000 Poitiers, France

<sup>6</sup> Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa., USA

**\*Corresponding author**

Fuschia SERRE

e-mail: fuschia.serre@u-bordeaux.fr

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

Tel: +33 556 563 486

Fax: +33 556 561 727

Main text words: 4846

Abstract words: 244

Figures:

Tables: 6

## **Abstract**

**Introduction:** Clinical insight in psychiatry is defined as recognition of one's mental illness. Recent study highlighted that clinical insight fluctuate at day-to-day level in obsessive-compulsive disorder (OCD). Several studies suggested that clinical insight could fluctuate over time in addiction at within-person level. However, no study examines daily variations of clinical insight in addiction, and to date, no scale allows for momentary and repeated measurements of insight.

**Objective:** Our aim was to develop and validate a scale to evaluate clinical insight level using Ecological Momentary Assessment method, and to examine within-person daily variations of insight among individuals with substance or behavioural addiction.

**Methods:** Participants were recruited in outpatient addiction clinic and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI), the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), and the modified Hanil Alcohol Insight Scale (m-HAIS). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment (EMA) protocol to capture momentary insight. Momentary clinical insight scale (MCIS) consists of 8 items. Psychometric analyses and Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM) analyses were conducted.

**Results:** Psychometric analyses highlighted two dimensions: Recognition of Loss of control recognition and Attribution of problems. Within-person level of all 8-items explained 21.3% to 33.7% of the variance. For "Recognition of Loss of control" and "Attribution of problems" factors, within-person level explained respectively 18.8% and 21.5% of the variance.

**Conclusion:** Clinical insight fluctuates over time at within-person level in addiction. As insight impairment could promote relapse and diminish treatment compliance, future studies should examine mechanisms involved.

## **Key words**

Addiction; Clinical Insight; Ecological momentary assessment; Psychometry; Validation



# 1. Introduction

Addiction is characterized by a loss of control over reinforcing substances or behaviors and its persistence despite negative consequences (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). As a chronic disease its treatment is a long process that require between 5 to 10 years of therapy to be efficient (O'Brien, 2008; Fatseas and Auriacombe, 2009; Auriacombe et al., 2016). However, despite the effectiveness and availability of treatments, only a minority of people initiate treatment (e.g., (Rehm et al., 2015; Grant et al., 2016)), estimated at 7.1% according to a global epidemiological survey across all continents (n > 70,000) with substance (non-tobacco) addictions (Degenhardt et al., 2017). One fundamental barrier often highlighted is lack of perceived need for treatment (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014; Probst et al., 2015), estimated at 39.1% in substance addictions (excluding tobacco) (Degenhardt et al., 2017), which is a major component of insight (David, 1990; David et al., 2012).

Insight is a multidimensional mental state which refers to the psychiatric form of awareness of illness, i.e., “*the capability of psychiatric patients to recognize and accept their mental illness*” (Thirioux et al., 2020). Clinical insight, one sub-dimension, refers to the awareness of symptoms, the capacity to relabel mental events as pathological, to attribute a cause to the symptoms, to recognize the consequences of the symptoms (e.g., impact on the social or family life), to agree with others (physicians, family or friends) on the reality of the disease and to accept treatment (for review: (Thirioux et al., 2020)). Altered clinical insight seems to be highly prevalent in addiction. According to a recent systematic review, among people with an alcohol addiction recruited in the general population (the majority in the sample) or in hospital, 56.6% had a "poor clinical insight", 36.4% a "correct clinical insight", and only 7% a "good clinical insight" (Raftery et al., 2020). Individuals with clinical insight alteration into addiction are known to overestimated their capacity to quit by themselves or control their use when they want to do (Rinn et al., 2002). Lack of clinical insight is reported to be an important barrier to seek treatment, a risk factor for re-hospitalization and associated with lower treatment compliance (Kent and Yellowlees, 1994; Probst et al., 2015; Raftery et al., 2020). However, in addiction, insight has received little attention compared to in other mental disorders, and only one scale is available to examine clinical insight for alcohol addiction: Hanil

Alcohol Insight Scale (HAIS) (Kim et al., 1998; Raftery et al., 2020). It seems necessary to better understand and characterize this important phenomenon.

In psychiatry, insight has long been considered a stable trait, even if a variable component “state” is also suspected for several years (for review: (David, 2019; Thirioux et al., 2020)). The importance of this fluctuating nature could depend on the pathology, e.g., in schizophrenia clinical insight seems to be more altered and more difficult to modify than in other psychiatric disorders as reported in several reviews (e.g., (Ghaemi and Rosenquist, 2004; Drake, 2008)). In addition, the few studies available seem to support the idea that clinical insight may be more or less stable. Three studies highlighted that treatment can improved clinical insight into alcohol addiction (Willems et al., 1973; Im et al., 2007; Jung et al., 2011). Some sub-dimensions were less stable, notably the recognition of loss of control and of having an addiction to alcohol (Im et al., 2007). Although even it is recognized that ambivalence is characteristic of addiction (Pickard and Ahmed, 2016), the temporality of fluctuations in clinical insight remains largely unexplored. One study has examined the variability of perceived need for treatment (PTN) over 3 years without medical intervention, and found that PTN would tend to decrease over time (Moeller et al., 2020). On obsessive-compulsive disorder (OCD), a study using the Ecological Momentary Assessment (EMA) method has recently shown that clinical insight showed rapid within-person variations during the same day (between 44% and 51% of the variance) for the three sub-dimensions studied: "belief that the feared belief is or will be true"; "belief that engagement in compulsions is reasonable"; "belief that the feared belief is due to OCD" (Landmann et al., 2019). This fluctuating nature remains to be demonstrated in addiction.

We hypothesized that clinical insight of addiction fluctuates throughout the day at within-person level. Our aim was (1) to develop and validate the *momentary clinical insight scale* to evaluate clinical insight level and variation using Ecological Momentary Assessment method, and (2) to examine within-person variations of clinical insight among individuals with substance or behavioural addiction.

## **2. Methods**

### ***2.1. Participants***

Participants were recruited in outpatient addiction clinic (Tx) and harm-reduction (HR) service at Bordeaux, Nouvelle-Aquitaine, France.

Eligible subjects were into the first month of outpatient addiction treatment (Tx), or current substance user (HR), identified at least one main addiction, met DSM-5 criteria for this addiction, were over 18 years old, and read, understand and speak French and give written informed consent prior to participation. Non-inclusion criteria were pathology/disability incompatible with the understanding or use of the EMA, be under guardianship or curatorship or illiteracy or receive an addiction treatment for the *main addiction* (HR only). This study was approved by French biomedical research regulations and ethical committees (CNIL, CPP, CEEI/IRB). After a complete description of the study, all subjects gave written informed consent prior to participation.

Participants recruited in outpatient clinic received a standard comprehensive care during the study (pharmacotherapy and/or behavioural treatment), but abstinence or use reduction was not required for the study (Fatseas and Auriacombe, 2009). Participants recruited in HR program were not receiving treatment for this addiction and no modification of use was requested.

## ***2.2. Study design***

Study design was detailed in a previous study (Lambert et al., in progress (n°2)). To resume, all participants received a comprehensive baseline clinical interview with a trained research interviewer to evaluate eligibility. This initial interview occurred the same day as treatment entry for Tx population. All eligible subjects were offered participation in the study. Then, they received a training session to use EMA application, and were given a smartphone to carry with them for the 14 days EMA protocol. During EMA period, participants completed four electronic interviews of 5 minutes per day, randomly distributed across the day, with regard to the participant's sleep schedule. Additional urine analysis, carbon monoxide and alcohol breath tests were conducted to increase the validity of self-report information (Denis et al., 2012). Finally, participants completed a debriefing interview, returned the smartphone and received a financial compensation as a function of their completion during (up to 100 euros for those who completed more than 75% of the EMA questionnaires) (Figure 1).

## ***2.3. Selection of the main addiction***

Participants were assigned to one *main addiction* group based on the main problematic use reported by the ASI (Drug and Alcohol section, Question 14 (D14)). When more than one (or no) main problematic use was identified, main addiction was selected according to addiction severity (ASI-Interviewer Severity Ratings) and number of DSM-5 criteria.

## **2.4. Instruments and measures**

### *2.3.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) adapted for DSM 5 addiction*

We adapted the MINI structured interview (Sheehan et al., 1998) to explore current DSM 5 addiction diagnosis (over the past 12 months) using the 9 criteria of gambling disorder and the 11 criteria of SUD (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). SUD criteria were also adapted to food addiction and other behavioral addictions (e.g., sex).

More than one current addiction was qualified as “*poly-addiction*.”

“*Diagnostic severity*” was defined according to the standard DSM-5 cut-offs (e.g., for SUD, mild: 2-3 criteria, moderate: 4-5 criteria, severe:  $\geq 6$  criteria) and “*Addiction criteria*” was defined according to the number of endorsed DSM-5 criteria.

### *2.3.2. Addiction Severity Index (ASI)*

The ASI is a multidimensional semi-structured interview to assess impairments that commonly occur due to substance-related disorders (McLellan et al., 1992). We used a modified and validated French version of the ASI (m-ASI), adapted to include tobacco and behavioral addictions (Denis et al., 2016). The m-ASI explores use over lifetime and the past 30 days. Severity scores (Interviewer Severity Ratings (ISR)) for each addiction (alcohol, drug, tobacco, eating disorders, gambling, gaming, other behaviors) are estimated by a trained interviewer (range 0-9).

The ASI-D14 item determines the main problematic use according to the subject’s opinion. After controlling for the DSM-5 diagnostic status, this substance/behavior was considered the “main addiction”.

“Current use” assessed the number of days of use in the past 30 days.

“Lifetime regular use” assessed the number of years of regular use, which was defined as at least 2 times per week for 6 months or more.

### *2.3.3. Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS)*

The HAIS was developed to assess quantitatively and qualitatively the insight that patients have into their alcohol use disorder during inpatient detoxification (Kim et al., 1998). The HAIS

has good to high psychometric quality (internal validity: Cronbach's  $\alpha = 0.89$ ; sensitivity: 76.9 to 100% and specificity: 83.3 to 94.9%) (Kim et al., 1998). The French version of the HAIS was validated and showed comparable psychometric properties as the original scale (Dandaba et al., 2020a). The French HAIS consists of 19 items, its total score ranges from -18 to 20 (Dandaba et al., 2020a). In this study, the French HAIS was used, but has been slightly modified to adapt to any "*main addiction*" or the treatment modality (Tx or HR).

#### 2.3.4. EMA

Feasibility and validity of a comparable ambulatory protocol has been previously demonstrated in a similar population (Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015; Biello et al., 2020). EMA assessments were personalized to assess main addiction of each participant

##### Momentary clinical insight scale

At each electronic interview, the *momentary clinical insight scale* assessed insight in the moment ("now" / "*à cet instant*") using 8 items (Table 2), inspired from the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) (Paillot et al., 2010), i.e., "Awareness of mental disorder" (EMA item 1); "Awareness of the achieved effects of medication" (EMA items 2 and 3); "Awareness of the social consequences of mental disorder" (EMA items 4 and 5). Three last items were focused on craving consequences (EMA item 6); relabeled to addiction (EMA item 7) and perception as a pathological event (EMA item 8) (Table 2)

Participant answered on a Likert scale between 1 (*I am sure it's not / Je suis certain(e) que non*) to 7 (*I am sure it is / Je suis certain(e) que oui*). The higher the score, the better the clinical insight. Some questions (items 3-8) may be considered "not applicable" by the participant in some situations, for example: not having a pharmacological treatment or never felt craving or not having any problems now.

##### Momentary craving (average)

At each electronic interview, participants were asked to rate the maximum level of craving; i.e., the desire to use the [*main addiction*] that they felt since the previous assessment (approximately 4 hours) on a seven-point numerical scale (1, no desire to 7, extreme desire). EMA data across the 14-day EMA period were averaged per individual to be analyzed at between-person level, i.e., each subject had only one averaged momentary craving value.

##### Retrospective craving

Craving was evaluated during a face-to-face interview at the end of the study (debriefing) through a self-report assessment covering the 14-days EMA assessment period. “*Retrospective Craving*” was collected using a numerical rating scale from 0 (no craving) to 10 (extreme craving). Craving was defined as “an intense desire and/or the occurrence of obsessive thoughts centered on the [*main addiction*]”.

### 2.3.6. *Biology*

A urine sample was collected to detect the presence of: morphine, methadone, buprenorphine, tramadol, cocaine, benzodiazepines, cannabis (THC), amphetamines, ethylglucuronide (alcohol). For tobacco, a carbon monoxide breathalyzer was used (ppm). For alcohol, an ethylometer was used to measure the alcohol content in the exhaled air (g.L<sup>-1</sup>). These tests were used to verify that there was no discrepancy between what was reported by the subject.

## 2.5. *Statistical analysis*

Descriptive statistics included frequencies and percentages of categorical variables and means and standard deviations of continuous variables.

### 2.5.1. *Validity*

For the validation process, we analyzed the psychometric properties of the *momentary clinical insight scale* developed for EMA, including construct validity, internal structural validity, convergent validity and correlation analysis. It is usually advisable for factor analyses to have a sample size of 5:1 participants per item and even 10:1 participants per item ideally (Boateng et al., 2018), for samples less than 100, to have at least a ratio greater than 3:1 participants per item is acceptable (Worthington and Whittaker, 2006; Antony and Barlow, 2011).

For psychometric analyses, data were averaged across person for each item. Item 3 was excluded from all psychometric analyses because it was integrated in EMA assessments later than the others and only a part of the sample had completed it (n=26).

The questionnaire was composed of 8 items (1 of which was excluded from the analyses), so our sample size respected the standard ratio of 5:1 participant per item.

### 2.5.2. *Construct validity*

A confirmatory factor analysis (CFA) investigated the construct validity of the *momentary clinical insight scale*. Uni-dimensionality with 1 factor was confirmed when the CFA model showed adequate model fit by comparative fit index (CFI) or Tucker-Lewis index (TLI)  $\geq 0.95$  and root mean square error of approximation (RMSEA)  $\leq 0.06$  (Boateng et al., 2018). If the CFA was not satisfactory, a principal component factor analysis (PCA) with varimax rotation was performed to explore the structure of the scale (Kaiser, 1958). Items were included in a factor if they revealed a loading greater than 0.4.

### 2.5.3. Internal structural validity

Internal structural validity was investigated by calculating (i) item internal consistency (IIC) which examines the extent to which scores on one item are correlated with score of own factor, (ii) item discriminant validity (IDV) which examines the extent to which scores on one item are weakly correlated scores of different factor, (iii) internal consistency reliability, *i.e.*, the degree to which the set of items in the scale co-vary, relative to their sum score with Cronbach's alpha coefficient ( $\alpha \geq 0.8$  is required) (Boateng et al., 2018). Floor and ceiling effects were reported to assess the distribution of responses. The rate of floor and ceiling effects was calculated as the proportion of individuals who obtained the lowest (1) and the highest (7) scores for any of the items, should not exceed 80% (Buck et al., 2004).

### 2.5.4. Convergent and divergent validity

Convergent validity allows “*to examine if the same concept measured in different ways yields similar results*” (Boateng et al., 2018). Pearson product-moment coefficient was used “*to estimate the relationship between scale scores and similar constructs with higher/stronger correlation coefficients suggest support for convergent validity*” (Boateng et al., 2018) (Boateng et al., 2018). To explore convergent validity, correlation analyses were used to determine the relationship between existing measured (HAIS total score and sub-dimension scores) and newly developed scale scores (average momentary insight: average of each 7 items and average score of factors identified with PCA). Subject's average of clinical insight items and dimension's score allow for a more direct comparison between EMA variables (repeated assessment) and single timepoint variables (HAIS). Then, convergent and divergent validities between aggregated data of the MCIS (average item score across the study, for each person) and individual's characteristics (*i.e.*, sociodemographic, addiction-related and others clinically relevant factors) were investigated by computing non-parametric tests according to variable types (Wilcoxon test ( $z$ ), Kruskal-Wallis test ( $\chi^2$ ), Spearman's correlation ( $\rho$ ) or Pearson Khi-

square test ( $\chi^2$ ) and compared to their relationships with HAIS as a “gold standard” measure of clinical insight.

#### *2.5.5. Within-person fluctuations (EMA)*

Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM) (Raudenbush et al., 2004) was used to account for the multilevel structure of the data that involved within-person variance (level 1) for clinical insight reports in daily life, as well as between-person variance (level 2) for clinical and sociodemographic characteristics.

Then, we fitted an intercept-only model for each of the eight items of clinical insight and each dimension’s score as dependent variable. Since intercept-only models do not contain any explanatory variables, variance within level 1 units (within-person) can be separated from variance between level 2 units (between-person). Intraclass correlation coefficients (ICC) was calculated to analyze which proportion of clinical insight total variance is due to within-person level (level 1) and between-person level (level 2).

Data analyses were performed using SPSS software (Version 18 for Mac, PASW Statistics), Mplus software (8.1), JMP Pro 15.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina) and HLM software (7.03). For all the tests, the level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### **3. Results**

#### *3.1. Sample description*

39 subjects were included in the study. Among them, 32 subjects completed the HAIS at baseline without missing data. Convergent validity analyses were conducted on this sub-sample of 32 subjects.

As described in Table 1, the participants were primarily male (51.3%), with an average age of 42.9 ( $SD = 10.1$ ) years old. Average study level was 12.8 years ( $SD = 2.6$ ). 87.2% ( $n = 34$ ) of individuals had a substance addiction and 12.8% ( $n = 5$ ) had a behavioral addiction, the most frequent main addiction was alcohol (41.0%). Median addiction criterion was 7 (3-11), with 72.2% ( $n = 26$ ) of subjects with a severe use disorder, 22.2% ( $n = 8$ ) with a moderate use disorder and only 5.6% ( $n = 2$ ) with a middle use disorder. Average clinical insight at baseline (HAIS) was 9.8 ( $SD = 4.3$ ;  $n = 32$ ). Completion rate on electronic interviews in EMA was 79.3% ( $n = 1732$ ).



### **3.2. Momentary clinical insight scale validity**

The one-dimensionality of *momentary clinical insight scale* (7 items) was not confirmed by the model fit indices (TLI = 0.974; CFI = 0.983; RMSEA = 0.344), as RMSEA is greater than the recommended 0.06. The structure of the *momentary clinical insight scale* was confirmed by principal components factor analysis, accounting for 88.6% of the total variance. The content of each dimension was considered relevant and meaningful by the group of experts: “*Recognition of Loss of control*” (RLC) for factor 1 (5 items), “*Attribution of problems*” (AP) for factor 2 (2 items) (Table 3). Internal consistency was good (Cronbach's  $\alpha$  coefficient = 0.92). The IIC has a sufficient level of correlation between items within a same factor, for both factors (Spearman's  $\rho > 0.3$ ). The item discriminant validity (IDV) was satisfactory as the correlation between items with their contributive factor was higher than items with the other factor (Table 4). Floor effects was 0% and ceiling effects ranged from 0% to 5.1% (Table 4).

### **3.3. Convergent validity**

As described in Table 5A, HAIS score was not correlated with *momentary clinical insight scale* (RLC or AP) ( $p > 0.05$ ). However, higher level of RLC was related to a higher level of AP ( $\rho = 0.68$ ;  $p < 0.0001$ ). Average insight levels (scores transformed to be on a same scale 0-1) were not different between HAIS and RLC (Wilcoxon test, paired sample,  $z = 1.79$ ;  $p = 0.07$ ), between HAIS and AP (Wilcoxon test, paired sample,  $z = 0.29$ ;  $p = 0.77$ ) nor between LC and AP (Wilcoxon test, paired sample,  $z = 1.09$ ;  $p = 0.27$ ).

As described in Table 5B, HAIS-m was not associated with sociodemographic or clinical related factors ( $p > 0.05$ ). For average momentary clinical insight scale level, RLC decreased when education increase ( $\rho = -0.39$ ;  $p = .03$ ), AP was higher for female than for male ( $z = -2.18$ ;  $p = .03$ ) and for individuals with current psychiatric comorbidities ( $z = 2.56$ ;  $p = .01$ ). Higher average AP level was associated with higher average of momentary craving ( $\rho = 0.46$ ;  $p < .01$ ) and higher average of retrospective craving ( $\rho = 0.39$ ;  $p = .03$ ). No other variables were associated with momentary clinical insight scale scores.

### **3.4. Clinical insight fluctuations**

Intraclass correlations showed that a part of total variance could be attributed to within-person fluctuations for different aspects of insight measured during EMA: 21.3% (item 8) to 33.7% (item 6) of the variance. factor, level 1 variance explained 18.8% of the overall variance for “*Recognition of Loss of control*”, and 21.5% for “*Attribution of problems*” factor (Table 5).

## 4. Discussion

The aim of this study was to develop and validate a *momentary clinical insight scale* to evaluate insight, and its fluctuations, using Ecological Momentary Assessment method among individuals with substance or behavioural addiction. The *momentary clinical insight scale* was inspired from the French version of the SUMD (Paillot et al., 2010), and was composed of 8 items. Results revealed two dimensions named “*Recognition of Loss of Control*” and “*Attribution of Problems*”. The current results did not show any association between the two dimensions of the *momentary clinical insight scale* (MCIS) and the HAIS score, the only scale available to assess clinical insight in addiction. We demonstrated for the first time that clinical insight presents within-person variations at daily level.

As expected, all items and both dimensions presented within-person fluctuations in daily life. Results confirmed the assumption that insight fluctuates over time. As already demonstrated in OCD (Landmann et al., 2019), and suggested for addiction (e.g., (Goldstein et al., 2009; Pickard and Ahmed, 2016)), insight in addiction appears as a phenomenon which is partially situation-bound and influenced by its temporal context. However, in our sample, the proportion of variance attributable to within-person fluctuations is around 20%, compared to around 40% in OCD (Landmann et al., 2019), suggesting that clinical insight could be more stable in addiction than in OCD. Future studies may explore which contextual factors are related to clinical insight fluctuations (e.g., emotions, substance use, cognitive performances). These results may have important clinical implications for addiction treatment efficiency. Previous studies highlighted that insight is a critical factor for treatment maintenance (for review: Raftery 2020). Longitudinal studies show that lower clinical insight was associated with an earlier relapse or less remission (Willems et al., 1973; Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b; Lambert et al., submitted (n°3)). One possible hypothesis is that fluctuations in clinical insight over time could alter the effectiveness or responsiveness of treatment, or alter the compliance across time, and could precipitate relapse. Future studies may examine how those fluctuations are related to observance and relapse of patients with addictions.

Internal psychometric properties of *momentary clinical insight scale* were good. Principal component factor analysis found two factors which explain 88% of the variance. The first factor, named “*Recognition of Loss of Control*” is related to items evaluating the

conviction to have an addiction, the perception of treatment needs and the attribution of craving (one of the four DSM-5 diagnostic criteria of loss of control) to addiction, as a pathological event and its role on use. The second factor is related to items evaluating the attribution of problems / damages (i.e., family, social, professional, etc.) to use and addiction. Interestingly, these two dimensions were correlated but not enough to belong to the same dimension which could be similar to the conceptual distinction made for DSM-5 criteria into: central core (e.g., loss of control, craving) and peripheral (e.g., consequences) (American Psychiatric Association, 2013; Auriacombe et al., 2018). Central features can be defined as symptoms and constructs that directly reveal the underlying internal dysfunction of the disorder, such as loss of control of use for substance use disorders (Martin et al., 2014), as it was observed for several substance use disorders (SUD) that loss of control criteria better fitted with SUD construct than other one (Kervran et al., 2020; Kervran et al., 2021). On the contrary, “Attribution of problems” insight dimension, as peripheral criteria reflecting consequences of addiction, could be more sensitive to type of addiction (substance or behavior) and their specific related damages. Further studies may examine this issue by conducting analyses for each addiction (e.g., alcohol, tobacco, gambling).

Convergent validity analyses revealed that none of the two dimensions of the MCIS was correlated with insight evaluated by HAIS at baseline. Several explanations are possible to understand this lack of correlation. The most evident one is that these two scales do not intrinsically measure exactly the same thing, that limit convergent validity analyses. First, the two scales do not evaluate exactly same dimensions of clinical insight, as are not based on the same concepts of insight (for review see: (Jaafari and Marková, 2011)). According to Jaafari and Markova, *“the phenomenon will be influenced by the concept of insight used by the clinician or researcher (...) we use different concepts of insight, containing different elements, ranging from a narrow to a broad view of this concept. Thus, clinicians or researchers, depending on the concept they use, highlight different aspects of insight in empirical studies”* (Jaafari and Marková, 2011). In terms of content, HAIS do not evaluate attribution of symptoms to addiction (e.g., craving) whereas three items are related to craving in our scale. The HAIS evaluated mostly perception of current treatment compared to previous addictive behavior, whereas MCIS evaluated current confidence on treatment to prevent use. Problems assessed in the HAIS concerned social damages and lack of empathy, whereas the momentary clinical insight scale also focuses on other problems (e.g., professional, money-related). Secondly, periods explored by the two scales are different, the HAIS concerns addictive behaviors before treatment,

whereas *momentary clinical insight scale* focuses on current addictive behaviors. Moreover, HAIS examines “general” perception of individuals according to their use behavior and addiction, not how they think at the moment. Finally, the HAIS was completed at the entrance in outpatient clinic (first week), whereas the *momentary clinical insight scale* after beginning of treatment, which can be several weeks after the baseline assessment. This could have impact insight, as treatment is known to increase clinical insight level (Raftery et al., 2020). However, this hypothesis seems unlikely as averages of clinical insight scores (HAIS, RLC, AP) were not significantly different (data not shown), although not correlated either. It is also possible that the two measures of insight were not correlated due to influence of environmental factors (e.g., laboratory / ecological assessment). Future studies could address these issues by comparison of score in *momentary clinical insight scale* with a clinical evaluation of insight by a psychiatrist, and assessed at several times, for example just before and after EMA periods.

Other convergent and divergent validity analyses revealed that HAIS score, RLC and AP dimensions show both similarities and differences in terms of correlations with socio-demographic or clinical related factors, including craving. It not seems congruent with the literature. One previous study highlighted that higher clinical insight (HAIS) was associated to less retrospective craving (Obsessive-Compulsive Disorder Scale) and more heavy drinking days, with a more homogenous sample and larger sample size (Dandaba et al., 2020a). In our sample, the factor “attribution of problems” was related to be a female, more craving (momentary and retrospective) and current psychiatric comorbidities. This divergence could perhaps be explained by difference in sample characteristics, as the other study only included inpatient participants for alcohol addiction whose hospitalization may not necessarily voluntary (Dandaba et al., 2020a) whereas present study included outpatient for several addictions who self-initiated their addiction treatment. Increase in sample size is needed to repeat analyses on alcohol sub-sample only to offer better comparability with this other study.

The current study has several limitations that need to be addressed. Firstly, these analyses were conducted with a ratio of 5:1 participants per item, which is acceptable, but the ideal sample size ratio 10:1 according to a recent review of best practices to develop a scale (Boateng et al., 2018). The psychometric analyses will therefore be repeated in a larger sample (ratio 10:1) to confirm the results, which will also make it possible to integrate item 3 excluded from the analyses. Secondly, convergent validity was tested with comparison with HAIS, that has been initial developed to assess insight of individual in alcohol detoxification. The French version

of HAIS has been adapted to be completed for alcohol addiction only, we may wonder if this scale is also adequate for other addiction populations. Future studies could address this issue by assessing a confirmation of clinical insight level with a clinical evaluation by a psychiatrist. Secondly, sample size prevents us to examine construct and convergent validities of this scale according to the addiction type. Additional analyses in a sub-sample with only alcohol addiction will be conducted to be compared to a previous study in a larger sample (Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b). Future studies should replicate and confirm our results for each addiction type.

## 5. Conclusion

In conclusion, the *momentary clinical insight scale* (MCIS) is a psychometrically acceptable self-reported questionnaire for evaluating clinical insight in EMA. The factor analysis revealed a two-dimensions structure, which refers to Recognition of Loss of control and Attribution of problems. Clinical Insight is confirmed to be a fluctuating phenomenon. These results may have important clinical implications for addiction treatment efficiency, as clinical insight is a critical factor to promote treatment initiation and maintenance, and may be related to relapse. Future studies are needed to further investigate and better understand which factors influence clinical insight fluctuations, and vice versa, how insight influences craving, use and relapse.

## 6. Bibliography

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5*.
- Antony, M.M., and Barlow, D.H. (2011). *Handbook of Assessment and Treatment Planning for Psychological Disorders.*: Guilford Press.
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., and Fatséas, M. (2016). "Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 307-310.
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., and Fatseas, M. (2018). "Diagnosis of addictions," in *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*, eds. H. Pickard & S. Ahmed. (London and New York: Routledge), 132-144.
- Biello, K., Salhaney, P., Valente, P.K., Childs, E., Olson, J., Earlywine, J.J., et al. (2020). Ecological momentary assessment of daily drug use and harm reduction service

- utilization among people who inject drugs in non-urban areas: A concurrent mixed-method feasibility study. *Drug and Alcohol Dependence* 214, 108167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108167>.
- Boateng, G.O., Neilands, T.B., Frongillo, E.A., Melgar-Quinonez, H.R., and Young, S.L. (2018). Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Frontiers in Public Health* 6, 149. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>.
- Buck, D., Jacoby, A., Massey, A., Steen, N., Sharma, A., and Ford, G.A. (2004). Development and Validation of NEWSQOL<sup>®</sup>, the Newcastle Stroke-Specific Quality of Life Measure. *Cerebrovascular Diseases* 17(2-3), 143-152. doi: <https://doi.org/10.1159/000075783>.
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., and Jaafari, N. (2020a). Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113. doi: <https://doi.org/10.3917/psy.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., et al. (2020b). Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107, 106433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- David, A.S. (1990). On insight and psychosis: discussion paper. *J R Soc Med* 83(5), 325-329.
- David, A.S. (2019). Insight and psychosis: the next 30 years. *Br J Psychiatry* 217(3), 521-523. doi: 10.1192/bjp.2019.217.
- David, A.S., Bedford, N., Wiffen, B., and Gilleen, J. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1594), 1379-1390. doi: 10.1098/rstb.2012.0002
- Degenhardt, L., Glantz, M., Evans-Lacko, S., Sadikova, E., Sampson, N., Thornicroft, G., et al. (2017). Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 16(3), 299-307. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20457>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., et al. (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(4), 356-363. doi: <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.640732>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., et al. (2016). Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>
- Drake, R.J. (2008). Insight into illness: impact on diagnosis and outcome of nonaffective psychosis. (1535-1645 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0035-0>
- Fatseas, M., and Auriacombe, M. (2009). "Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie " in *Abrégé d'addictologie*, ed. M. Lejoyeux. (Paris: Masson), 62-68.
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction* 110(6), 1035-1042. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Ghaemi, S.N., and Rosenquist, K.J. (2004). Is insight in mania state-dependent?: A meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 192(11), 771-775. doi: <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000145036.76435.c3>

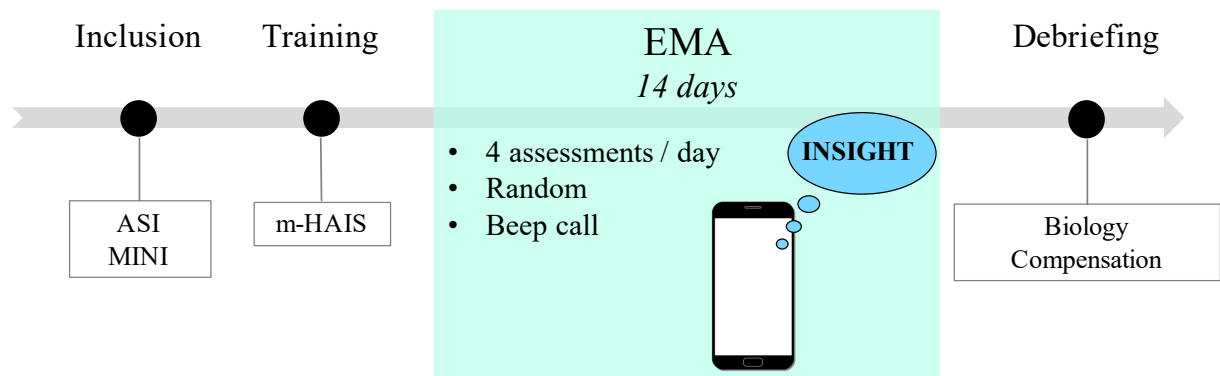
- Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Grant, B.F., Saha, T.D., Ruan, W.J., Goldstein, R.B., Chou, S.P., Jung, J., et al. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 73(1), 39-47. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2132>.
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Im, S.-B., Yoo, E.-H., Kim, J.-S., and Kim, G.-J. (2007). Adapting a Cognitive Behavioral Program in Treating Alcohol Dependence in South Korea. *Perspectives in Psychiatric Care* 43(4), 183-192. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2007.00133.x>.
- Jaafari, N., and Marková, I.S. (2011). Le concept d'insight en psychiatrie. *Annales Médico-Psychologiques* 169, 2.
- Jung, J.G., Kim, J.S., Kim, G.J., Oh, M.K., and Kim, S.S. (2011). Brief insight-enhancement intervention among patients with alcohol dependence. *J Korean Med Sci* 26(1), 11-16. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.1.11>
- Kaiser, H.F. (1958). The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika* 23(3), 187-200. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02289233>.
- Kent, S., and Yellowlees, P. (1994). Psychiatric and social reasons for frequent rehospitalization. *Psychiatric Services* 45(4), 347-350. doi: <https://doi.org/10.1176/ps.45.4.347>
- Kervran, C., Shmulewitz, D., Serre, F., Denis, C., Roux, P., Jauffret-Roustide, M., et al. (2021). Do DSM-5 substance use disorder criteria differ by user care settings? An item response theory analysis approach. *Addict Behav* 116, 106797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106797>
- Kervran, C., Shmulewitz, D., Serre, F., Stohl, M., Denis, C., Hasin, D., et al. (2020). Item Response Theory analyses of DSM-5 substance use disorder criteria in French outpatient addiction clinic participants. How much is craving special? *Drug Alcohol Depend* 212, 108036. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2020.108036](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108036).
- Kim, J.S., Kim, G.J., Lee, J.M., Lee, C.S., and Oh, J.K. (1998). HAIS (Hanil Alcohol Insight Scale): validation of an insight-evaluation instrument for practical use in alcoholism. *J Stud Alcohol* 59(1), 52-55. doi: <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.52>
- Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., et al. (2007). The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>
- Lambert, L., Auriacombe, M., Auriacombe, S., Thirioux, B., Jaafari, N., and Serre, F. (in progress (n°2)). Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction.
- Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., and Auriacombe, M. (submitted (n°3)). Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.
- Landmann, S., Cludius, B., Tuschen-Caffier, B., Moritz, S., and Külz, A.K. (2019). Mindfulness predicts insight in obsessive-compulsive disorder over and above OC symptoms: An experience-sampling study. *Behaviour Research and Therapy* 121, 103449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103449>.
- Martin, C.S., Langenbucher, J.W., Chung, T., and Sher, K.J. (2014). Truth or consequences in the diagnosis of substance use disorders. *Addiction* 109(11), 1773-1778. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12615>.

- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9(3), 199-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)
- Moeller, S.J., and Goldstein, R.Z. (2014). Impaired self-awareness in human addiction: deficient attribution of personal relevance. *Trends Cogn Sci* 18(12), 635-641. doi: 10.1016/j.tics.2014.09.003
- Moeller, S.J., Platt, J.M., Wu, M., and Goodwin, R.D. (2020). Perception of treatment need among adults with substance use disorders: Longitudinal data from a representative sample of adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 209, 107895. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107895
- O'Brien, C.P. (2008). Review. Evidence-based treatments of addiction. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363(1507), 3277–3286. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>
- Paillet, C., Ingrand, P., Millet, B., Amador, X.F., Senon, J.-L., Olié, J.-P., et al. (2010). Traduction et validation française de l'échelle d'évaluation de la conscience des troubles mentaux des patients schizophrènes : The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *Encephale* 36(6), 472-477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.12.008>.
- Pickard, H., and Ahmed, S.H. (2016). "How do you know you have a drug problem? The role of knowledge of negative consequences in explaining drug choice in humans and rats," in *Addiction and Choice*. (Oxford: Oxford University Press).
- Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., and Rehm, J. (2015). Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 10(32). doi: <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>
- Raftery, D., Kelly, P.J., Deane, F.P., Baker, A.L., Ingram, I., Goh, M.C.W., et al. (2020). Insight in substance use disorder: A systematic review of the literature. *Addict Behav* 111, 106549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106549>
- Raudenbush, S.W., Bruk, A.S., and Cheong, Y.F. (2004). *HLM 6: Hierarchical Linear and Nonlinear Modeling*. Scientific Software International, Inc. .
- Rehm, J., Allamani, A., Elekes, Z., Jakubczyk, A., Manthey, J., Probst, C., et al. (2015). Alcohol dependence and treatment utilization in Europe - a representative cross-sectional study in primary care. *BMC Fam Pract* 16, 90. doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0308-8>
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., and Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126(1-2), 118-123. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (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.
- Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., and Jaafari, N. (2020). The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>



- Willems, P.J., Letemendia, J.J., and Arroyave, F. (1973). A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>
- Worthington, R.L., and Whittaker, T.A. (2006). Scale Development Research: A Content Analysis and Recommendations for Best Practices. *The Counseling Psychologist* 34(6), 806-838. doi: 10.1177/0011000006288127.

**Figure 1: Study protocol**



Legend: ASI: Addiction Severity Index; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; m-EMA: Ecological Momentary Assessment.

**Table 1**Sample's characteristic ( $n = 39$ ).

<b>Baseline</b>	<b>M (SD) / % (n)</b>
Age <sup>a</sup>	42.9 (10.1)
Sex (male) <sup>b</sup>	51.3 (20)
Education (years) <sup>a</sup>	12.8 (2.6)
Addiction criteria <sup>c</sup>	7 (3-11)
Lifetime regular use (years)* <sup>a</sup>	17.8 (11.4)
Current use* <sup>a</sup>	22.8 (11.3)
Past addiction treatment (yes; $n = 35$ ) <sup>b</sup>	63.2% (24)
Population (Tx) <sup>b</sup>	89.7% (35)
Current poly-addiction (yes) <sup>b</sup>	84.6% (33)
Main addiction <sup>b</sup>	
<i>Alcohol</i>	41.0% (16)
<i>Cannabis</i>	2.6% (1)
<i>Stimulants</i>	15.4% (6)
<i>Sedatives</i>	2.6% (1)
<i>Food</i>	10.3% (4)
<i>Other behaviors</i>	2.6% (1)
<i>Tobacco</i>	25.6% (10)
Addiction type (Substance) <sup>b</sup>	87.2% (34)
Current psychiatric comorbidities (yes; $n = 37$ ) <sup>b</sup>	64.9% (24)
H AIS total score ( $n=32$ )	9.9 (4.3)
<b>EMA</b>	
Momentary craving <sup>a</sup>	3.8 (1.5)
<b>Debriefing</b>	
Retrospective craving <sup>a</sup>	5.8 (2.4)

Notes: Number of subjects ( $n$ ) is precise when data are missing when it is not  $n = 39$ . Legends: \* of the main addiction substance/behavior; a. mean ( $SD$ ); b. % ( $n$ ); c. median (range). FDR: Free Delay Recall; H AIS: Hanil Alcohol Insight Scale.

**Table 2**Factors characteristics of the *momentary clinical insight scale* (7-items,  $n = 39$ ).

<b>Momentary clinical insight scale (MCIS)</b> (8 items)		<b>Mean</b> <b>(SD)</b>	<b>Cronbach's</b> <b><math>\alpha</math></b>
<b>English version</b>	<b>French version</b>		
<b>“Now, ...”</b>	<b>« A cet instant, ... »</b>		
Item 1: “Do you think you have an addiction to (main addiction) ?”	« Pensez-vous avoir une addiction à (addiction principale) ? »	5.8 (1.6)	0.925
Item 2: “Do you think that your / one care is necessary to reduce your problems with (main addiction)?”	« Pensez-vous que votre / qu'une prise en charge est nécessaire pour réduire vos problèmes de (addiction principale) ? »	6.0 (1.5)	0.930
<i>Item 3: “Do you think your / one addiction medication can / will reduce your craving for (main addiction)?”</i>	<i>« Pensez-vous que votre / qu'un médicament pour l'addiction peut / pourrait réduire votre craving pour (addiction principale) »</i>	5.4 (1.6)	/
Item 4: “Do you think some of your problems are related to use of (main addiction)?”	« Pensez-vous que certains de vos problèmes sont liés à (addiction principale) ? »	5.1 (1.9)	0.937
Item 5: “Do you think some of your problems are related to an addiction?”	« Pensez-vous que certains de vos problèmes sont liés à une addiction ? »	5.3 (1.8)	0.931
Item 6: “Do you think your uses is in part related to craving for (main addiction)?”	« Pensez-vous que vos consommations sont en partie liées à du craving pour (addiction principale) ? »	5.5 (1.6)	0.921
Item 7: “Do you think your craving for (main addiction) is due to an addiction?”	« Pensez-vous que votre craving pour (addiction principale) est dû à une addiction ? »	5.7 (1.5)	0.921
Item 8: “Do you think your craving is different, "abnormal" or pathological?”	Pensez-vous que votre craving pour (addiction principale) est une envie différente, « anormale » ou pathologique ?	5.3 (1.7)	0.925

Legend: the item 3 (grey and italic) was excluded from the other analyses.

**Table 3**

Inter-item and Item-total correlations and rotation of the component matrix of momentary clinical insight scale (7-items, n=39).

Items	Inter-item correlations						Item-total correlations		Rotated matrix	
	6	7	2	1	8	4	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2
6							<b>0.89</b>	0.53	<b>0.902</b>	0.321
7	<b>0.83</b>						<b>0.85</b>	0.51	<b>0.898</b>	0.328
2	<b>0.60</b>	<b>0.78</b>					<b>0.69</b>	0.45	<b>0.894</b>	0.202
1	<b>0.78</b>	<b>0.75</b>	<b>0.81</b>				<b>0.77</b>	0.56	<b>0.863</b>	0.312
8	<b>0.77</b>	<b>0.74</b>	<b>0.49</b>	<b>0.56</b>			<b>0.70</b>	0.62	<b>0.703</b>	<u>0.512</u>
4	0.47	0.45	0.42	0.52	0.56		0.57	<b>0.93</b>	0.276	<b>0.937</b>
5	0.57	0.56	0.47	0.59	0.66	<b>0.93</b>	0.66	<b>0.93</b>	0.329	<b>0.933</b>

Notes: Inter-item and Item-total correlations used Spearman's tests ( $\rho$ ), for  $\rho < 0.5$  ( $p < 0.01$ ) and  $\rho > 0.5$  ( $p < 0.001$ ). Item-total correlations: total score of the own component was calculated without the concern item.

**Table 4**

Factors characteristics of the two factors extracted from *momentary clinical insight scale* (7-items, n=39).

<b>Dimensions</b>	<b>Items</b>	<b>M (SD)</b>	<b>IIC (min- max)</b>	<b>IDV (min- max)</b>	<b>Floor effect (%)</b>	<b>Ceiling effect (%)</b>	<b>Cronbach's <math>\alpha</math></b>
<b>RLC</b>	1,2,6,7,8	5.6 (1.3)	0.69-0.89	0.45-0.62	0	0	0.950
<b>AP</b>	4,5	4.9 (1.7)	0.93	0.57-0.66	0	5.1	NA (only 2 variables)

Notes:

RLC: Recognition of Loss of Control

AP: Attribution of Problems

IIC: Item internal consistency (item-to-own dimension correlation)

IDV: Item discriminant validity (item-to-other dimensions correlation)

**Table 5**Convergent validity tests ( $n = 32$ ).

Convergent validity	HAIS		Momentary clinical insight scale (MCIS) <i>aggregated scores</i>			
			RLC		AP	
	coef.	<i>p</i>	coef.	<i>p</i>		
<b>RLC</b>	0.13	0.47				
<b>AP</b>	0.13	0.49	<b>0.68</b>	<b>&lt;.0001</b>		
<b>Baseline</b>						
Age <sup>a</sup>	0.34	0.06	0.32	0.08	0.01	0.94
Sex (male) <sup>b</sup>	-0.06	0.95	-1.80	0.07	<b>-2.18</b>	<b>0.03</b>
Education (years) <sup>a</sup>	-0.19	0.30	<b>-0.39</b>	<b>0.03</b>	-0.34	0.06
Addiction criteria <sup>c</sup>	-0.06	0.75	-0.13	0.48	0.12	0.50
Current use *(days) <sup>a</sup>	-0.17	0.34	0.13	0.49	0.19	0.30
Lifetime regular use* (years) <sup>a</sup>	-0.08	0.69	0.16	0.39	0.04	0.85
Past addiction treatment (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	-1.56	0.12	-1.96	0.05	-1.30	0.19
Current poly-addiction (yes) <sup>b</sup>	0.47	0.64	-0.62	0.53	-0.67	0.50
Addiction type (Substance vs Behavior) <sup>b</sup>	0.34	0.73	-0.47	0.64	0.65	0.52
Current psychiatric comorbidities (yes; $n = 31$ ) <sup>b</sup>	0.23	0.82	1.29	0.20	<b>2.56</b>	<b>0.01</b>
<b>EMA</b>						
Momentary craving <sup>a</sup>	-0.18	0.32	0.27	0.14	<b>0.46</b>	<b>&lt;.01</b>
<b>Debriefing (EMA)</b>						
Retrospective craving <sup>a</sup>	0.13	0.46	0.26	0.15	<b>0.39</b>	<b>0.03</b>

Notes: Number of subjects ( $n$ ) is precise when data are missing when it is not  $n = 39$ . Legends: \* of the main addiction substance/behavior; a. mean ( $SD$ ); b. % ( $n$ ); c. median (range). FDR: Free Delay Recall; HAIS: Hanil Alcohol Insight Scale; RLC: Recognition of Loss of control; AP: Attribution of problems.

**Table 6**

Within- and between-person part of the variance of the momentary clinical insight scale items ( $n = 39$ ).

<b>Momentary clinical insight scale</b>	<b>ICC (Between-person)</b>	<b>1-ICC (Within-person)</b>
Item 1 (Addiction)	69.5%	30.5%
Item 2 (Treatment need)	74.8%	25.2%
<i>Item 3 (Medication - Craving)</i>	72.4%	27.6%
Item 4 (Problems – Use)	76.0%	24.0%
Item 5 (Problems – Addiction)	76.0%	24.0%
Item 6 (Craving – Use)	67.3%	32.7%
Item 7 (Craving – Addiction)	72.3%	27.8%
Item 8 (Craving pathological)	78.7%	21.3%
<b>Insight dimensions</b>		
Loss of control (5 items)	81.2%	18.8%
Attribution of problems (2 items)	78.5%	21.5%

Notes: Nul models. Statistics: d.f. = 38;  $p < 0.001$ , for all models. ICC: Intraclass correlation coefficients.



**Manuscript 5 : “Fluctuations of clinical insight in daily life  
influences craving intensity in addiction.”**

Manuscript in prep

## **Fluctuations of clinical insight in daily life influences craving intensity in addiction.**

L. Lambert<sup>1,2,3</sup>, L. Donnadieu<sup>1,2,3</sup>, B. Thirioux<sup>4</sup>, N. Jaafari<sup>4,5</sup>, M. Auriacombe<sup>1,2,3,6</sup>, F. Serre <sup>\*1,2,3</sup>

### **Affiliations**

<sup>1</sup> University of Bordeaux, SANPSY, F-33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> CNRS, SANPSY, USR 3413, F-33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Pôle Interétablissement d'Addictologie, CH Ch. Perrens and CHU de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Unité de Recherche Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, F-86000 Poitiers, France

<sup>5</sup> Université de Poitiers, F-86000 Poitiers, France

<sup>6</sup> Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa., USA

### **\*Corresponding author**

Fuschia SERRE

e-mail: fuschia.serre@u-bordeaux.fr

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

Tel: +33 556 563 486

Fax: +33 556 561 727

Main text words: 5915

Abstract words: 319

Figures: 2

Tables: 4

## Abstract

**Introduction:** Clinical insight and craving seem to be related, at between-person level, among individuals with addiction. Using Ecological Momentary Assessment (EMA), craving has been shown to fluctuate over time, at within-person level, and this may also be possible for clinical insight. However, association between fluctuations of clinical insight and craving remains unknown. **Objective:** Our aim was to examine, at the within-person level, the influence of fluctuations in clinical insight on craving intensity, response to cues, and use in daily life using EMA among individuals with substance or behavioral addictions. **Methods:** Participants were recruited from outpatient addiction clinics and harm reduction services. They completed a baseline evaluation using the Addiction Severity Index (ASI) and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Participants completed a 14-days Ecological Momentary Assessment protocol to capture momentary craving and clinical insight (Recognition of Loss of control and Attribution of problems). Data were analyzed using Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM). **Results:** A decrease of clinical insight (RLC: “Recognition of Loss of Control” dimension) was strongly associated with a decrease of craving intensity self-reported at the next assessment, even after adjustment on craving at T0 ( $\gamma = 0.212, p < 0.001$ ), and this association remained significant after adjustment on age, sex, education, addiction type, addiction severity, average level of craving and insight (RLC), craving and use at T0 ( $\gamma = 0.261, p = 0.007$ ). Higher craving intensity was associated with higher concurrent ( $\gamma = 0.096, p < 0.001$ ) and later level of insight (RLC), adjusted on RLC at T0 ( $\gamma = 0.014, p = 0.046$ ). Insight was not found associated with number of cues and use reported in daily life. **Conclusion:** Momentary decrease of clinical insight was prospectively and bidirectionally linked to a decrease of craving intensity reported in the following hours. Future studies are needed to further investigate and better understand how clinical insight impacts craving, use, and relapse.

## Key words

Addiction; Clinical Insight; Ecological Momentary Assessment; Craving; Relapse

# 1. Introduction

Addiction is characterized by an impaired control of use of reinforcing substances or behaviors and repeated relapses after attempts to stop (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). Craving is a transient, intrusive and unwanted desire to use a substance or an addictive behavior, and a major risk for use and relapse (American Psychiatric Association, 2013; Serre et al., 2015), and consequently considered as a target for treatment (Tiffany and Wray, 2012; Auriacombe et al., 2016). However, despite the importance of this phenomenon, without available biomarkers, it is still necessary to rely on self-reporting to study craving.

Capacity to self-report craving could be impacted by the individual's ability to correctly recognize and estimate craving. According to the theoretical model of metacognitive hub of craving, craving may have an implicit (unconscious) form and an explicit one whose appearance depends on the individual's metacognitive abilities (Flaudias et al., 2019). Metacognition is the process of thinking about one's own mental states. Insight is a multidimensional mental state which refers to the psychiatric form of awareness of illness (Thirioux et al., 2020). Clinical insight, one sub-dimension of insight, is the recognition / awareness of one's mental illness, its symptoms, consequences and the need for treatment (Thirioux et al., 2020). Clinical insight alteration is associated with lower metacognitive abilities (David et al., 2012; Vohs et al., 2016) and low cognitive abilities, especially executive functions and memory (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014), leading to a denial or an underestimation of illness severity, its symptoms and their consequences (e.g., (Rinn et al., 2002; Kim et al., 2007; Yen et al., 2008; Schuckit et al., 2020)). Thus, one of the factors that might interfere with the ability to report explicit craving may be individual clinical insight level (Noel et al., 2013; Lambert et al., accepted (n°1)).

Interestingly, lower clinical insight has been associated with higher probably to relapse or a poorer prognosis compared to a better insight (Willems et al., 1973; Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b; Lambert et al., submitted (n°3)). Among the hypotheses to explain this link between insight, craving and relapse, it would be possible that a low clinical insight impairs transition from implicit to explicit craving, leading to a lower self-report of explicit craving, but to an increased risk of relapse, explained by other mechanisms or automatic behaviors (Dandaba et al., 2020b). In the same time, it is also possible that having low insight can increase

the strength of the prospective link between craving (explicit) and use, for example by not wanting to cut down on use, not seeing craving as a problem, or trying less to control it when it occurs.

Some studies have explored the influence of insight level on craving, but only at the between-person level, and by considering that these two phenomena are stable (Moeller et al., 2014; Dandaba et al., 2020a; Dandaba et al., 2020b; Moeller et al., 2020; Lambert et al., accepted (n°1)). Nevertheless, it is also possible that clinical insight and craving interact at the within-person level, i.e., fluctuation of one influence fluctuation of the other one within the same individual.

Craving is a dynamic state that can vary very rapidly over the course of a day (Drummond et al., 2000; Sayette et al., 2000; Cleveland et al., 2021). The Ecological Momentary Assessment (EMA) method is well suited to assess fluctuating factors such as craving (Serre et al., 2012; Reichert et al., 2021). This method allows the collection of data in near real time through repeated questionnaires delivered in daily life using smartphones. This method enables to assess behaviors in natural environments, to limit retrospective bias, and to study the chronology of events (Stone and Shiffman, 1994). Using a validated EMA protocol, a previous study highlighted a unidirectional prospective link cues – craving – use among participants who initiated outpatient treatment for a substance use disorder (Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2018). In these studies, an increased number of cues predicted an increase of craving intensity in the following hours, which in turn predicted a higher probably of self-report of use at the next evaluation.

In psychiatry, clinical insight has long been considered as a stable trait, but studies are accumulating to demonstrate that it could be a more variable state (Marková, 2011; David, 2019; Thirioux et al., 2020). Two recent studies using EMA method have highlighted that clinical insight can present within-person fluctuations during the same day in obsessive-compulsive disorder (Landmann et al., 2019) and in addiction (Lambert et al., in prep (n°4)).

To our knowledge, no study has examined insight and craving interactions at a within-person level. According to hypotheses presented previously at the between-person level, we could expect that in the same individual, a momentary decrease in clinical insight could be associated with a reduction in the transition from implicit to explicit craving, leading to less

momentary craving. Consequently, a reduced link between cues and craving is expected. Yet, even if explicit craving decreases, we may expect an increase of the link between craving and substance use, explained by the influence of insight in the way to resist craving and its determinants, and *in fine* more likelihood of use.

Other mechanisms are possible. For example, certain events (e.g., substance use, fatigue, stress) could momentarily reduce insight by altering cognitive function or internal perception (Dean et al., 2015; Moore et al., 2017; Höller et al., 2021) which are needed for insight development (Nair et al., 2014) and be, in parallel, associated with a change in craving intensity in the following hours, without a direct causal link between insight and craving.

On the other hand, a change in craving may also be related to a change in subsequent clinical insight. Craving could transiently impair cognitive functions including executive functions and memory (Zwaan et al., 2000). As insight is partly based on these cognitive abilities, we could hypothesize that a craving episode could also transiently decrease clinical insight. At the opposite, it is possible that episodes of craving, perceived as a negative and unwanted event, difficult to control, could contribute transiently to an improvement of clinical insight. Accordingly, an increase in craving would then be associated with an increase in clinical insight.

The hypotheses tested in this article are the following: fluctuations of clinical insight are prospectively associated with fluctuations in craving intensity, in a bidirectional way, and impact the strength of the prospective link between cues, craving and use.

Our aim was to examine at the within-person level the influence of fluctuations in clinical insight on craving intensity, and on the link between cue, craving and use in daily life using EMA method among individuals with substance or behavioral addiction.

## **2. Methods**

### ***2.1. Participants***

Participants were recruited in outpatient addiction clinic (Tx) and harm-reduction service (HR) in Bordeaux, Nouvelle-Aquitaine, France. Eligible subjects were into the first

month of outpatient addiction treatment (Tx) or active substance users in harm reduction settings (HR), were over 18 years old, identified at least one main addiction, met DSM-5 criteria for this addiction, and had sufficient understanding and use of French to participate. Non-inclusion criteria were disability incompatible with the understanding or use of the EMA, be under guardianship or curatorship or illiteracy or, for HR participants only, to receive an addiction treatment for the *main addiction*. This study was approved by French biomedical research regulations and ethical committees (CNIL, CPP, CEEI/IRB). Participants were included after an informed consent procedure.

Participants recruited in outpatient clinic received standard comprehensive care during the study combining pharmacotherapy when available and individual behavioral treatment focused on relapse prevention and psychosocial support. Full abstinence was encouraged but not mandatory (Fatseas and Auriacombe, 2009). Participants recruited in HR program were not receiving treatment for addiction and no modification of use was requested.

## **2.2. Study design**

All participants received a baseline clinical interview with a trained research interviewer, the same day as treatment entry for Tx population, to evaluate eligibility. All eligible subjects were offered participation in the study. Then, they receive a training session to use EMA application, and were given a smartphone to carry with them for 14 days. During EMA period, participants completed four electronic interviews (5 minutes each) per day, randomly distributed with regard to their sleep schedule. Additional urine analysis, carbon monoxide and alcohol breath tests were conducted to increase the validity of self-report information (Denis 2012). At the end of the 14 days, participants returned the smartphone, completed a debriefing interview, biological test (urinary dosage) and received a financial compensation as a function of their completion during EMA (up to 100 euros for those who completed more than 75% of the EMA questionnaires) (Figure 1).

## **2.3. Selection of the main addiction**

Participants were assigned to one *main addiction* group based on their main problematic use reported by the ASI (Drug and Alcohol section, Question 14 (D14)). When more than one (or no) main problematic use was identified, main addiction was selected according to addiction severity (ASI-Interviewer Severity Ratings) and number of DSM-5 criteria.

## **2.4. Instruments and measures**

### **2.3.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) adapted for DSM 5 addiction**

We adapted the MINI structured interview (Sheehan, 2016) to explore current DSM-5 Use Disorder diagnosis (over the past 12 months) using the 11 criteria of SUD and the 9 criteria of gambling disorder (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2013). SUD criteria were also adapted to food addiction and other behavioral addictions (e.g., sex).

More than one current addiction diagnosis defined by DSM-5 thresholds (including tobacco, food addiction and addictive behaviors) was qualified as “*poly-addiction*”.

“*Diagnostic severity*” was defined according to the DSM-5 cut-offs (e.g., for SUD, mild: 2-3 criteria, moderate: 4-5 criteria, severe:  $\geq 6$  criteria) and “*Addiction criteria*” was the number of endorsed DSM-5 criteria.

“*Current comorbidities*” included all current diagnosis from axis 1 of the DSM-IV plus psychosis diagnostic.

### **2.3.2. Addiction Severity Index (ASI)**

The ASI is a multidimensional semi-structured interview to assess impairments that commonly occur due to substance-related disorders (McLellan et al., 1992). We used a modified and validated French version of the ASI (m-ASI), adapted to include tobacco and behavioral addictions (Denis et al., 2016). The m-ASI explores use over lifetime and the past 30 days. Severity scores (Interviewer Severity Ratings: ISR) are estimated by a trained interviewer (range 0-9).

“*Current use*” assessed the number of days of use in the past 30 days.

“*Lifetime regular use*” assessed the number of years of regular use, which was defined as at least 2 times per week for 6 months or more.

### **2.3.3. Ecological Momentary Assessment (EMA)**

Feasibility and validity of a comparable ambulatory protocol has been previously demonstrated in a similar population (Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015; Biello et al., 2020). EMA assessments were personalized to assess main addiction and personalized cues of each participant.

## **Craving**



At each electronic interview, participants were asked to rate the maximum level of craving; i.e., the desire to use the [*main addiction*] that they felt since the previous assessment (approximately 4 hours) on a seven-point numerical scale (1, no desire to 7, extreme desire) (Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2018).

### ***Clinical insight***

At each electronic interview, current level of insight was assessed using the Momentary Clinical Insight Scale developed for this study (Lambert et al., in prep (n°4)). Factor analysis demonstrated a 2-dimensional structure of the scale: “*Recognition of Loss of Control*” (RLC) (5 items) and “*Attribution of Problems*” (AP) (2 items), and has good psychometric quality (internal validity: Cronbach’s  $\alpha = 0.92$ ) (Lambert et al., in prep (n°4)). The RLC dimension explore the certainty of having an addiction (item 1), perception of treatment need (item 2), perception of craving as pathological and its attribution to use and addiction (items 6, 7, 8). The AP dimension explore the attribution of problems (e.g., social, professional) to use and addiction (items 3, 4). Each item was rate on a Likert scale between 1 (*I am sure it's not*) to 7 (*I am sure it is*). For analysis, a total score ranging from 1 to 7 was obtained for each dimension (RLC and AP) by averaging all items’ scores of this dimension. The higher the score, the better the clinical insight.

### ***Cues and use***

At each assessment, participants were asked if they had been in contact with cues: standard (“substance” or “behavior”-specific) and personal (specific contexts paired with their own [*main addiction*] use) (Fatseas et al., 2015). For analysis, standard and personals cues were pooled together and were referred to as “Cues”. Participants also reported use of the [*main addiction*], since the previous assessment, followed by questions concerning the use of any other psychoactive substances during that time period.

## ***2.5. Statistical analysis***

Descriptive statistics included frequencies and percentages of categorical variables and means and standard deviations of continuous variables.

Hierarchical linear and nonlinear modeling (HLM) (Raudenbush et al., 2004) was used to account for the multilevel structure of the data that involved within-person variance (level 1)

for insight, cues, craving and use reported in daily life, as well as between-person variance (level 2) for clinical and sociodemographic characteristics.

Insight dimensions Recognition of Loss of Control (RLC) and Attribution of Problems (AP) were separate in the analyses.

First, descriptive models were conducted to test the influence of time (day in the EMA protocol) on RLC, AP, craving, cues and use reports.

The primary objective of examining the association of insight with craving was achieved by random coefficient models that simultaneously included the level of insight (RLC or AP) at any given assessment (T0) as a predictor of craving levels at the next assessment (T1, approximately 4 hours later). All time-lagged analyses examined within-day (and not across-day) associations, and controlled for the status of the dependent variable at the T0 assessment. The  $\gamma$ -coefficients generated from these models represent the average within-person association between a predictor (e.g., insight level) and the outcome (e.g., craving intensity), and the  $t$ -ratios are the test statistic values for the null hypotheses in which corresponding parameters are equal to zero. The reciprocal association was also tested with craving as predictor and insight as outcome.

In order to examine the influence of insight fluctuations on the cues – craving – use association, similar models were first used to verify the prospective associations between cues and craving and between craving and use. Then, analyses examined the cross-sectional (T0-T0) and prospective (T0-T1) bidirectional associations between insight and cues, craving and use respectively. Finally, the hypothesis that clinical insight levels influence the relationships between cues, craving and use was tested by adding the cross-level interaction of insight T0 with number of cues at T0 on the prediction of craving at T1, and the cross-level interaction of insight T0 with craving intensity at T0 on the prediction of use at T1.

In all analyses, continuous variables were group-centered (i.e., centered around the individual's own mean) for within-person variables, and grand-centered (around the sample average) for between-person variables. When models showed a significant association, a second model was run to control on: age, sex, education, addiction severity, plus individual's average of craving / insight (level 2).

Analyses were conducted by pooling all participants together (regardless of the *main addiction* group) and by using addiction type (substance or behavior) as a covariate in order to examine its influence. Missing data were handled by excluding that particular observation from analyses.

Data analyses were performed using SPSS software (Version 18 for Mac, PASW Statistics), JMP Pro 15.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina) and HLM software 7.03 version. For all the tests, the level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### **3. Results**

#### ***3.1. Sample description***

From November 2019 to September 2021, 70 individuals who sought treatment in outpatient addiction clinic and 11 individuals from harm reduction service met inclusion criteria for the study and were proposed to participate. Among the eligible individuals to whom the study was proposed, 39 subjects (48.1%) agreed to participate and were included in the study. Minimum threshold of completion rate for EMA reports was fixed at 33% to be included in analyses, but all participants were above this threshold.

As described in Table 1, the sample was fairly even between males and females (51.3%), with an average age of 42.9 ( $SD = 10.1$ ) years. A majority ( $n = 34$ ) had a substance as main addiction and 5 a behavioral addiction, and the most frequent main addiction was alcohol (41.0%). Median number of addiction criteria was 7 (3-11), with 71.8% ( $n = 28$ ) of subjects with a severe use disorder, 23.1% ( $n = 9$ ) with a moderate use disorder and only 5.1% ( $n = 2$ ) with a mild use disorder.

#### ***3.2. Description of EMA reports***

Completion rate on electronic interviews in EMA was 80.4% ( $n = 1755$ ). As shown in Table 1, participants continued to use the main addiction substance/behavior for the two-week assessment period (44.2% of EMA reports). Other substance use was also frequent over this period (61.4% of EMA reports). Use of these additional substances was explained in most cases by cigarette smoking (50.0% of EMA reports), cannabis (11.3%), alcohol (9.5%) and e-cigarette with nicotine use (5.8%), use of other substances was marginal ( $< 2\%$ ). Most

observations also included reports of exposure to multiple cues (75.5%), whether standard or person-specific.

As the day of the study progressed, decrease was observed in the intensity of craving ( $\gamma = -0.034$ , standard error (SE) = 0.015,  $t = -2.305$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p < 0.001$ ). No significant change was observed for the number of cues encountered ( $\gamma = -0.020$ , SE = 0.032,  $t = -0.614$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.543$ ), the frequency of the [*main addiction*] use ( $\gamma = -0.010$ , SE = 0.021,  $t = -0.468$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.643$ ), and the clinical insight level (Recognition of Loss of Control:  $\gamma = -0.015$ , SE = 0.012,  $t = -1.227$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.227$ ; Attribution of problems:  $\gamma = -0.012$ , SE = 0.019,  $t = -0.596$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.555$ ).

### **3.3. Cues – craving – use associations**

Number of cues at T0 was prospectively associated with craving at T1 (3.5 hours later on average) ( $\gamma = 0.083$ , SE = 0.038,  $t = 2.187$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.035$ ), but the association lost significance when adjusted on craving T0 ( $\gamma = 0.010$ , SE = 0.033,  $t = 0.321$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.750$ ). Craving at T0 was strongly associated with use at T1 ( $\gamma = 0.187$ , SE = 0.059,  $t = 3.154$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.003$ ) (Figure 2).

### **3.4. Clinical insight influence on the cues - craving – use association**

As shown in Table 2 and Figure 2, the Insight dimension “Recognition Loss of control” (RLC) at T0 was strongly and positively correlated with Craving intensity reported at the next assessment T1 ( $\gamma = 0.212$ , SE = 0.056,  $t = 3.766$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p < 0.001$ ), but not with the number of cues, nor the probability of use at T1. RLC insight dimension remained a significant predictor of craving at T1 after adjustment on age, sex, education, addiction type, addiction severity, mean level of craving and insight (RLC), craving and use at T0 ( $\gamma = 0.261$ , SE = 0.090,  $t = 2.903$ ,  $d.f. = 31$ ,  $p = 0.007$ ).

The Insight dimension “Attribution of problems (AP)” at T0 was not associated with subsequent cues ( $\gamma = -0.014$ , SE = 0.098,  $t = -0.143$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.887$ ), craving ( $\gamma = 0.065$ , SE = 0.066,  $t = 0.988$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.329$ ) or use ( $\gamma = 0.072$ , SE = 0.089,  $t = 0.815$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.420$ ) at T1.

As shown in Table 3 and Figure 2, the cross-level interaction term between Insight (RLC dimension) and number of cues at T0 was not significantly associated with craving at T1 ( $\gamma = -0.008$ , SE = 0.119,  $t = -0.705$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.485$ ). Similarly, the cross-level interaction term

between Insight (RLC) and craving at T0 was not significantly associated with use at T1, although a trend seems to emerge when not adjusted on use at T0 ( $\gamma = -0.077$ ,  $SE = 0.044$ ,  $t = -1.728$ ,  $p = 0.092$ ).

Same results were observed for the AP dimension of insight: the cross-level interaction term between Insight and number of cues at T0 was not significant to explain craving at T1 ( $\gamma = 0.003$ ,  $SE = 0.106$ ,  $t = 0.318$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.752$ ), nor the cross-level interaction term between Insight and craving at T0 to explain use at T1 ( $\gamma = -0.024$ ,  $SE = 0.030$ ,  $t = -0.799$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.429$ ).

### ***3.5. Cues, craving and use as predictor of clinical insight level***

Concerning cross-sectional analyses of RLC dimension of insight, a higher insight experienced at T0 was associated with higher craving intensity ( $\gamma = 0.096$ ,  $SE = 0.020$ ,  $t = 4.853$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p < 0.001$ ), more use ( $\gamma = 0.216$ ,  $SE = 0.052$ ,  $t = 4.118$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p < 0.001$ ), and a higher number of cues ( $\gamma = 0.040$ ,  $SE = 0.013$ ,  $t = 2.946$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.005$ ) reported at T0, i.e., felt, realized or encountered since the last questionnaire (3.5 hours before on average).

As show in Table 4 and Figure 2, a higher RLC at T1 was significantly predicted by higher craving intensity reported at T0 ( $\gamma = 0.014$ ,  $SE = 0.007$ ,  $t = 2.064$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.046$ ), but not by number of cues at T0 ( $\gamma = -0.002$ ,  $SE = 0.006$ ,  $t = -0.296$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.769$ ), or use at T0 ( $\gamma = 0.019$ ,  $SE = 0.053$ ,  $t = 0.366$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.717$ ).

Concerning cross-sectional analyses of AP dimension of insight, a higher insight experienced at T0 was associated with higher craving intensity ( $\gamma = 0.061$ ,  $SE = 0.020$ ,  $t = 3.084$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.004$ ), more use ( $\gamma = 0.148$ ,  $SE = 0.057$ ,  $t = 2.590$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.014$ ), but not by number of cues ( $\gamma = 0.008$ ,  $SE = 0.012$ ,  $t = 0.632$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.531$ ) reported at T0, i.e., felt, realized or encountered since the last questionnaire (3.5 hours before on average).

No prospective association was found between cues ( $\gamma = -0.010$ ,  $SE = 0.007$ ,  $t = -1.415$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.165$ ), craving ( $\gamma = -0.009$ ,  $SE = 0.013$ ,  $t = -0.685$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.498$ ) or use ( $\gamma = -0.005$ ,  $SE = 0.051$ ,  $t = -0.101$ ,  $d.f. = 38$ ,  $p = 0.920$ ) at T0, and AP insight experienced at T1.

## **4. Discussion**

Our main objective was to examine, at the within-person level, the influence of fluctuations in clinical insight on craving intensity, and on the "cues – craving – use" association

(Auriacombe et al., 2018), in daily life using EMA method among individuals with substance or behavioural addiction. Clinical insight level was assessed using the Momentary Clinical Insight Scale, developed for EMA studies, and composed of two dimensions respectively named “Recognition of Loss of control” and “Attributions of problems” (Lambert et al., in prep (n°4)). Results showed, for the first time, that a momentary decrease of clinical insight (RLC dimension only), was prospectively and bidirectionally associated to a decrease of craving intensity self-reported in the following hours, adjusting for sociodemographic factors, addiction severity, mean level of craving, and concomitant substance use. However, clinical insight (both dimensions) was not found associated with number of cues reported, nor frequency of use, in prospective models, in one way as in the other. In our sample, insight did not significantly moderate the prospective relationship between cues and craving, nor between craving and use, even if a trend was observed for the later.

These results are consistent with previous studies which showed that, at between-person level, lower clinical insight was associated with lower craving (Dandaba et al., 2020a; Lambert et al., accepted (n°1)), even if other studies did not find this association (Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014; Dandaba et al., 2020b; Moeller et al., 2020). Insight is, by definition, the recognition / awareness of one’s mental illness and its symptoms (Thirioux et al., 2020). It therefore seems expected to observe that when insight decreases, level of craving reported in the following hours also decreases. Although it is beyond the goal of this study, it is interesting to note that, according to neuroimaging studies, both clinical insight and craving are sustained by functional abnormalities in the same brain regions, including for example the anterior insula that is involved in interoception (perception and processing of internal body signals) (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014; Moeller et al., 2020). A possible involvement of interoceptive abilities, which may fluctuate at daily basis too (Höller et al., 2021), cannot be ruled out. Assuming that insight can be considered as a metacognitive ability (Noël et al., 2013), our results may also be interpreted regarding the metacognitive hub model of craving (Flaudias et al., 2019): momentary decrease of insight may limit the transition from implicit to explicit craving. However, this perspective supposed a reduction of the cues – craving link when insight is low, which is not supported by our results. Finally, lower insight is related to lower episodic memory and executive functions (e.g., (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014; Poncin et al., 2015)), that are known to fluctuate over time (e.g., (Schmitter-Edgecombe et al., 2020)). As craving assessment was close to real-time, but still retrospective over few hours in our study, we could hypothesize that both lower insight and lower craving may be a consequence to a momentary

decrease of cognitive abilities. Preliminary analyses conducted at the between-person level suggested that episodic memory capacities could moderate the influence of insight on craving (Lambert et al., in progress (n°2)). This result has to be considered with caution, as it is among a small sample ( $n = 23$ ), that did not show any correlation between episodic memory scores and craving intensity or clinical insight.

Interestingly, in our analyses, insight decrease was not found related to frequency of use, suggesting that the influence of insight on self-reported craving may not modify probability of use, and relapse. However, at the between-person level, some studies in addiction suggest that low clinical insight relates to earlier relapse (Kim et al., 2007; Dandaba et al., 2020b) and lower probability to successful quit (Lambert et al., submitted (n°3)), after or during addiction treatment. Interestingly, Dandaba et colleagues showed that the interaction between lower insight and higher alcohol implicit associations leads to greater risk of relapse, whereas clinical insight and implicit associations were not associated to relapse when considered separately (Dandaba et al., 2020b). Implicit association task (IAT) is a validated measure of automatic bias related to habitual behaviors (e.g., (Wiers and Stacy, 2006)). According to Noel and colleagues, insular cortex activity, that could be linked to physiological craving, could exacerbate the activity of the habit/impulsive system (Noel et al., 2013). Taken together, this could lead to the interpretation, that, in this previous study, when insight was low, an increase of implicit craving could promote automatic behaviors that lead to increased relapse risk (Dandaba et al., 2020b). This will be consistent with the assumption made by Goldstein et al, *“it is (...) possible that compromised awareness enhances the influence of automatized action schemata leading to uncontrollable drug-seeking behaviors”* (p. 377) (Goldstein et al., 2009). However, if this hypothesis was correct, we would observe an increase of use when insight decreases, and a decrease in the intensity of the link between explicit craving and use, as well as a decrease in the link between cues and explicit craving. In our sample, we did not observe those moderating effects. However, a trend was observed for a lower insight level to be associated with a reinforced prospective link between craving and use. A possible hypothesis to explain this trend and the absence of significant association between insight and use, could be that when insight decreases, only high intensity craving is perceived (less frequent, but with higher intensity, resulting in an overall average lower intensity of craving) (Belin et al., 2011; Daniel, 2012), which could be more difficult to resist, resulting with a stronger relationship between craving and use. Another explanation, which is not incompatible with the previous one, would be that when insight decreases, craving intensity is lower (as observed), and thus

might not be interpreted as “disturbing” or “pathological”, which could lead to less attempts to control craving and to reduce use. Further studies should address this question.

Interestingly, in our sample, an increase of craving also predicted an increase in insight in the following hours. Recent EMA studies have revealed that cognitive functions could fluctuate at a daily basis (e.g., (Moore et al., 2017; Schmitter-Edgecombe et al., 2020; Dupuy et al., 2021)). Craving is known to transiently interfere with cognitive abilities (e.g., (Zwaan et al., 2000; Sayette, 2016)) and metacognition (Sayette et al., 2010; Palmer et al., 2017). Taken together, these studies suggest that an increase in craving would be associated with a decrease in cognitive abilities, and we should expect therefore a decrease in insight, and not an increase as observed in our sample. We cannot exclude that the effect of craving on insight is distinct from the effect of craving on cognitive abilities, but also that the effects diverge according to the temporality of the measures. Further studies may address this issue by adding cognitive tasks in EMA, and more frequent measures of craving and insight. The prospective association between craving and insight could also be interpreted as when craving becomes too strong for the individual, it could become disturbing, and thus increase individual perception of craving as a pathological event, and perception of having an addiction, which are dimensions explored in the “Recognition of Loss of control” of the insight scale. Importantly, the insight scale developed for this study, particularly the RLC subdimension, contained mainly questions about craving perception as pathological / cause of use / attribute to addiction (three questions over five). Thus, we could suppose that higher craving episodes could be the leading factor to report craving as a pathological / disturbing experience later. However, bidirectional prospective association between insight and craving was also found when analyses were conducted only with item 1 of the scale which assessed momentary recognition of having an addiction (data not shown). It is also important to note that, in our analyses, “Attribution of problems” dimension of insight scale was not found associated with craving, cues or use. Further study may explore which sub-dimensions of clinical insight are related to craving (e.g., perception of treatment need).

Contrary to previous studies (e.g., (Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2018)), in our sample, the number of cues at T0 was not associated with higher craving intensity reported in the following hours, when controlling for Craving at T0. As number of cues reported/encountered could be different according to addiction, and the association between cues and craving may be influenced addiction (Fatseas et al., 2015), it would be interesting to conduct analyses by controlling for type of substance, in a larger sample. It should also be noted



that this absence of link between cues and craving may have contributed to explain why we did not find a moderator effect of insight on this link.

Over-representation of subjects with AUD in our sample (41.0 %) may have influenced the results. Indeed, toxicological features of alcohol are particularly known to impair cognitive functions at chronic and acute level (Zahr et al., 2017; Nunes et al., 2019), that are involved in clinical insight (for review: (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014)). Thus, the use of alcohol, more than any other substance, could particularly impact insight. However, in our sample we did not observe a prospective association between report of use at one moment, and insight level in the following hours, suggesting that it was craving that modified insight rather than use itself.

The current study has several limitations that need to be acknowledged. First, the momentary clinical insight scale used in this study is only under the process of validation (Lambert et al., in prep (n°4)). Further studies should explore the correlation between this self-reported measure of insight with medical diagnosis (e.g., (Maremmani et al., 2012)) or an objective and indirect measure such as a metacognitive task (e.g., (Moeller et al., 2012)) as suggested by Noel and colleagues (Noël et al., 2013). Secondly, current EMA protocol and interviews have been developed to be comparable to a previous EMA study (e.g., (Serre et al., 2012; Fatseas et al., 2015)), and clinical insight items have been added at the end of each EMA questionnaires, to avoid interfering with the answers about craving and use. As craving seems to have a huge effect on clinical insight level, we cannot exclude that exploring craving and use before insight may have promoted insight level. Indeed, insight level was relatively high in our sample (on average 5.6 (1.0) in HR against 5.7 (1.4) in Tx, on a scale of 1 to 7), whereas it could be expected that HR participants may have presented lower insight level, since they are not engaged in abstaining despite their severe addiction. Further study may test the influence of the order of the questions in the observed associations. Thirdly, our sample was composed mostly of subjects from outpatient clinic (89.7%) with a severe addiction (71.8%), which may explain why average clinical insight was quite high. Thus, results may not be generalized to all individuals with addictions, especially those from general population or with lower severity. Further studies should involve individuals with a wider range of clinical insight. Finally, sample size prevents us to control on other variables such as socio-demographic or clinically relevant factors. Our results need to be verified in a larger sample.

## **5. Conclusion**

This study explored, for the first time, the link between fluctuations of clinical insight and craving intensity, and the cues – craving – use associations. Our results highlighted that, at the individual level, a momentary decrease of clinical insight was strongly, and bidirectionally associated to a decrease of craving intensity self-reported in the following hours. In these analyses, insight was not found predictive of likelihood of use, nor as a moderator of the Cues-Craving-Use associations. These results may have important clinical implications, as addiction treatment is mainly focused on the management of craving, that, as demonstrated, could be temporarily reduced when insight is low. Future studies are needed to further investigate and better understand mechanisms explaining how clinical insight impacts on craving, the way to report it and to cope with it, and on the subsequent use or relapse.

## 6. References

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5*.
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., and Fatséas, M. (2016). "Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 307-310.
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., and Fatséas, M. (2018). "Diagnosis of addictions," in *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*, eds. H. Pickard & S. Ahmed. (London and New York: Routledge), 132-144.
- Belin, D., Daniel, M.L., Lacoste, J., Belin-Rauscent, A., Bacconnier, M., and Jaafari, N. (2011). Insight : perspectives étiologiques et phénoménologiques dans la psychopathologie des désordres obsessionnels compulsifs. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 169(7), 420-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2011.06.003>.
- Biello, K., Salhaney, P., Valente, P.K., Childs, E., Olson, J., Earlywine, J.J., et al. (2020). Ecological momentary assessment of daily drug use and harm reduction service utilization among people who inject drugs in non-urban areas: A concurrent mixed-method feasibility study. *Drug and Alcohol Dependence* 214, 108167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108167>.
- Cleveland, H.H., Knapp, K.S., Brick, T.R., Russell, M.A., Gajos, J.M., and Bunce, S.C. (2021). Effectiveness and Utility of Mobile Device Assessment of Subjective Craving during Residential Opioid Dependence Treatment. *Subst Use Misuse* 56(9), 1284-1294. doi: [10.1080/10826084.2021.1921808](https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1921808).
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., and Jaafari, N. (2020a). Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113. doi: <https://doi.org/10.3917/psy.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., et al. (2020b). Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107, 106433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- Daniel, M.-L. (2012). *Comment évaluer le craving chez les sujets alcoolodépendants ?* Médecine, Université de Poitiers.
- David, A.S. (2019). Insight and psychosis: the next 30 years. *Br J Psychiatry* 217(3), 521-523. doi: [10.1192/bjp.2019.217](https://doi.org/10.1192/bjp.2019.217).
- David, A.S., Bedford, N., Wiffen, B., and Gillean, J. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1594), 1379-1390. doi: [10.1098/rstb.2012.0002](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0002)
- Dean, A.C., Kohno, M., Morales, A.M., Ghahremani, D.G., and London, E.D. (2015). Denial in methamphetamine users: Associations with cognition and functional connectivity in brain. *Drug Alcohol Depend* 151, 84-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.004>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., et al. (2016). Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>

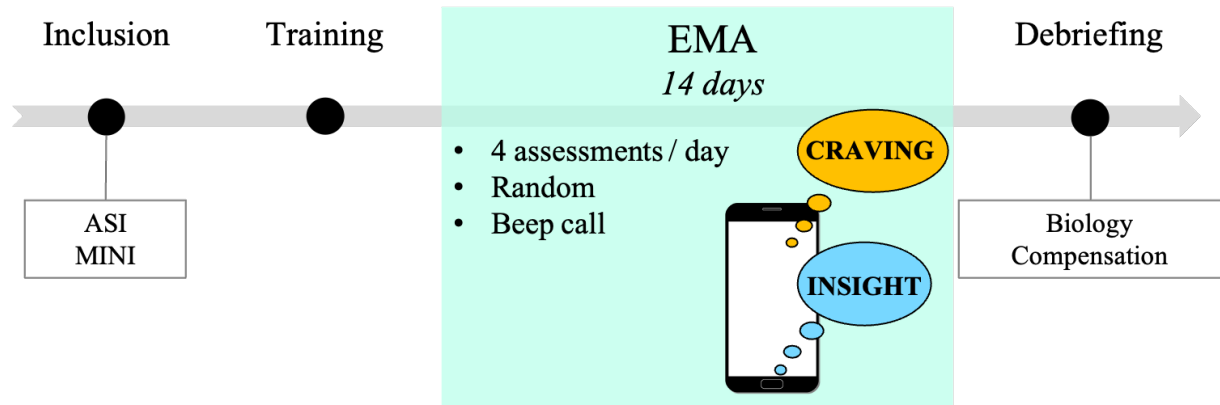
- Drummond, D.C., Litten, R.Z., Lowman, C., and Hunt, W.A. (2000). Craving research: future directions. *Addiction* 95 Suppl 2, S247-255. doi: 10.1080/09652140050111816.
- Dupuy, M., Abdallah, M., Swendsen, J., N’Kaoua, B., Chanraud, S., Schweitzer, P., et al. (2021). Real-time cognitive performance and positive symptom expression in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01296-2>.
- Fatseas, M., and Auriacombe, M. (2009). "Principes de la thérapie et des prises en charge en addictologie " in *Abrégé d'addictologie*, ed. M. Lejoyeux. (Paris: Masson), 62-68.
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction* 110(6), 1035-1042. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., and Maurage, P. (2019). Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harv Rev Psychiatry* 27(5), 326-331. doi: 10.1097/HRP.0000000000000225.
- Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Höller, I., Stenzel, J.-S., Rath, D., and Forkmann, T. (2021). Listen to Your Heart—Ecological Momentary Assessment of Interoceptive Accuracy, Awareness and Sensibility: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(9). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094893>.
- Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., et al. (2007). The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>
- Lambert, L., Auriacombe, M., Auriacombe, S., Thirioux, B., Jaafari, N., and Serre, F. (in progress (n°2)). Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction.
- Lambert, L., Donnadiou, L., Fournet, L., Micoulaud-Franchi, J.A., Thirioux, B., Jaafari, N., et al. (in prep (n°4)). Development and validation of the momentary clinical insight scale to study daily fluctuations of clinical insight in addiction with ecological momentary assessment method. doi: 10.3389/fpsy.2021.790203.
- Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., and Auriacombe, M. (submitted (n°3)). Clinical insight level predicts successful quit or control attempts during the first three months of outpatient addiction treatment.
- Lambert, L., Serre, F., Thirioux, B., Jaafari, N., Roux, P., Jauffret-Roustide, M., et al. (accepted (n°1)). Link between perception of treatment need and craving reports in addiction.
- Landmann, S., Cludius, B., Tuschen-Caffier, B., Moritz, S., and Külz, A.K. (2019). Mindfulness predicts insight in obsessive-compulsive disorder over and above OC symptoms: An experience-sampling study. *Behaviour Research and Therapy* 121, 103449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103449>.
- Maremmani, A.G., Rovai, L., Rugani, F., Pacini, M., Lamanna, F., Bacciardi, S., et al. (2012). Correlations between awareness of illness (insight) and history of addiction in heroin-addicted patients. *Front Psychiatry* 3, 61. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00061>
- Marková, I.S. (2011). *L'Insight en Psychiatrie*. Rueil-Malmaison : Doin.

- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9(3), 199-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)
- Moeller, S.J., and Goldstein, R.Z. (2014). Impaired self-awareness in human addiction: deficient attribution of personal relevance. *Trends Cogn Sci* 18(12), 635-641. doi: 10.1016/j.tics.2014.09.003
- Moeller, S.J., Hajcak, G., Parvaz, M.A., Dunning, J.P., Volkow, N.D., and Goldstein, R.Z. (2012). Psychophysiological prediction of choice: relevance to insight and drug addiction. *Brain* 135(11), 3481-3494. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/aws252>.
- Moeller, S.J., Konova, A.B., Parvaz, M.A., Tomasi, D., Lane, R.D., Fort, C., et al. (2014). Functional, structural, and emotional correlates of impaired insight in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry* 71(1), 61-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2833
- Moeller, S.J., Kundu, P., Bachi, K., Maloney, T., Malaker, P., Parvaz, M.A., et al. (2020). Self-awareness of problematic drug use: Preliminary validation of a new fMRI task to assess underlying neurocircuitry. *Drug Alcohol Depend* 209, 107930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107930>
- Moore, R.C., Swendsen, J., and Depp, C.A. (2017). Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 26(4), e1562. doi: <https://doi.org/10.1002/mpr.1562>.
- Nair, A., Palmer, E.C., Aleman, A., and David, A.S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res* 152(1), 191-200. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.033.
- Noel, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 23(4), 632-638. doi: 10.1016/j.conb.2013.01.018.
- Noël, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 23(4), 632-638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.018>.
- Nunes, P.T., Kipp, B.T., Reitz, N.L., and Savage, L.M. (2019). Aging with alcohol-related brain damage: Critical brain circuits associated with cognitive dysfunction. *Int Rev Neurobiol* 148, 101-168. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.09.002>
- Palmer, M.A., Sauer, J.D., Ling, A., and Riza, J. (2017). Caffeine cravings impair memory and metacognition. *Memory* 25(9), 1225-1234. doi: <https://doi.org/10.1080/09658211.2017.1282968>.
- Poncin, M., Neumann, A., Luminet, O., Vande Weghe, N., Philippot, P., and de Timary, P. (2015). Disease recognition is related to specific autobiographical memory deficits in alcohol-dependence. *Psychiatry Res* 230(2), 157-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.031>
- Raudenbush, S.W., Bruk, A.S., and Cheong, Y.F. (2004). *HLM 6: Hierarchical Linear and Nonlinear Modeling*. Scientific Software International, Inc. .
- Reichert, M., Gan, G., Renz, M., Braun, U., Brussler, S., Timm, I., et al. (2021). Ambulatory assessment for precision psychiatry: Foundations, current developments and future avenues. *Exp Neurol* 345, 113807. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113807.
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., and Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>
- Sayette, M.A. (2016). The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu Rev Clin Psychol* 12, 407-433. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351>

- Sayette, M.A., S., S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., and Shadel, W.G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction* 95, S189-S210. doi: <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>
- Sayette, M.A., Schooler, J.W., and Reichle, E.D. (2010). Out for a Smoke: The Impact of Cigarette Craving on Zoning Out During Reading. *Psychological Science* 21(1), 26-30. doi: <https://doi.org/10.1177/0956797609354059>.
- Schmitter-Edgecombe, M., Sumida, C., and Cook, D.J. (2020). Bridging the gap between performance-based assessment and self-reported everyday functioning: An ecological momentary assessment approach. *The Clinical Neuropsychologist* 34(4), 678-699. doi: <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1733097>.
- Schuckit, M.A., Clarke, D.F., Smith, T.L., and Mendoza, L.A. (2020). Characteristics associated with denial of problem drinking among two generations of individuals with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 217, 108274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108274>
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126(1-2), 118-123. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025)
- Serre, F., Fatseas, M., Denis, C., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2018). Predictors of craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or opiate addictions: Commonalities and specificities across substances. (1873-6327 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.041>
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 148, 1-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Sheehan, D.V. (2016). *The MINI International Neuropsychiatric Interview (Version 7.0. 2) for DSM-5*: Harm Research Institute.
- Stone, A.A., and Shiffman, S. (1994). Ecological Momentary Assessment (Ema) in Behavioral Medicine. *Annals of Behavioral Medicine* 16(3), 199-202. doi: <https://doi.org/10.1093/abm/16.3.199>.
- Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., and Jaafari, N. (2020). The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>
- Tiffany, S.T., and Wray, J.M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248(1), 1-17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>
- Vohs, J.L., George, S., Leonhardt, B.L., and Lysaker, P.H. (2016). An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Rev Neurother* 16(10), 1193-1204. doi: [10.1080/14737175.2016.1199275](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1199275).
- Wiers, R.W., and Stacy, A.W. (2006). Implicit Cognition and Addiction. *Current Directions in Psychological Science* 15(6), 292-296. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00455.x>.
- Willems, P.J., Letemendia, J.J., and Arroyave, F. (1973). A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>
- Yen, C.F., Hsiao, R.C., Ries, R., Liu, S.C., Huang, C.F., Chang, Y.P., et al. (2008). Insight into alcohol-related problems and its associations with severity of alcohol consumption, mental health status, race, and level of acculturation in southern Taiwanese indigenous

- people with alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34(5), 553-561. doi: <https://doi.org/10.1080/00952990802295220>
- Zahr, N.M., Pfefferbaum, A., and Sullivan, E.V. (2017). Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 122, 189-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.018>.
- Zwaan, R.A., Stanfield, R.A., and Madden, C.J. (2000). How persistent is the effect of smoking urges on cognitive performance? *Exp Clin Psychopharmacol* 8(4), 518-523. doi: <https://doi.org/10.1037/1064-1297.8.4.518>.

**Figure 1:** Study protocol



Legend: ASI: Addiction Severity Index; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; m-EMA: Ecological Momentary Assessment.



**Table 1**Sample's characteristic ( $n = 39$ ).

<b>Baseline interview</b>	<b>M (SD)</b>	<b>% (n)</b>	<b>Min-Max</b>
Age	42.9 (10.1)		23-64
Sex (female)		51.3 (20)	
Education (years)	12.8 (2.6)		5-17
Addiction criteria <sup>#</sup> (Median (quartiles))	7 (5-9)		3-11
Mild		5.1 (2)	
Moderate		23.1 (9)	
Severe		71.8 (28)	
Lifetime regular use <sup>#</sup> (years, $n = 38$ )	17.8 (11.4)		1-39
Current use <sup>#</sup>	22.8 (11.3)		0-30
Past addiction treatment <sup>#</sup> (yes; $n = 38$ )		63.2 (24)	
Population (Tx)		89.7 (35)	
Current poly-addiction (yes)		84.6 (33)	
<b>ASI-ISR</b>			
Medical ( $n = 38$ )	3.2 (2.2)		0-7
Employment ( $n = 38$ )	2.6 (2.5)		1-7
Alcohol ( $n = 38$ )	4.1 (2.8)		0-8
Substances	3.0 (2.7)		0-8
Tobacco ( $n = 38$ )	4.5 (2.3)		0-8
Gambling / gaming ( $n = 38$ )	0.5 (0.9)		0-3
Eating disorders ( $n = 38$ )	1.7 (2.7)		0-7
E-cigarette ( $n = 38$ )	0.5 (1.1)		0-5
Other ( $n = 38$ )	0.9 (2.1)		0-7
Legal ( $n = 38$ )	0.7 (1.5)		0-7
Family / social ( $n = 38$ )	3.6 (2.2)		0-8
Psychiatric ( $n = 38$ )	3.8 (2.5)		0-7
<b>Main addiction</b>			
Alcohol		41.0 (16)	
Tobacco		25.6 (10)	
Stimulants		15.4 (6)	
Cannabis		2.6 (1)	
Sedatives		2.6 (1)	
Food		10.3 (4)	
Sex		2.6 (1)	

Addiction type (Substance) 87.2 (34)

**MINI Lifetime diagnosis**

Depression ( $n = 37$ ) 59.5 (22)

Anxiety disorder ( $n = 37$ ) 45.9 (17)

ADHD ( $n = 37$ ) 18.9 (7)

Psychosis ( $n = 37$ ) 13.5 (5)

(Hypo)mania ( $n = 36$ ) 16.7 (6)

OCD ( $n = 37$ ) 16.2 (6)

MINI Current psychiatric comorbidities (yes;  $n = 37$ ) 64.9 (24)

---

**EMA (observations = 1755)**

*Since the previous assessment*

Craving (mean / yes) 3.8 (2.1) 72.5\* (1273) 1-7

Resistance to craving\* ( $n = 1041$ ) 4.6 (1.7) 1-7

Use (main addiction) 44.2 (776)

Other substance use 61.4 (1077)

Total number of cues 4.4 (4.0) 0-25

---

*Now*

Insight (Recognition of Loss of control) 5.7 (1.4) 1-7

Insight (Attribution of problems) 5.2 (1.8) 1-7

---

**Notes:** Number of subjects / observations ( $n$ ) is mentioned when data are missing. <sup>#</sup> For main addiction substance/behavior; \* Craving episodes (intensity > 1).

**Table 2**

Insight (“Recognition of Loss of control” dimension: RLC) as predictor of later craving, cues and use ( $n = 39$ ).

<b>Models</b>	<b>Predictor</b>	<b>Outcome</b>	$\gamma$ - <i>Coeff.</i>	<b>SE</b>	<i>d.f.</i>	<i>t-ratio</i>	<i>p-value</i>
<b>1</b>	RLC T0	Craving T1	0.212	0.056	38	3.766	<b>&lt; 0.001</b>
<b>2</b>	RLC T0	Cues T1	-0.001	0.187	38	-0.007	0.994
<b>3</b>	RLC T0	Use T1	0.055	0.114	38	0.478	0.635

Notes: All models were adjusted for: outcome T0. The horizontal lines mark the separation between two models. SE = standard error. *d.f.*: Degree of freedom.

**Table 3**

Insight (“Recognition of Loss of control” dimension) as moderator of the cues – craving and craving – use prospective links ( $n = 39$ ).

<b>Models</b>	<b>Predictor</b>	<b>Outcome</b>	$\gamma$ - <i>Coeff.</i>	<b>SE</b>	<i>d.f.</i>	<i>t-ratio</i>	<i>p-value</i>
<b>1</b>	RLC T0	Craving T1	0.243	0.072	38	3.389	0.002
	Cues T0		0.061	0.059	38	1.035	0.307
	<b>Interaction (RLC T0 * Cues T0)</b>		-0.008	0.119	38	-0.705	0.485
<b>2</b>	RLC T0	Use T1	0.167	0.162	38	1.030	0.309
	Craving T0		0.489	0.221	38	2.209	0.033
	<b>Interaction (RLC T0 * Craving T0)</b>		-0.049	0.041	38	-1.204	0.236

*Notes: All models were adjusted on: outcome T0. The horizontal lines mark the separation between different models. SE = standard error. d.f.: Degree of freedom.*

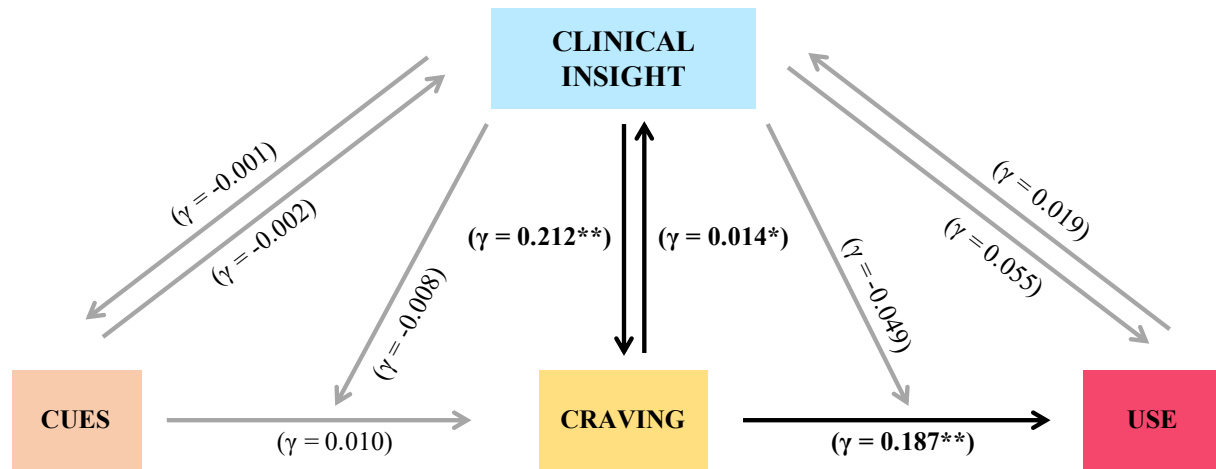
**Table 4**

Craving, cues and use as predictors of later clinical insight (“Recognition of Loss of Control” dimension) ( $n = 39$ ).

<b>Models</b>	<b>Predictor</b>	<b>Outcome</b>	$\gamma$ - <b>Coeff.</b>	<b>SE</b>	<b>d.f.</b>	<b>t-ratio</b>	<b>p-value</b>
<b>1</b>	Craving T0	RLC T1	0.014	0.007	38	2.064	0.046
<b>2</b>	Use T0	RLC T1	0.019	0.053	38	0.366	0.717
<b>3</b>	Cues T0	RLC T1	-0.002	0.006	38	-0.296	0.769

*Notes:* All models were adjusted on: status of the outcome at T0. The horizontal lines mark the separation between two models. SE = standard error. d.f.: Degree of freedom.

**Figure 2:** Summary of bidirectional prospective associations between clinical insight (“Recognition of loss of Control” dimension), cues, craving and use (n=39).



**Legend:** Bidirectional and prospective influences of fluctuation of insight (Recognition of Loss of Control dimension) on the cues – craving – use associations. The grey lines represent non-significant relationships. The black lines represent significant relationships (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ). All analyses controlled for status of the outcome at T0.

## **DISCUSSION**

## Rappel des objectifs

### Objectif général

L'objectif était d'examiner l'influence de l'insight clinique sur le craving dans l'addiction, et sur la modification de l'usage de sujets présentant une addiction.

Afin de répondre à nos hypothèses (cf. paragraphes introduction 3.5 et 4.3), nous avons choisi d'étudier l'influence de l'insight clinique à deux niveaux différents : interindividuel et intra-individuel.

Ces objectifs ont fait l'objet de plusieurs études, présentées sous la forme de manuscrits soumis à publication, et que nous présentons en 2 parties dans ce manuscrit de thèse :

**Partie I :** Examiner au niveau interindividuel, l'association du niveau d'insight clinique d'une part avec le craving (évalué de façon rétrospective ou momentanée), et d'autre part avec une modification de l'usage en début de traitement.

**Partie II :** Examiner au niveau intra-individuel, en vie quotidienne avec la méthode EMA, l'influence des fluctuations quotidiennes de l'insight clinique sur les variations quotidiennes du craving, et sur les associations entre les cues, le craving et l'usage.



## Mise en perspective des résultats

### Influence de l'insight clinique au niveau interindividuel

**Au niveau interindividuel, nous avons émis plusieurs hypothèses :**

Un moins bon insight clinique serait associé à :

- (1) avoir moins de craving « momentané »
- (2) encore moins de craving rapporté de façon rétrospective par rapport au craving mesuré sur l'instant
- (3) des déficits cognitifs qui augmenteraient cette différence entre craving rétrospectif et craving sur l'instant
- 4) plus de difficulté à ne pas faire usage au cours des 3 premiers mois de prise en charge par rapport à des individus ayant un meilleur insight clinique (cf. Introduction, Figure 6).

Concernant le craving rétrospectif, nous avons mis en évidence que les individus ayant **un insight clinique, et une perception du besoin de traitement (PTN) plus faible rapportaient des épisodes de craving moins intenses, et moins fréquents, de façon rétrospective** que ceux ayant un meilleur insight clinique ou PTN (Manuscrit 1 et Manuscrit 2 - Analyses exploratoires). Ces résultats concordent avec les quelques études disponibles qui évaluaient l'insight clinique (ou le déni) et les niveaux de craving pour l'alcool rapportés sur des échelles rétrospectives (*Chakravorty et al., 2010; Bradshaw et al., 2014; Dandaba et al., 2020a*). Nos études sont les premières à mettre en évidence ce phénomène pour d'autres addictions que l'alcool, tout en tenant compte de la sévérité de l'addiction. Ces résultats sont concordants avec la définition de l'insight, c'est-à-dire les individus avec un mauvais insight auraient tendance à sous-estimer leurs symptômes dans l'addiction (ex. *Rinn et al., 2002; Goldstein et al., 2009; Thirioux et al., 2020*)).

La question du craving « momentané », de son lien avec le craving rétrospectif, et de l'influence de l'insight et des fonctions cognitives sur ce lien sont traités dans le Manuscrit 2. Pour l'instant la taille de l'échantillon ne permet pas d'offrir une puissance statistique suffisante pour explorer avec confiance ces associations. Ainsi, les résultats discutés ci-dessous (en italique) sont à considérer comme préliminaires.

*Parmi les 32 sujets inclus dans le Manuscrit 2, ceux ayant un plus faible insight clinique auraient des niveaux de craving momentané comparables à ceux ayant un*

*insight plus élevé. Un tel résultat serait en accord avec une partie de la littérature mesurant le craving sur l'instant (Moeller et al., 2012; Dandaba et al., 2020b; Moeller et al., 2020a), mais inverse à d'autres études dans lesquelles un plus faible insight était associé à plus de craving momentané (Araujo et al., 2010; Moeller et al., 2014). Ces résultats ne permettraient pas de supporter l'hypothèse initiale selon laquelle le niveau d'insight clinique, en tant que capacité métacognitive, pourrait limiter le passage du craving implicite au craving explicite et donc conduire à moins de craving explicite.*

*Une hypothèse était également que l'insight aurait un effet modérateur sur le lien craving momentané – craving rétrospectif. Dans l'étude 2, nous observons une tendance suggérant qu'un meilleur insight pourrait être associé à une meilleure cohérence entre le craving rétrospectif et le craving momentané.*

*Nous avons également émis l'hypothèse que les fonctions cognitives puissent modérer l'influence de l'insight sur le lien craving momentané – craving rétrospectif. En effet, la littérature rapporte une corrélation, modérée mais persistante, entre le niveau d'insight clinique et les capacités de mémoire épisodique et les fonctions exécutives (ex. (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014)). Bien que nous n'ayons pas observé d'effet modérateur significatif des capacités cognitives (globales selon la MOCA, et de mémoire épisodique) sur le lien insight – craving, une tendance semble émerger dans le sens où de plus faibles performances de mémoire épisodique, associées à un insight plus faible, pourraient conduire à une cohérence moins importante entre les deux mesures de craving (momentané vs rétrospectif).*

Concernant l'hypothèse d'un lien entre insight et modification de l'usage en début de traitement, nous avons également mis en évidence que **les individus ayant moins d'insight à l'initiation d'une prise en charge en addictologie avaient moins de chance de réussir à arrêter (ou contrôler) leur usage durant les trois premiers mois de traitement** (Manuscrit 3). Ces résultats présentent une implication importante pour le traitement de l'addiction, car ils révèlent que le niveau d'insight pourrait être un prédicteur de la réussite d'un traitement. Ces résultats font écho aux études ayant identifié le manque d'insight comme potentiel facteur de risque de rechute (Willems et al., 1973b; Kim et al., 2007a; Dandaba et al., 2020b). Notre étude est la première à explorer l'influence de l'insight sur le fait de réussir à arrêter ou à reprendre le contrôle de son usage en début de traitement. Par ailleurs, dans la littérature, le manque d'insight est associé à une moins bonne adhérence aux prises en charge et à la surestimation de

ses capacités à réguler l'usage sans aide (*Dackis and O'Brien, 2001; Goldstein et al., 2009*). Cela pourrait s'expliquer par une moins bonne compliance et/ou une addiction plus sévère. Cependant, cette hypothèse n'est pas supportée par nos résultats, car l'association entre un moins bon insight, et moins d'arrêt de l'usage restait significative après ajustement sur les caractéristiques cliniques, dont la sévérité de l'addiction, la quantité de prise en charge reçue (i.e., nombre d'entretiens dans le centre d'inclusion), et le maintien de la prise en charge (i.e., ininterrompue sur les trois mois). Une hypothèse alternative serait qu'avoir un faible insight pourrait conduire, en parallèle à une diminution du craving (Manuscrits 1 et 2), à ne pas chercher à réduire de façon significative son usage ou se satisfaire d'une faible diminution, même en traitement. En effet, un faible insight est caractérisé par une absence de perception d'avoir un problème pouvant, en théorie, conduire à moins de motivation à arrêter l'usage (ex. *Rinn et al., 2002; Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014*), ou à davantage de comportements automatiques (*Goldstein et al., 2009; Dandaba et al., 2020b*). Ces personnes pourraient également avoir plus de difficultés à faire face au craving ou se mettre davantage dans des situations à risque, les empêchant d'arrêter. Cela pourrait se manifester, par exemple, *via* le maintien de l'usage à niveau équivalent, alors qu'une diminution est normalement attendue en début de traitement (ex. *Fatseas et al., 2015*).

## Influence de l'insight clinique au niveau intra-individuel

### **Au niveau intra-individuel, nous avons émis plusieurs hypothèses :**

D'abord, chez un même individu, l'insight clinique présenterait des variations à l'échelle de la journée. Ensuite, ces fluctuations seraient associées de façon prospective à des fluctuations (1) de l'intensité du craving de façon bidirectionnelle, (2) de la fréquence d'usage, et impacterait l'intensité du lien prospectif entre (3) le craving et l'usage, (4) et entre les cues et le craving (cf. Introduction, Figure 8).

Afin d'examiner l'insight et ses fluctuations en vie quotidienne, nous avons développé l'échelle « *Momentary Clinical Insight Scale* » (MCIS) (Manuscrit 4). **Une analyse factorielle a identifié deux dimensions que nous avons nommé : « Reconnaissance de la perte de contrôle » (RLC) et « Attribution des problèmes » (AP).** De façon intéressante, les dimensions identifiées semblent faire écho à la distinction théorique entre les critères dits « centraux » (dont la perte de contrôle) et ceux dits « périphériques » (ex. conséquences socio-

professionnelles) (*Martin et al., 2014*). En théorie, les critères centraux seraient le socle commun de l'addiction tandis que les critères périphériques seraient davantage des conséquences pouvant dépendre du type d'addiction (*Auriacombe et al., 2018b*). Dans cette optique, il serait possible que la dimension AP soit plus sensible que la dimension RLC au type d'addiction, ce qui pourrait expliquer en partie pourquoi ces deux dimensions ne sont pas corrélées aux mêmes facteurs dans nos analyses. Par ailleurs, bien que **cette échelle présente de bonnes capacités psychométriques**, nos analyses n'ont pas mis en évidence d'association entre la MCIS et le score d'insight clinique à la HAIS, qui est la seule échelle d'insight validée à l'heure actuelle, et qui n'a été validée que pour l'alcool, comme son nom l'indique (*Kim et al., 1998; Dandaba et al., 2020a; Raftery et al., 2020*). Cependant, des différences notables entre chacune de ces échelles, telles que les périodes temporelles ou les aspects de l'insight explorés, pourraient expliquer cette absence de lien, les deux échelles n'en étant pas moins valables (*Jaafari and Marková, 2011; Marková, 2011; Dandaba et al., 2020a*).

Dans la Manuscrit 4, l'utilisation de la MCIS a permis de montrer pour la première fois à l'aide de la méthode EMA que **l'insight clinique présente des fluctuations chez un même individu au cours de la journée**, de l'ordre de 20 %, dans l'addiction. Ce résultat semble confirmer les théories selon lesquelles l'insight serait un état dynamique (*Thirioux et al., 2020*). Ce résultat est concordant avec ce qui a été montré dans le TOC, dont l'insight présente des taux de variabilité intra-individuelle plus importants, de l'ordre de 40 à 50% (*Landmann et al., 2019*). Ce résultat majeur présente des implications pour les futures études quant à la façon de le mesurer, et d'examiner son influence sur d'autres facteurs.

Enfin, dans le Manuscrit 5 nous avons mis en évidence **au niveau intra-individuel qu'une diminution de l'insight clinique (dimension RLC uniquement) à un temps donné était associée de façon prospective à une diminution de l'intensité du craving rapporté à l'évaluation suivante**. Ces résultats sont concordants avec les résultats obtenus au niveau interindividuel par une évaluation rétrospective du craving dans les manuscrits 1 et 2 (cf. analyses exploratoires), et également avec d'autres études (*Chakravorty et al., 2010; Bradshaw et al., 2014; Dandaba et al., 2020a*). L'insight est, par définition, la reconnaissance/la conscience de sa maladie mentale et de ses symptômes (*Thirioux et al., 2020*). Il semble donc assez logique d'observer que lorsque l'insight diminue, les niveaux de craving rapportés dans les heures suivantes diminuent également. Bien que cela dépasse l'objectif de cette thèse, il est intéressant de noter que, selon des études de neuro-imagerie, l'insight clinique et le craving sont

tous deux soutenus par des anomalies fonctionnelles dans les mêmes régions du cerveau, dont par exemple l'insula antérieure qui est impliquée dans l'interoception (perception et traitement des signaux corporels internes) (Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014; Moeller et al., 2020a). Étant donné l'implication de l'interoception, à la fois pour le développement de l'insight et le craving (ex. (Goldstein et al., 2009; Noël et al., 2013)), il n'est pas exclu qu'une réduction des capacités intéroceptives, susceptibles de fluctuer quotidiennement (Höller et al., 2021), soit aussi responsable de ce phénomène. Par ailleurs, en supposant que l'insight puisse être considéré comme une capacité métacognitive ou sa résultante (Noel et al., 2013a; Vohs et al., 2016), nos résultats pourraient être interprétés à travers le modèle du Hub Métacognitif (Flaudias et al., 2019). Dans cette optique il se pourrait qu'une diminution de l'insight puisse limiter le passage entre le craving implicite et explicite. Cependant, cela impliquerait une réduction du lien entre les cues et le craving lorsque l'insight est faible, ce qui n'est pas soutenu par nos résultats à ce stade. Enfin, de nombreuses études ont montré qu'un manque d'insight clinique serait lié à une mémoire épisodique et à des fonctions exécutives plus faibles (ex. (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014; Poncin et al., 2015)), dont on sait qu'elles fluctuent dans le temps (ex. (Schmitter-Edgecombe et al., 2020)). Dans notre étude, le craving était évalué grâce à des rapports fait en moyenne toutes les 3h30. Par conséquent, il est possible que la diminution de l'insight soit associée à une réduction des capacités cognitives (ex. (Rinn et al., 2002; Nair et al., 2014; Palmer et al., 2017; Schmitter-Edgecombe et al., 2020)) et donc de la capacité à mémoriser l'épisode de craving, même à très court terme. Des analyses préliminaires menées au niveau interindividuel dans le manuscrit 2 suggèrent que les capacités de mémoire épisodique pourraient modérer l'influence de l'insight sur le craving déclaré (Lambert et al., in progress (n°2)), bien que ce résultat soit à considérer avec prudence, car il ne s'agit que de résultats préliminaires (n = 23). L'influence des capacités cognitives sur l'insight et son lien avec le modèle *cues-craving-usage* sera examiné dans de futures études. Ces mesures sont déjà intégrées dans le protocole CUSEMA, mais les analyses nécessiteront plus de sujets qu'actuellement.

Dans notre étude, **la diminution de l'insight n'était pas associée de façon prospective à une modification de la probabilité d'usage**. Si l'insight influence bien le passage du craving implicite à explicite (Flaudias et al., 2019), cela pourrait suggérer que lors de la diminution de l'insight, l'usage est maintenu à un niveau équivalent par la mise en place de processus plus automatiques (craving implicite → usage) (Goldstein et al., 2009; Belin et al., 2011; Dandaba et al., 2020b). Cependant, selon cette théorie, nous devrions aussi observer une réduction du

lien entre craving explicite et usage lorsque l'insight est faible. Au contraire, dans notre étude, une tendance émerge dans le sens opposé, où une diminution concomitante de l'insight et du craving serait associée à une plus grande probabilité d'usage. Cela n'est pour l'instant qu'une tendance qui ne résiste pas à l'ajout de co-variables dans le modèle, et devra être confirmée dans un plus grand échantillon. Si ces résultats se vérifient, cela pourrait constituer une piste à explorer concernant le rôle de l'insight dans le risque de rechute (*Willems et al., 1973b; Kim et al., 2007a; Dandaba et al., 2020b*).

Nous avons également mis en évidence que **l'augmentation du craving a un temps donné est associée de façon prospective à une augmentation de l'insight clinique (RLC) à l'évaluation suivante**, et cela persiste après contrôle de l'influence des cues et de l'usage rapporté à T0 (qui par ailleurs ne semblent pas influencer l'insight à T1 en univarié). Une possible interprétation serait qu'un craving plus intense puisse être perçu comme perturbant par l'individu et contribuer à améliorer son insight.

## Représentativité des échantillons

Nos différents échantillons étaient constitués de sujets initiant une prise en charge ambulatoire pour au moins une addiction à une substance ou un comportement dans un centre de soins spécialisé en addictologie (CSAPA) ou d'individus usagers réguliers de substances sans prise en charge et qui fréquentaient des centres de réduction des risques (CAARUD).

Concernant les sujets issus des cohortes ADDICTAQUI (CSAPA) et COSINUS (CAARUD), les caractéristiques sociodémographiques et les substances à l'origine de la prise en charge étaient comparables aux caractéristiques des sujets pris en charge en centres de soins spécialisés en addictologie en France (*Emcdda, 2020*) ou usagers des programmes de réduction des risques, respectivement (*Ross et al., 2002; Moracchini et al., 2012*). Ces populations sont par ailleurs comparables en termes de sévérité de l'addiction (*Kervran, 2019*).

Concernant les sujets issus de l'étude CUSEMA (CSAPA et CAARUD), le taux de recrutement était supérieur aux études précédentes, de l'ordre de 48% (contre 33%) des sujets éligibles à qui l'étude a été proposée (*Serre et al., 2018*). Le nombre de sujets inclus selon le type d'addiction est à la fois le reflet de la représentativité de ces différentes addictions dans les centres d'inclusion, mais également du fait que le programme EMA a dans un premier temps

été développé pour les addictions à l'alcool et/ou au tabac en CSAPA (pour l'étude ICE), et ce n'est qu'ensuite qu'il a été adapté aux autres addictions y compris comportementales et aux CAARUD.

Nous avons fait le choix d'analyser les données sur l'échantillon entier car le modèle *cues-craving-usage* a été mis en évidence pour différentes addictions aux substances (*Fatseas et al., 2015*), et présentait peut de variations lors de l'analyse par groupe de substance séparément (*Serre et al., 2018*). Dans notre étude, plus de sujets seront nécessaires pour examiner l'effet du type d'addiction sur les associations observées.

## Limites

### *Données auto-rapportées*

Le caractère auto-rapporté des données recueillies est susceptible d'avoir induit des biais de désirabilité sociale, et d'avoir conduit les sujets à cacher certaines consommations de substances (ex. *(Hasson-Ohayon et al., 2020; Reichert et al., 2021)*). Cependant, plusieurs précautions ont été prises afin d'éviter cela. Premièrement, les sujets étaient informés du caractère confidentiel de l'étude et étaient assurés que leurs réponses ne seraient pas communiquées aux personnels du centre d'inclusion, et qu'elles n'influenceraient pas leur prise en charge. Deuxièmement, les consommations étaient contrôlées de façon objective à l'aide d'un dosage urinaire de toxiques, d'un dosage d'alcoolémie et de monoxyde de carbone. Une étude antérieure avait confirmé la bonne validité des données auto-rapportées de consommations en comparaison aux dosages urinaires dans la même population *(Denis et al., 2012)*.

### *Évaluation du craving*

Dans la partie I, le craving était évalué de façon rétrospective sur une échelle numérique à 11 points. Le craving y était défini comme « une envie irrépressible ou la survenue de pensées obsédantes ». Cependant, il est possible que les personnes ayant moins d'insight ne considèrent pas leurs envies comme du craving. En effet, l'attribution des qualificatifs « irrépressible » ou « obsessionnel » nécessite en théorie de bonnes capacités de jugement de ses propres expériences, ce qui n'est pas le cas quand l'insight est faible (ex. *(Vohs et al., 2016; Thirioux et al., 2020)*).

En EMA, l'évaluation du craving était réalisée à l'aide d'une échelle numérique à un item en 7 points. Ce type d'échelle a montré une bonne sensibilité aux fluctuations rapides d'états psychologiques (ex. *(Serre et al., 2015; Enkema et al., 2020)*). En EMA, le terme « craving » a été remplacé par « envie », d'une part pour s'affranchir de cette nécessité d'identifier l'envie comme « irrépressible ou obsédante » (cf. plus haut), et car le mot « craving » est peu utilisé dans le langage courant francophone et pourrait conduire à des difficultés de compréhension et à une sous-évaluation de ce phénomène. Cependant, cette évaluation à un item ne permettait pas de prendre en compte l'aspect multidimensionnel du



craving (ex. automatique, intéroceptif ou obsessionnel), et la fiabilité d'une telle mesure peut être discutée (Sayette et al., 2000). Cependant, le choix de cet item unique se justifiait par le besoin d'une mesure simple et rapide, applicable à toutes les addictions, et pouvant être intégré à des questionnaires de courte durée et répétés dans le temps. Il semble d'ailleurs plus adapté pour prédire l'usage en vie quotidienne que les échelles multidimensionnelles (Enkema et al., 2020).

Dans le Manuscrit 2, nous avons fait le choix de comparer le craving momentané et le craving rétrospectif de la même période (les 14 jours d'étude EMA). Ce choix a été fait car le craving peut présenter de grandes variations, en intensité et fréquence, en début de prise en charge (Shiffman and Jarvik, 1976; Shiffman et al., 1997; McCarthy et al., 2006), et le fait de mesurer le craving rétrospectif sur une période différente n'aurait pas permis de conclure. Cependant, il est possible que l'évaluation répétée du craving sur 14 jours ait pu augmenter l'attention portée au craving, augmentant sa mémorisation et/ou l'insight du craving et par conséquent son rappel rétrospectif (pour revue : (Poulton et al., 2018; Reichert et al., 2021)). Cela a pu avoir pour effet de masquer l'effet modérateur de l'insight et/ou des fonctions cognitives sur l'association entre les deux mesures de craving. De futures études devront adresser cette question, par exemple en examinant dans 2 groupes distincts (EMA versus contrôle), si l'EMA produit un effet sur le rappel rétrospectif du craving, et si c'est le cas, en comparant deux craving issus de périodes différentes mais comparables.

### *Évaluation de l'insight*

L'évaluation de l'insight était uniquement faite à l'aide d'un auto-questionnaire. L'auto-évaluation de l'insight n'est pas exempte de biais car contrairement à une évaluation clinique, comme le rapporte Hasson-Ohayon et al., « *(elle) est associée à des traits de personnalité, (...) et le fait d'avoir de l'insight peut être influencé par le désir de se conformer aux opinions des professionnels ou par une tendance à dissimuler les problèmes* » (Hasson-Ohayon et al., 2020). Cependant, ce type d'évaluation est largement utilisé en psychiatrie pour évaluer l'insight et conduit à des résultats comparables aux hétéro-questionnaires menés par des cliniciens, qui comportent eux-mêmes d'autres biais (ex. (Kim et al., 1998; Marková, 2011)). Nous avons fait le choix d'utiliser un auto-questionnaire car il permet d'explorer rapidement les différents aspects de l'insight clinique (ex. conscience des symptômes, perception du besoin de traitement,

...) et peut être facilement introduit dans des questionnaires EMA. Ce qui n'est pas le cas d'autres types d'évaluation comme le diagnostic clinique qui ne peut être standardisé, ou les tâches comportementales qui se limitent souvent à un seul aspect de l'insight (*Marková, 2011*). En revanche, il n'est pas exclu que ces autres types d'évaluation aient pu conduire à des résultats différents (*Jaafari and Marková, 2011*).

Les analyses psychométriques de validation de l'échelle MCIS (Manuscrit 4) n'ont été faites que sur un ratio proche de 1 : 5 ( $n = 39$ ). Idéalement un rapport de 1 : 10 est recommandé (*Boateng et al., 2018*), c'est pourquoi ces analyses psychométriques seront reconduites ultérieurement dans un échantillon plus grand. Cependant, ce ratio reste acceptable puisque le ratio minimum pour ce type d'analyses est de 1 : 3 lorsque l'échantillon est inférieur à 100 sujets (*Dandaba et al., 2020a*).

Afin d'être comparable avec les études EMA précédentes (ex. (*Fatseas et al., 2015*; *Serre et al., 2015*)) et ne pas perturber les réponses des utilisateurs, les items d'insight étaient systématiquement placés après les questions relatives au craving et à l'usage dans les questionnaires EMA (Manuscrit 5). L'ordre des questions a pu contribuer à augmenter le niveau d'insight. Cela est d'autant plus probable que les analyses prospectives ont mis en évidence qu'une augmentation du craving à un moment donné été associée à une augmentation du niveau d'insight à la même évaluation. Cela pourrait expliquer aussi pourquoi les niveaux d'insight sont aussi élevés, y compris dans le groupe des individus inclus en CAARUD. Afin de limiter ce biais, il serait envisageable dans une prochaine étude d'alterner l'apparition des questions relatives à l'insight avec celles sur le craving et l'usage afin de tester l'impact potentiel des questions les unes sur les autres.

### *Périodes d'évaluation et populations étudiées*

Afin de répondre à nos objectifs nous avons étudié deux populations qui étaient à des stades différents de leur addiction : usagers réguliers *vs* en début de prise en charge.

Les sujets inclus dans la cohorte ADDICTAQUI et l'étude CUSEMA – CSAPA étaient tous dans une démarche volontaire de contrôler leur usage. Les études commençaient à l'initiation de la prise en charge, correspondant généralement au début de la tentative de contrôle de l'usage, mais l'abstinence complète n'était pas nécessaire pour la prise en charge. Le retour à un usage contrôlé ou la réduction significative de l'usage conduisant aussi à l'amélioration du pronostic du patient, il est aujourd'hui également considéré comme un résultat positif d'une prise en charge (*World Health Organization (WHO), 2000*; *European Medicines*

*Agency, 2010; Witkiewitz et al., 2021*). C'est pourquoi dans nos études, l'abstinence complète n'était pas systématiquement atteinte. Néanmoins, tous les sujets étaient en démarche de réduction de l'usage et les épisodes de consommation ou la pratique du comportement 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, d'autant qu'ils diminuent avec le temps en traitement (*Herd and Borland, 2009; Fatseas et al., 2015; Cleveland et al., 2021*).

Les sujets issus de la cohorte COSINUS ou inclus dans l'étude CUSEMA – CAARUD étaient des usagers réguliers de substances, présentant une addiction, mais n'ayant pas l'intention de réduire ni de contrôler leur usage. Le choix d'étudier cette population a été fait pour augmenter la variabilité du niveau d'insight, qui par définition devrait être plus bas dans cette population que dans celle en traitement, comme le rapporte une revue récente (*Raftery et al., 2020*). Il est important de noter que la nécessité d'identifier une substance comme un problème était un critère d'inclusion dans l'étude CUSEMA, il n'est pas exclu que cela ait pu contribuer à sélectionner préférentiellement des individus ayant un meilleur insight.

Toutes les analyses ont été faites sur l'ensemble des sujets. Il n'est pas exclu que certains de nos résultats puissent être différents selon la population. Par exemple, une étude préliminaire réalisée dans ces 2 populations semblait indiquer que le lien craving – usage serait potentiellement bidirectionnel chez les usagers réguliers de substances (*Kervran, 2019*), ce qui ne semble pas être le cas chez des sujets en traitement (*Fatseas et al., 2015*). Des analyses dans des échantillons séparés, lorsque qu'un effectif suffisant sera atteint, permettront de vérifier ce point.

### *Stratégie d'évaluation en vie quotidienne*

L'étude EMA utilisait une stratégie d'évaluation de type « signal-contingent » qui est basée sur le temps, c'est – à – dire que les évaluations se présentaient automatiquement et de façon aléatoire selon une fréquence définie au préalable par l'application. Il n'est pas exclu qu'une stratégie d'évaluation basée sur les événements, *i.e.*, initiées par le sujet lui-même lorsque l'évènement se présente, aurait mis en évidence des résultats différents. Cependant, les

stratégies d'évaluation basées sur les événements présentent plusieurs limites. Premièrement, elles ne permettent pas d'être exhaustives, car certains épisodes de craving pourraient ne pas être rapportés si l'individu est trop perturbé par son ressenti sur le moment. Par ailleurs, ce type d'évaluation a tendance à sélectionner les épisodes de craving les plus marquants, au détriment de ceux de plus faible intensité. Ce qui pourrait être accentué en cas de baisse de l'insight comme le soulignent nos résultats. Étant donné que c'était une de nos hypothèses, le choix de la stratégie basée sur le temps nous paraissait plus pertinent et permettait aussi d'être comparable à une étude précédente faite au laboratoire (*Serre et al., 2012*).

### *Stratégie d'analyse*

Les données en vie quotidienne étaient examinées à l'aide d'analyses qui permettaient d'examiner des associations transversales (T0-T0) et prospectives (T0-T1). Une limite des analyses transversales concernait la période de temps couverte par chaque question (environ 3h30 entre deux questionnaires). Certaines questions examinaient ce qui s'était produit depuis la dernière évaluation (ex. cues, craving, usage), 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, ni d'examiner la durée exacte des fluctuations. En revanche, le lien prospectif entre deux variables pouvait être examiné par les analyses prospectives, qui mesurent l'influence d'une variable évaluée à T0 sur une variable mesurée à T1. Pour ce type d'analyse, une nouvelle base de données 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 exclu 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, les études faites au **niveau interindividuel** ont permis de montrer que **les individus présentant moins d'insight clinique rapportent moins de craving *a posteriori***, comparativement à ceux qui ont un meilleur insight. A sévérité initiale équivalente, **les individus ayant moins d'insight**, à l'initiation d'une prise en charge en addictologie, avaient **moins de chance de réussir à modifier leur usage** durant les trois premiers mois de traitement. Au **niveau intra-individuel**, les études conduites en vie quotidienne via la méthode EMA ont quant à elles permis de montrer que **l'insight clinique présente des variations quotidiennes**. Une **diminution de l'insight clinique était associée prospectivement à moins de craving** auto-rapporté par l'individu dans les heures suivantes, **sans modifier la probabilité d'usage**. **L'augmentation du craving était aussi associée prospectivement à une augmentation de l'insight** dans les heures suivantes. L'ensemble de ces études souligne l'intérêt de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre entre l'insight, le craving, et la rechute.

## **PERSPECTIVES GENERALES**

**Ce travail de thèse a mis en évidence que le niveau d'insight clinique serait associé au niveau de craving rapporté par l'individu, tant au niveau interindividuel qu'au niveau intra-individuel.**

Au niveau *interindividuel*, avoir un plus faible insight était associé à moins de craving lorsqu'il est évalué de façon rétrospective. Nos résultats ont aussi souligné qu'un faible insight conduisait à moins de succès de contrôle de l'usage en début de traitement. La poursuite de ces différentes études à court terme va consister à étudier, dans des échantillons plus grands, l'influence des capacités cognitives et de la prise de traitements pour l'addiction, le type d'addiction et de la population sur le lien prospectif insight – craving, et sur le lien insight - usage mis en évidence sur les trois premiers mois de prise en charge. En effet, la littérature disponible est essentiellement concentrée sur les addictions à l'alcool ou à la cocaïne dans des populations de patients (ex. [\(Moeller et al., 2010a; Dandaba et al., 2020b\)](#)). Étant donné que nos échantillons comprenaient en majorité des addictions à l'alcool et sachant que cette substance a une toxicité et un impact significatif sur les fonctions cognitives (ex. [\(Zahr et al., 2017\)](#)), il est possible que des résultats différents émergent selon le type d'addiction.

Un autre aspect n'ayant pas été étudié jusqu'ici et qui devra être clarifié est la possibilité que les personnes ayant moins d'insight ne considèrent pas leurs envies comme du craving. En effet, celui-ci est défini comme « irrépressible », « obsessionnel » ou encore « involontaire », l'attribution de ces qualificatifs nécessitant en théorie de bonnes capacités de jugement. Ce qui n'est pas le cas quand l'insight est faible (ex. [\(Vohs et al., 2016; Thirioux et al., 2020\)](#)). Par ailleurs, la question de l'intensité y est aussi présente et pourrait conduire à considérer l'envie différemment (comme une envie vs comme du craving) selon l'intensité ressentie comme le suppose certains auteurs [\(Wilson and Sayette, 2015\)](#). Par conséquent, la capacité individuelle à bien caractériser ses ressentis comme du craving lorsqu'il survient pourrait conduire à une sous-évaluation de ce phénomène en cas de faible insight. Dans cette optique, dans l'application CUSEMA, en plus de la question concernant le craving où le terme a été remplacé par « envie », une seconde question relative au « craving » et cette fois-ci définie comme tel a été ajoutée aux questionnaires EMA. Grâce à ces deux questions « envie » et « craving » il sera possible de savoir dans de prochaines analyses s'il y a une différence d'intensité entre les deux selon le niveau d'insight entre les individus.

De façon intéressante, des études utilisant la méthode EMA ont montré que, en début de prise en charge, plutôt que la valeur moyenne, c'était la variabilité du craving [\(Cleveland et al., 2021\)](#) et la pente de sa diminution [\(Baillet et al., 2021\)](#) qui était associée à un moins bon

pronostic à long terme. Il serait donc intéressant d'examiner l'impact de l'insight sur ces aspects de la trajectoire du craving, et d'explorer si cela peut en partie expliquer pourquoi, au niveau interindividuel, nous observons qu'un déficit d'insight est associé à plus de difficulté à modifier l'usage au cours des 3 premiers mois de traitement (Manuscrit 3).

A plus long termes, il sera intéressant d'examiner par quels mécanismes neurobiologiques l'insight et le craving pourraient être liés. La littérature suggère une implication de l'insula et de plusieurs structures préfrontales (*Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014*), cependant aucune étude n'a été développée spécifiquement dans ce but. L'utilisation de l'imagerie médicale comme l'IRMf, ayant une assez bonne résolution spatiale, permettrait d'identifier les régions dont l'activité serait différente lors des épisodes de craving chez des individus ayant des niveaux d'insight plus ou moins élevés. Une fois celles-ci identifiées, l'utilisation de l'EEG au cours d'un protocole d'induction du craving (ex. réactivité aux cues), ayant une bonne résolution temporelle, permettrait d'étudier les séquences d'activation des régions cérébrales en jeu lors d'un épisode de craving chez ces individus. La combinaison de ces deux techniques devrait permettre de mieux comprendre si l'altération de l'insight a bien un effet au niveau cérébral sur l'induction du craving (et sa perception) et si c'est le cas d'identifier les structures impliquées. C'est d'ailleurs un des objectifs de l'étude ICE, qui grâce à l'IRMf et à l'EEG, devrait permettre de mettre en évidence les modifications fonctionnelles du DMN (version étendue comprenant l'insula) en lien avec la co-altération de l'insight et de l'empathie dans l'addiction et avec le craving.

Nos résultats suggèrent qu'un défaut d'insight serait lié à plus de difficulté pour modifier l'usage en début de prise en charge (Manuscrit 3). D'autres études ont également rapporté que l'altération de l'insight pourrait être un facteur de risque de rechute (*Willems et al., 1973b; Kim et al., 2007a; Dandaba et al., 2020b*). Une hypothèse pourrait être que le seuil de perception du craving soit plus élevé lorsque l'insight est faible, ce qui conduirait les individus à ne percevoir que les niveaux élevés de craving, les niveaux plus faibles restant au stade implicite (*Belin et al., 2011; Daniel, 2012*). Ceci suggère que le maintien de l'usage compulsif chez les individus ayant un insight altéré pourrait passer par la mise en place de comportements automatiques (*Goldstein et al., 2009; Dandaba et al., 2020b*). Cependant, afin de tester cette hypothèse, il serait nécessaire d'accéder au craving implicite, qui devrait théoriquement remplacer en partie le craving explicite dans ce schéma d'usage compulsif (*Flaudias et al., 2019*). L'identification de paramètres physiologiques -, ou « biomarqueurs », pourrait nous permettre d'accéder au versant implicite du craving. Des méthodes ambulatoires se développent de plus en plus pour étudier le craving « implicite » via des capteurs portables mesurant divers



paramètres physiologiques (ex. fréquence cardiaque, conductance, activité motrice) (*Carreiro et al., 2020*). Les comportements automatiques peuvent être estimés via l'utilisation de tests d'associations implicites (IAT) (ex. (*Wiers and Stacy, 2006*)). Des tests ambulatoires utilisables en EMA ont été développés pour évaluer les fonctions cognitives, dont l'IAT (ex. (*Waters et al., 2014; Schmitter-Edgecombe et al., 2020; Dupuy et al., 2021*)). D'autres méthodes comme les tests de biais attentionnels semblent aussi permettre d'approcher la dimension automatique du craving (pour revue : (*Flaudias et al., 2019*)) et ces tests ont aussi été développés en version EMA (*Waters and Li, 2008; Sliwinski et al., 2018*). Une étude récente montre également des résultats prometteurs sur l'utilisation de la posturométrie qui permettrait d'évaluer les comportements d'approche et d'évitement automatiques (*Noël et al., 2021*), même si pour l'instant ces mesures restent uniquement accessibles en laboratoire.

De plus, comme précisé précédemment l'évaluation de l'insight à l'aide d'auto-questionnaires n'est pas exemptée de biais (*Hasson-Ohayon et al., 2020*). Cependant, il n'existe à ce jour qu'une seule échelle validée pour étudier ce phénomène de façon multidimensionnelle dans l'addiction (*Raftery et al., 2020*). Le développement de tâches comportementales de métacognition évaluant en même temps plusieurs dimensions et/ou d'hétéro-questionnaires standardisés et validés comme il en existe pour les autres troubles psychiatriques devrait permettre à terme de mieux comprendre ce phénomène.

Au niveau *intra-individuel*, ce travail de thèse a mis en évidence qu'une diminution de l'insight, dans la dimension Reconnaissance de la Perte de Contrôle (RLC), était prédictive d'une diminution du craving auto-rapporté à l'évaluation suivante, et vice versa. On peut se demander quelle est la nature de ce lien, et s'il s'agit d'une relation causale. La présomption de causalité peut être approchée en vérifiant certains critères tels que la force de l'association, l'effet dose-réponse, la spécificité, la relation temporelle, la plausibilité, la consistance et la reproductibilité (*Hill, 1965*). La démonstration d'une relation de causalité nécessite donc une approche expérimentale permettant de manipuler le craving et/ou l'insight (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 modérée mais persistante (même après ajustement) entre le niveau d'insight clinique et le craving, et 2) une relation prospective de l'un sur l'autre permettant de mettre en évidence un enchaînement temporel : par exemple pour l'influence de l'insight sur le craving, une diminution de l'insight à T0 prédit une diminution du craving à T1, après avoir

contrôlé pour le niveau de craving à T0, contrôle nécessaire quand l'on sait que les deux sont fortement associés l'un à l'autre de façon transversale. Des études expérimentales permettant de prendre en compte la dimension fluctuante et subjective de ces deux phénomènes, et les biais de confusions possibles (dont de nombreuses fonctions cognitives) seront nécessaires pour confirmer un éventuel lien de causalité. Dans cette perspective, de futures études devront identifier l'influence d'autres variables susceptibles de modérer ces phénomènes et leur association. Par exemple, certaines dimensions n'ayant pas été évaluées dans cette thèse sont connues pour avoir une implication importante dans le développement de l'insight comme les capacités de cognition sociale, dont l'empathie (*David et al., 2012; Vohs et al., 2016; Thirioux et al., 2020*). Plusieurs études ont mis en évidence des altérations des capacités d'empathie pour l'addiction à l'alcool (ex. (*Maurage et al., 2011; Dethier and Blairy, 2012*)), aux jeux d'argent pathologiques (*Tomei et al., 2017*) ou en cas de poly-addictions (*Ferrari et al., 2014*). L'empathie serait aussi un état potentiellement variable et influencé par différents facteurs comme la motivation et le contexte (*Konrath et al., 2015*). Des questions concernant l'empathie ont déjà été intégrées aux questionnaires de l'application CUSEMA. Il sera intéressant par la suite d'ajouter cette variable aux analyses afin d'identifier les facteurs susceptibles de modifier l'insight.

L'utilisation d'analyses en réseaux pourrait aussi permettre d'identifier d'une part les facteurs qui induisent une modification du craving au cours du temps, dont l'insight, et d'autre part de comprendre quels facteurs prédisent l'usage et avec quelle force. Il existe différents types d'analyses en réseaux (pour revue, chapitres 1 et 5 : (*Bos, 2021*)). Le plus souvent, il s'agit d'analyses au niveau interindividuel, de façon transversale, par ex. pour évaluer la concomitance / probabilité de l'occurrence de plusieurs critères diagnostiques. Il existe également des analyses en réseaux au niveau intra-individuel, de façon dynamique, par ex. pour savoir si chez un individu donné l'augmentation du stress à un moment donné prédit l'augmentation de la consommation de tabac. Cependant, il est également possible de faire des analyses au niveau interindividuel et de façon dynamique (*Bringmann et al., 2015; Groen et al., 2019; Komulainen et al., 2021; Savelieva et al., 2021*). Ainsi, l'analyse des variations temporelles du craving, de l'usage, de l'insight, mais également d'autres facteurs tels que les cues ou les émotions, grâce à l'EMA, permettrait d'explorer avec quelle force un événement, par ex. une diminution de l'insight, prédit la survenue d'un autre événement à un moment ultérieur par ex. la diminution du craving, ou la survenue de l'usage. Sachant, qu'en théorie, les facteurs qui prédisent le plus la modification d'autres facteurs, dits « sortants », seraient les cibles à privilégier dans les prises en charge (pour revue, chapitre 5 : (*Bos, 2021*)).

D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent que l'insight est un facteur important à prendre en compte, car bien qu'il soit associé à moins de craving explicite, il serait également associé à plus de difficulté à réussir à modifier son usage au cours d'une prise en charge. Certaines thérapies semblent prometteuses pour améliorer l'insight. Par exemple, dans le cas des psychoses, les thérapies de remédiation cognitive, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ou de *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* ont montré qu'elles pouvaient améliorer différentes dimensions de l'insight (ex. [\(Lalova et al., 2013\)](#)). De futures études pourraient examiner si ces thérapies sont efficaces pour améliorer l'insight dans l'addiction, comme cela a été suggéré dans deux revues ([\(Goldstein et al., 2009; Moeller and Goldstein, 2014\)](#)).

Par ailleurs, l'identification des facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le niveau d'insight au niveau intra-individuel pourrait conduire à mettre en place des stratégies ciblées pour prévenir les diminutions d'insight, ou au contraire permettre de l'augmenter. Ces interventions pourraient se faire directement en vie quotidienne grâce à l'utilisation des Interventions momentanées en conditions écologiques (EMI) (ex. [\(Shrier et al., 2014; Dennis et al., 2015; Schulte et al., 2016; Barrio et al., 2017\)](#)). Ces méthodes couplent l'EMA, qui n'a qu'une visée observationnelle, à des réponses instantanées et personnalisées à visée thérapeutique. Les EMI ont pour vocation d'aider l'individu à gérer par lui-même une situation problématique dès qu'elle se présente (ex. situation à risque, craving) (ex. [\(Gustafson et al., 2014; Shrier et al., 2014; Barrio et al., 2017\)](#)). Dans le cas de l'insight, on pourrait imaginer une application proposant des techniques de remédiation cognitive en vie quotidienne, ciblant spécifiquement les fonctions altérées (ex. mémoire, attention, métacognition) afin d'améliorer l'insight et prévenir son influence sur le craving et la rechute.

Pour conclure, l'insight clinique, et son interaction avec le craving, présente des implications importantes dans le phénomène de la perte de contrôle de l'usage, et dans la réponse aux prises en charge de l'addiction. La compréhension de l'influence du défaut d'insight dans les addictions, et de ses fluctuations, n'en est qu'à ses débuts et de nombreuses questions restent en suspens. Ce travail de thèse aura, je l'espère, sensibilisé les lecteurs à ce sujet largement ignoré dans la littérature et ouvert de nouvelles perspectives de recherche.

## REFERENCES

- Aleman, A., Agrawal, N., Morgan, K.D., and David, A.S. (2006). Insight in psychosis and neuropsychological function: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 189(3), 204-212. doi: 10.1192/bjp.189.3.204.
- Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., and Gorman, J.M. (1991). Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 17(1), 113-132. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition- DSM-5.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., and Buckner, R.L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* 65(4), 550-562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>.
- Antons, S., Brand, M., and Potenza, M.N. (2020). Neurobiology of cue-reactivity, craving, and inhibitory control in non-substance addictive behaviors. *Journal of the Neurological Sciences* 415. doi: 10.1016/j.jns.2020.116952.
- Araujo, R.B., de Castro, M.G.T., Pedroso, R.S., Miguel, A.C., and Oliveira, M.S. (2010). Craving e prontidão para mudança em mulheres adultas jovens dependentes do tabaco. [Craving and readiness to change tobacco-dependent young adult women.]. *PSICO* 41(2), 168-175.
- Auriacombe, M. (2013). "Diminuer l'addiction, en cherchant à comprendre les motivations " in *Le cannabis ? Comprendre vite et mieux*, ed. M. Julienne. (Paris: Editions Belin), 45.
- Auriacombe, M. (2019). *ADDICTAQUI - Aquitaine Addiction Cohort: Trajectories of people with addiction (substances or behaviour) in contact with health-care system. Medical, neurobiological, sociological and psychological characteristics. Prospective multicentric, multidisciplinary study* [Online]. epidemiologie-france.aviesan.fr: Portail Epidemiologie France. Available: [https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab\\_1](https://epidemiologie-france.aviesan.fr/en/epidemiology/records/cohorte-addiction-aquitaine-trajectoires-de-personnes-presentant-une-addiction-aux-substances-ou-une-addiction-comportementale-en-contact-avec-le-dispositif-de-soins.-caracteristiques-medicales-neurobiologiques-sociologiques-et-psychologiques.-etude#tab_1) [Accessed September 2019)].
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., and Fatséas, M. (2016a). "Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 307-310.
- Auriacombe, M., Fatseas, M., Daulouede, J.P., and Tignol, J. (2018a). Le craving et nouvelle clinique de l'addiction : une perspective simplifiée et opérationnelle. *Annales Médico-Psychologiques* 176, 746–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.014>
- Auriacombe, M., Fatseas, M., Franques-Reneric, P., Daulouede, J.P., and Tignol, J. (2003). Therapeutiques de substitution dans les addictions. *La Revue du Praticien* 53(12), 1327-1334.
- Auriacombe, M., Roux, P., Briand Madrid, L., Kirchherr, S., Kervran, C., Chauvin, C., et al. (2019). Impact of drug consumption rooms on risk practices and access to care in people who inject drugs in France: the COSINUS prospective cohort study protocol. *BMJ Open* 9(2), e023683. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023683
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., and Fatseas, M. (2018b). "Diagnosis of addictions," in *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction*, eds. H. Pickard & S. Ahmed. (London and New York: Routledge), 132-144.

- Auriacombe, M., Serre, F., and Fatséas, M. (2016b). "Le craving : marqueur diagnostic et pronostic des addictions ?," in *Traité d'addictologie (2e édition)*, eds. M. Reynaud, A. Benyamina, L. Karila & H.-J. Aubin. (Paris: Lavoisier), 78-83.
- Ayasa-Arriola, R., Terán, J.M.P., Moríñigo, J.D.L., Rivero, M.C., Setién-Suero, E., Al-Halabi, S., et al. (2018). The dynamic relationship between insight and suicidal behavior in first episode psychosis patients over 3-year follow-up. *European Neuropsychopharmacology* 28(10), 1161-1172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.005>.
- Baillet, E., Serre, F., Lambert, L., and Auriacombe, M. (2021). *RE: Two weeks Ambulatory Assessment of craving as predictor of 5-years addiction treatment outcome*.
- Barrio, P., Ortega, L., López, H., and Gual, A. (2017). Self-management and Shared Decision-Making in Alcohol Dependence via a Mobile App: a Pilot Study. *International Journal of Behavioral Medicine* 24(5), 722-727. doi: 10.1007/s12529-017-9643-6.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A.R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci* 9(4), 159-162; discussion 162-154. doi: 10.1016/j.tics.2005.02.002.
- Beckham, J.C., Wiley, M.T., Miller, S.C., Dennis, M.F., Wilson, S.M., McClernon, F.J., et al. (2008). Ad Lib Smoking in Post-Traumatic Stress Disorder: An Electronic Diary Study. *Nicotine & Tobacco Research* 10(7), 1149-1157. doi: 10.1080/14622200802123302.
- Belin, D., Daniel, M.L., Lacoste, J., Belin-Rauscent, A., Bacconnier, M., and Jaafari, N. (2011). Insight : perspectives étiologiques et phénoménologiques dans la psychopathologie des désordres obsessionnels compulsifs. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 169(7), 420-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2011.06.003>.
- Benyamina, A., Karki, P., and Aubin, H.-J. (2016). *Traité d'addictologie (2e édition)*. Paris: Lavoisier.
- Berkman, E.T., Falk, E.B., and Lieberman, M.D. (2011). In the Trenches of Real-World Self-Control: Neural Correlates of Breaking the Link Between Craving and Smoking. *Psychological Science* 22(4), 498-506. doi: 10.1177/0956797611400918.
- Betts, J.M., Dowd, A.N., Forney, M., Hetelekides, E., and Tiffany, S.T. (2021). A Meta-Analysis of Cue Reactivity in Tobacco Cigarette Smokers. *Nicotine & Tobacco Research* 23(2), 249-258. doi: 10.1093/ntr/ntaa147.
- Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F., and Slade, M. (1994). A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89(1), 62-67. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01487.x>.
- Blanchard, K.A., Morgenstern, J., Morgan, T.J., Labouvie, E., and Bux, D.A. (2003). Motivational subtypes and continuous measures of readiness for change: Concurrent and predictive validity. *Psychology of Addictive Behaviors* 17(1), 56-65. doi: 10.1037/0893-164X.17.1.56.
- Boateng, G.O., Neilands, T.B., Frongillo, E.A., Melgar-Quinonez, H.R., and Young, S.L. (2018). Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Frontiers in Public Health* 6, 149. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>.
- Bordnick, P.S., Traylor, A., Copp, H.L., Graap, K.M., Carter, B., Ferrer, M., et al. (2008). Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addictive Behaviors* 33(6), 743-756. doi: 10.1016/j.addbeh.2007.12.010.
- Bos, F.M. (2021). *Ecological momentary assessment as a clinical tool in psychiatry: Promises, pitfalls, and possibilities*. PhD, Université de Groningue.

- Bottlender, M., and Soyka, M. (2004). IMPACT OF CRAVING ON ALCOHOL RELAPSE DURING, AND 12 MONTHS FOLLOWING, OUTPATIENT TREATMENT. *Alcohol and Alcoholism* 39(4), 357-361. doi: 10.1093/alcalc/agh073.
- Bradshaw, S.D., Shumway, S.T., Wang, E.W., and Harris, K.S. (2014). Addiction and the Mediation of Hope on Craving, Readiness, and Coping. *Journal of Groups in Addiction & Recovery* 9(4), 294-312. doi: <https://doi.org/10.1080/1556035X.2014.969062>
- Brandon, T.H., Vidrine, J.I., and Litvin, E.B. (2007). Relapse and Relapse Prevention. *Annual Review of Clinical Psychology* 3(1), 257-284. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091455.
- Bringmann, L.F., Lemmens, L.H.J.M., Huibers, M.J.H., Borsboom, D., and Tuerlinckx, F. (2015). Revealing the dynamic network structure of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Medicine* 45(4), 747-757. doi: 10.1017/S0033291714001809.
- Buck, S.A., Torregrossa, M.M., Logan, R.W., and Freyberg, Z. (2021). Roles of dopamine and glutamate co-release in the nucleus accumbens in mediating the actions of drugs of abuse. *The FEBS Journal* 288(5), 1462-1474. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15496>.
- Camelo, E., Mograbi, D.C., de Assis da Silva, R., Santana, C.M.T., Ferreira do Nascimento, R.L., de Oliveira e Silva, A.C., et al. (2019). Clinical and Cognitive Correlates of Insight in Bipolar Disorder. *Psychiatric Quarterly* 90(2), 385-394. doi: 10.1007/s11126-019-09627-2.
- Carreiro, S., Chinthia, K.K., Shrestha, S., Chapman, B., Smelson, D., and Indic, P. (2020). Wearable sensor-based detection of stress and craving in patients during treatment for substance use disorder: A mixed methods pilot study. *Drug and Alcohol Dependence* 209, 107929. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107929>.
- Carruzzo, E., Zimmermann, G., Zufferey, C., Monnat, M., Rougemont-Buecking, A., Besson, J., et al. (2009). L'entretien motivationnel, une nouvelle « panacée » dans la prise en charge de patients toxicodépendants? Une revue de littérature. *Pratiques Psychologiques* 15(4), 405-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prps.2008.10.001>.
- Carter, B.L., and Tiffany, S.T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction* 94(3), 327-340. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9433273.x>.
- Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., and Maffei, C. (2020). Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend* 212, 108002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>
- Cedarbaum, E.R., and Banta-Green, C.J. (2016). Health behaviors of young adult heroin injectors in the Seattle area. *Drug and Alcohol Dependence* 158, 102-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.011>.
- Chakravorty, S., Kuna, S.T., Zaharakis, N., O'Brien, C.P., Kampman, K.M., and Oslin, D. (2010). Covariates of craving in actively drinking alcoholics. *Am J Addict* 19(5), 450-457. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2010.00067.x>
- Chandra, S., Scharf, D., and Shiffman, S. (2011). Within-day temporal patterns of smoking, withdrawal symptoms, and craving. *Drug and Alcohol Dependence* 117(2), 118-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.027>.
- Childress, A.R., MacLellan, A.T., Ehrman, R.N., and O'Brien, C.P. (1987). Extinction of conditioned responses in abstinent cocaine or opioid users. *NIDA Research Monograph* 76, 189-195.
- Cho, S., Ku, J., Park, J., Han, K., Lee, H., Choi, Y.K., et al. (2008). Development and verification of an alcohol craving-induction tool using virtual reality: Craving characteristics in social pressure situation. *CyberPsychology & Behavior* 11(3), 302-309. doi: 10.1089/cpb.2007.0149.

- Choudhury, S., Avasthi, A., Chakrabarti, S., and Grover, S. (2021). A comparative study evaluating insight in different phase of illness among patients with bipolar disorder by using multiple scales. (1502-4725 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1871068>
- Chung, T., Martin, C.S., Maisto, S.A., Cornelius, J.R., and Clark, D.B. (2012). Greater prevalence of proposed DSM-5 nicotine use disorder compared to DSM-IV nicotine dependence in treated adolescents and young adults. *Addiction* 107(4), 810-818. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03722.x>.
- Ciraulo, D.A., Piechniczek-Buczek, J., and Iscan, E.N. (2003). Outcome predictors in substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 26(2), 381-409. doi: [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00106-5](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00106-5).
- Cleveland, H.H., Knapp, K.S., Brick, T.R., Russell, M.A., Gajos, J.M., and Bunce, S.C. (2021). Effectiveness and Utility of Mobile Device Assessment of Subjective Craving during Residential Opioid Dependence Treatment. *Subst Use Misuse* 56(9), 1284-1294. doi: [10.1080/10826084.2021.1921808](https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1921808).
- Cofta-Woerpel, L., McClure, J.B., Li, Y., Urbauer, D., Cinciripini, P.M., and Wetter, D.W. (2011). Early cessation success or failure among women attempting to quit smoking: Trajectories and volatility of urge and negative mood during the first postcessation week. *J Abnorm Psychol* 120(3), 596-606. doi: [10.1037/a0023755](https://doi.org/10.1037/a0023755).
- Cuesta, M.J., Peralta, V., and Zarzuela, A. (2000). Reappraising insight in psychosis: Multi-scale longitudinal study. *British Journal of Psychiatry* 177(3), 233-240. doi: [10.1192/bjp.177.3.233](https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.233).
- Cummings, K.M., Jaén, C.R., and Giovino, G. (1985). Circumstances surrounding relapse in a group of recent exsmokers. *Preventive Medicine* 14(2), 195-202. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(85\)90035-0](https://doi.org/10.1016/0091-7435(85)90035-0).
- Dackis, C.A., and O'Brien, C.P. (2001). Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat* 21(3), 111-117. doi: [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(01\)00192-1](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(01)00192-1)
- Dandaba, M., Ebrahimighavam, S., Langbour, N., Chatard, A., and Jaafari, N. (2020a). Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS). *Psychotropes* 26(4), 87-113. doi: <https://doi.org/10.3917/psyt.264.0087>.
- Dandaba, M., Serra, W., Harika-Germaneau, G., Silvain, C., Langbour, N., Solinas, M., et al. (2020b). Predicting relapse in patients with severe alcohol use disorder: The role of alcohol insight and implicit alcohol associations. *Addict Behav* 107, 106433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106433>
- Daniel, M.-L. (2012). *Comment évaluer le craving chez les sujets alcoolodépendants ?* Médecine, Université de Poitiers.
- David, A.S. (1990). On insight and psychosis: discussion paper. *J R Soc Med* 83(5), 325-329.
- David, A.S. (2019). Insight and psychosis: the next 30 years. *Br J Psychiatry* 217(3), 521-523. doi: [10.1192/bjp.2019.217](https://doi.org/10.1192/bjp.2019.217).
- David, A.S., Bedford, N., Wiffen, B., and Gillean, J. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1594), 1379-1390. doi: [10.1098/rstb.2012.0002](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0002)
- de Assis da Silva, R., Mograbi, D.C., Camelo, E., Bifano, J., Wainstok, M., Silva Silveira, L.A., et al. (2015). Insight in bipolar disorder: a comparison between mania, depression and euthymia using the Insight Scale for Affective Disorders. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 37(3), 152-156. doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0014>
- Dean, A.C., Kohno, M., Morales, A.M., Ghahremani, D.G., and London, E.D. (2015). Denial in methamphetamine users: Associations with cognition and functional connectivity in

- brain. *Drug Alcohol Depend* 151, 84-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.004>
- Degenhardt, L., Glantz, M., Evans-Lacko, S., Sadikova, E., Sampson, N., Thornicroft, G., et al. (2017). Estimating treatment coverage for people with substance use disorders: an analysis of data from the World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 16(3), 299-307. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20457>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Bonnet, C., Picard, S., Combourieu, I., et al. (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(4), 356-363. doi: <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.640732>
- Denis, C., Fatséas, M., Beltran, V., Serre, F., Alexandre, J.M., Debrabant, R., et al. (2016). Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abus* 37(1), 168-175. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1036334>
- Dennis, M.L., Scott, C.K., Funk, R., and Foss, M.A. (2005). The duration and correlates of addiction and treatment careers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 28(2), S51-S62. doi: 10.1016/j.jsat.2004.10.013.
- Dennis, M.L., Scott, C.K., Funk, R.R., and Nicholson, L. (2015). A Pilot Study to Examine the Feasibility and Potential Effectiveness of Using Smartphones to Provide Recovery Support for Adolescents. *Substance Abuse* 36(4), 486-492. doi: 10.1080/08897077.2014.970323.
- Dethier, M., and Blairy, S. (2012). "Capacity for cognitive and emotional empathy in alcohol-dependent patients". (US: American Psychological Association).
- DiClemente, C.C., Prochaska, J.O., Fairhurst, S.K., Velicer, W.F., Velasquez, M.M., and Rossi, J.S. (1991). The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *Journal of consulting and clinical psychology* 59(2), 295.
- Doll, B.B., Shohamy, D., and Daw, N.D. (2015). Multiple memory systems as substrates for multiple decision systems. *Neurobiology of Learning and Memory* 117, 4-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.04.014>.
- Drake, R.J. (2008). Insight into illness: Impact on diagnosis and outcome of nonaffective psychosis. *Current Psychiatry Reports* 10(3), 210-216. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0035-0>.
- Drake, R.J., Dunn, G., Tarrier, N., Bentall, R.P., Haddock, G., and Lewis, S.W. (2007). Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(1), 81-86.
- Drummond, D.C., Litten, R.Z., Lowman, C., and Hunt, W.A. (2000). Craving research: future directions. *Addiction* 95 Suppl 2, S247-255. doi: 10.1080/09652140050111816.
- Dupuy, M., Abdallah, M., Swendsen, J., N'Kaoua, B., Chanraud, S., Schweitzer, P., et al. (2021). Real-time cognitive performance and positive symptom expression in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01296-2>.
- Edlund, M.J., Booth Bm Fau - Feldman, Z.L., and Feldman, Z.L. (2009). Perceived need for treatment for alcohol use disorders: results from two national surveys. (1557-9700 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.60.12.1618>. .
- Eichenbaum, H., Stewart, C., and Morris, R.G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *Journal of Neuroscience* 10(11), 3531-3542.
- Eisen, J.L., Phillips, K.A., Baer, L., Beer, D.A., Atala, K.D., and Rasmussen, S.A. (1998). The Brown Assessment of Beliefs Scale: Reliability and Validity. *American Journal of Psychiatry* 155(1), 102-108. doi: 10.1176/ajp.155.1.102.



- Eisen, J.L., Rasmussen Sa Fau - Phillips, K.A., Phillips Ka Fau - Price, L.H., Price Lh Fau - Davidson, J., Davidson J Fau - Lydiard, R.B., Lydiard Rb Fau - Ninan, P., et al. (2001). Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 42(6), 494-497. doi: <https://doi.org/10.1053/comp.2001.27898>.
- Emcdda (2020). "European Drug Report 2020: Trends and Developments". Publications Office of the European Union Luxembourg).
- Enkema, M.C., Hallgren, K.A., and Larimer, M.E. (2020). Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use. *Drug Alcohol Depend* 210, 107957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107957>
- Epstein, D.H., Marrone, G.F., Heishman, S.J., Schmittner, J., and Preston, K.L. (2010). Tobacco, cocaine, and heroin: Craving and use during daily life. *Addictive Behaviors* 35(4), 318-324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.11.003>.
- Epstein, D.H., Willner-Reid, J., Vahabzadeh, M., Mezghanni, M., Lin, J.-L., and Preston, K.L. (2009). Real-Time Electronic Diary Reports of Cue Exposure and Mood in the Hours Before Cocaine and Heroin Craving and Use. *Archives of General Psychiatry* 66(1), 88-94. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.509.
- Erblich, J., and Michalowski, A. (2015). Impulsivity moderates the relationship between previous quit failure and cue-induced craving. *Addictive Behaviors* 51, 7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.044>.
- European Medicines Agency (2010). "Guideline on the Development of Medicinal Products for the Treatment of Alcohol Dependence.". (Amsterdam: Amsterdam: European Medicines Agency).
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience* 8(11), 1481-1489. doi: 10.1038/nn1579.
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual Review of Psychology* 67(1), 23-50. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033457.
- Falck, R.S., Wang, J., Carlson, R.G., Krishnan, L.L., Leukefeld, C., and Booth, B.M. (2007). Perceived need for substance abuse treatment among illicit stimulant drug users in rural areas of Ohio, Arkansas, and Kentucky. *Drug and Alcohol Dependence* 91(2), 107-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.015>.
- Fan, J., Zhong, M., Gan, J., Liu, W., Niu, C., Liao, H., et al. (2017a). Spontaneous neural activity in the right superior temporal gyrus and left middle temporal gyrus is associated with insight level in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 207, 203-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.027>.
- Fan, J., Zhong, M., Zhu, X., Gan, J., Liu, W., Niu, C., et al. (2017b). Resting-state functional connectivity between right anterior insula and right orbital frontal cortex correlate with insight level in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical* 15, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.002>.
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Casarella, J., Amar, R., and Drexler, K. (2010). Heroin anticraving medications: A systematic review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 36(6), 332-341. doi: 10.3109/00952990.2010.505991.
- Fatseas, M., and Auriacombe, M. (2009). "Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie " in *Abrégé d'addictologie*, ed. M. Lejoyeux. (Paris: Masson), 62-68.
- Fatseas, M., Denis, C., Massida, Z., Verger, M., Franques-Rénéric, P., and Auriacombe, M. (2011). Cue-Induced Reactivity, Cortisol Response and Substance Use Outcome in Treated Heroin Dependent Individuals. *Biological Psychiatry* 70(8), 720-727. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.015.

- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction* 110(6), 1035-1042. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Fatseas, M., Serre, F., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2018). Effects of anxiety and mood disorders on craving and substance use among patients with substance use disorder: An ecological momentary assessment study. *Drug and Alcohol Dependence* 187, 242-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.008>.
- Ferrari, V., Smeraldi, E., Bottero, G., and Politi, E. (2014). Addiction and empathy: a preliminary analysis. *Neurological Sciences* 35(6), 855-859. doi: 10.1007/s10072-013-1611-6.
- Feyer, F.K., Andersson, S., Büchmann Cb Fau - Melle, I., Melle I Fau - Andreassen, O.A., Andreassen Oa Fau - Vaskinn, A., and Vaskinn, A. (2020). Social Perception Predicts Awareness of Illness in Persons With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 208(9), 701-705. doi: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001185>.
- Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., and Maurage, P. (2019). Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harv Rev Psychiatry* 27(5), 326-331. doi: 10.1097/HRP.0000000000000225.
- Fox, H.C., Bergquist, K.L., Hong, K.-I., and Sinha, R. (2007). Stress-Induced and Alcohol Cue-Induced Craving in Recently Abstinent Alcohol-Dependent Individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31(3), 395-403. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00320.x>.
- Garland, E.L., Franken, I.H.A., and Howard, M.O. (2012). Cue-elicited heart rate variability and attentional bias predict alcohol relapse following treatment. *Psychopharmacology* 222(1), 17-26. doi: 10.1007/s00213-011-2618-4.
- Gerretsen, P., Flint Aj Fau - Whyte, E.M., Whyte Em Fau - Rothschild, A.J., Rothschild Aj Fau - Meyers, B.S., Meyers Bs Fau - Mulsant, B.H., and Mulsant, B.H. (2015). Impaired insight into delusions predicts treatment outcome during a randomized controlled trial for Psychotic Depression (STOP-PD study). (1555-2101 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09003>
- Ghaemi, S.N., and Rosenquist, K.J. (2004). Is insight in mania state-dependent?: A meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 192(11), 771-775. doi: <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000145036.76435.c3>
- Gharabawi, G.M., Lasser, R.A., Bossie, C.A., Zhu, Y., and Amador, X. (2006). Insight and its relationship to clinical outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder receiving long-acting risperidone. *International Clinical Psychopharmacology* 21(4).
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., and Le Gall, D. (2008). [Frontal lobe, executive functions and cognitive control]. *Rev Neurol (Paris)* 164 Suppl 3, S119-127. doi: 10.1016/S0035-3787(08)73302-2.
- Goldstein, R.Z., Craig, A.D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A.R., Paulus, M.P., et al. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 13(9), 372-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Gopalkrishnan, N., and Babacan, H. (2015). Cultural diversity and mental health. (1440-1665 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1177/1039856215609769>.
- Grant, B.F., Saha, T.D., Ruan, W.J., Goldstein, R.B., Chou, S.P., Jung, J., et al. (2016). Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 73(1), 39-47. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2132>.

- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., and Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38(6), 900-903. doi: 10.1212/wnl.38.6.900.
- Groen, R.N., Snippe, E., Bringmann, L.F., Simons, C.J.P., Hartmann, J.A., Bos, E.H., et al. (2019). Capturing the risk of persisting depressive symptoms: A dynamic network investigation of patients' daily symptom experiences. *Psychiatry Research* 271, 640-648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.054>.
- Gustafson, D.H., McTavish, F.M., Chih, M.-Y., Atwood, A.K., Johnson, R.A., Boyle, M.G., et al. (2014). A Smartphone Application to Support Recovery From Alcoholism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 71(5), 566-572. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4642.
- Hasin, D.S., Fenton, M.C., Beseler, C., Park, J.Y., and 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 and Alcohol Dependence* 122(1), 28-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.09.005>.
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 170(8), 834-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Hasson-Ohayon, I., Scholte-Stalenhoef, A.N., Schirmbeck, F., de Haan, L., Cahn, W., Pijnenborg, G.H.M., et al. (2020). Insight, personality, and symptoms among individuals with psychosis: Cross-sectional and longitudinal relationships. *Schizophrenia Research* 222, 243-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.042>.
- Hawker, C.O., Merkouris, S.S., Youssef, G.J., and Dowling, N.A. (2021a). Exploring the associations between gambling cravings, self-efficacy, and gambling episodes: An Ecological Momentary Assessment study. *Addictive Behaviors* 112, 106574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106574>.
- Hawker, C.O., Merkouris, S.S., Youssef, G.J., and Dowling, N.A. (2021b). A Smartphone-Delivered Ecological Momentary Intervention for Problem Gambling (GamblingLess: Curb Your Urge): Single-Arm Acceptability and Feasibility Trial. *J Med Internet Res* 23(3), e25786. doi: 10.2196/25786.
- Herd, N., and Borland, R. (2009). The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction* 104(12), 2075-2087. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02731.x>.
- Hill, A.B. (1965). THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med* 58(5), 295-300.
- Höller, I., Stenzel, J.-S., Rath, D., and Forkmann, T. (2021). Listen to Your Heart—Ecological Momentary Assessment of Interoceptive Accuracy, Awareness and Sensibility: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(9). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094893>.
- Hughes, J.R. (1992). Tobacco withdrawal in self-quitters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60(5), 689-697. doi: 10.1037/0022-006X.60.5.689.
- Hughes, J.R., Helzer, J.E., and Lindberg, S.A. (2006). Prevalence of DSM/ICD-defined nicotine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 85(2), 91-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.04.004>.
- Hyman, S.E. (2007). Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nature Reviews Neuroscience* 8(9), 725-732. doi: 10.1038/nrn2218.
- Ilgén, M.A., McKellar, J., Moos, R., and Finney, J.W. (2006). Therapeutic alliance and the relationship between motivation and treatment outcomes in patients with alcohol use

- disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 31(2), 157-162. doi: 10.1016/j.jsat.2006.04.001.
- Im, S.-B., Yoo, E.-H., Kim, J.-S., and Kim, G.-J. (2007). Adapting a Cognitive Behavioral Program in Treating Alcohol Dependence in South Korea. *Perspectives in Psychiatric Care* 43(4), 183-192. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2007.00133.x>.
- Jaafari, N., and Marková, I.S. (2011). Le concept d'insight en psychiatrie. *Annales Médico-Psychologiques* 169, 2.
- Jacob, M.L., Larson, M.J., and Storch, E.A. (2014). Insight in adults with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry* 55(4), 896-903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.12.016>.
- Jakubovski, E., Pittenger, C., Torres, A.R., Fontenelle, L.F., do Rosario, M.C., Ferrão, Y.A., et al. (2011). Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(7), 1677-1681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.012>.
- Jarvis, M.J., Wardle J Fau - Waller, J., Waller J Fau - Owen, L., and Owen, L. (2003). Prevalence of hardcore smoking in England, and associated attitudes and beliefs: cross sectional study. (1756-1833 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7398.1061>.
- Jung, J.G., Kim, J.S., Kim, G.J., Oh, M.K., and Kim, S.S. (2011). Brief insight-enhancement intervention among patients with alcohol dependence. *J Korean Med Sci* 26(1), 11-16. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.1.11>
- Kashyap, H., Kumar, J.K., Kandavel, T., and Reddy, Y.C.J. (2012). Neuropsychological correlates of insight in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 126(2), 106-114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01845.x>.
- Kent, S., and Yellowlees, P. (1994). Psychiatric and social reasons for frequent rehospitalization. *Psychiatric Services* 45(4), 347-350. doi: <https://doi.org/10.1176/ps.45.4.347>
- Kervran, C. (2019). *Stabilité psychométrique des critères diagnostiques du DSM-5 pour les troubles de l'usage de substances et valeur prédictive du craving sur l'usage de substance selon le contexte de soin. Dans quelle mesure le craving diffère-t-il des autres critères diagnostiques ?* PhD, Université de Bordeaux.
- Kervran, C., Shmulewitz, D., Serre, F., Denis, C., Roux, P., Jauffret-Roustide, M., et al. (2021). Do DSM-5 substance use disorder criteria differ by user care settings? An item response theory analysis approach. *Addict Behav* 116, 106797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106797>
- Kervran, C., Shmulewitz, D., Serre, F., Stohl, M., Denis, C., Hasin, D., et al. (2020). Item Response Theory analyses of DSM-5 substance use disorder criteria in French outpatient addiction clinic participants. How much is craving special? *Drug Alcohol Depend* 212, 108036. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108036.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., and Walters, E.E. (2005). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62(6), 617-627. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617.
- Kim, J.S., Kim, G.J., Lee, J.M., Lee, C.S., and Oh, J.K. (1998). HAIS (Hanil Alcohol Insight Scale): validation of an insight-evaluation instrument for practical use in alcoholism. *J Stud Alcohol* 59(1), 52-55. doi: <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.52>
- Kim, J.S., Park, B.K., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Oh, M.K., et al. (2007a). The role of alcoholics' insight in abstinence from alcohol in male Korean alcohol dependents. *J Korean Med Sci* 22(1), 132-137. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.132>

- Kim, K.M., Kim, J.S., Kim, G.J., Kim, S.S., Jung, J.G., Kim, S.M., et al. (2007b). The readiness to change and insight in alcohol dependent patients. *J Korean Med Sci* 22(3), 453-458. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.3.453>
- Komulainen, K., Airaksinen, J., Savelieva, K., Gluschkoff, K., García Velázquez, R., Elovainio, M., et al. (2021). Network dynamics of depressive symptoms in antidepressant medication treatment: secondary analysis of eight clinical trials. *Molecular Psychiatry* 26(7), 3328-3335. doi: 10.1038/s41380-020-00884-3.
- Konrath, S., Falk, E., Fuhrel-Forbis, A., Liu, M., Swain, J., Tolman, R., et al. (2015). Can Text Messages Increase Empathy and Prosocial Behavior? The Development and Initial Validation of Text to Connect. *PLoS One* 10(9), e0137585. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137585>.
- Konsztowicz, S., Schmitz, N., and Lepage, M. (2018). Dimensions of insight in schizophrenia: Exploratory factor analysis of items from multiple self- and interviewer-rated measures of insight. *Schizophrenia Research* 199, 319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.055>.
- Kühn, S., and Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience* 33(7), 1318-1326. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x>.
- Lalova, M., Baylé, F., Grillon, M.-L., Houet, L., Moreau, E., Rouam, F., et al. (2013). Mechanisms of insight in schizophrenia and impact of cognitive remediation therapy. *Comprehensive Psychiatry* 54(4), 369-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.10.005>.
- Lambert, L., Auriacombe, M., Auriacombe, S., Thirioux, B., Jaafari, N., and Serre, F. (in progress (n°2)). Momentary and retrospective self-report of craving according to clinical insight and cognitive performances in addiction.
- Landmann, S., Cludius, B., Tuschen-Caffier, B., Moritz, S., and Külz, A.K. (2019). Mindfulness predicts insight in obsessive-compulsive disorder over and above OC symptoms: An experience-sampling study. *Behaviour Research and Therapy* 121, 103449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103449>.
- Látalová, K. (2012). Insight in Bipolar Disorder. *Psychiatric Quarterly* 83(3), 293-310. doi: 10.1007/s11126-011-9200-4.
- Le Berre, A.P., and Sullivan, E.V. (2016). Anosognosia for Memory Impairment in Addiction: Insights from Neuroimaging and Neuropsychological Assessment of Metamemory. *Neuropsychol Rev* 26(4), 420-431. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9323-3>
- Lépine, J.P., Gasquet, I., Kovess, V., Arbabzadeh-Bouchez, S., Nègre-Pagès, L., Nachbaur, G., et al. (2005). Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale* 31(2), 182-194. doi: [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82385-1](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82385-1).
- Liu, W., Gan, J., Fan, J., Zheng, H., Li, S., Chan, R.C.K., et al. (2019). Associations of cortical thickness, surface area and subcortical volumes with insight in drug-naïve adults with obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical* 24, 102037. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102037>.
- Lucantonio, F., Takahashi, Y.K., Hoffman, A.F., Chang, C.Y., Bali-Chaudhary, S., Shaham, Y., et al. (2014). Orbitofrontal activation restores insight lost after cocaine use. *Nature Neuroscience* 17(8), 1092-1099. doi: 10.1038/nn.3763.
- Lysaker, P.H., Chernov, N., Moiseeva, T., Sozinova, M., Dmitryeva, N., Alyoshin, V., et al. (2021). Clinical insight, cognitive insight and metacognition in psychosis: Evidence of

- mediation. *Journal of Psychiatric Research* 140, 1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.030>.
- Maisto, S.A., Witkiewitz, K., Moskal, D., and Wilson, A.D. (2016). Is the Construct of Relapse Heuristic, and Does It Advance Alcohol Use Disorder Clinical Practice? *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 77(6), 849-858. doi: <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.849>
- Manarte, L., Andrade, A.R., do Rosário, L., Sampaio, D., Figueira, M.L., Morgado, P., et al. (2021). Executive functions and insight in OCD: a comparative study. *BMC Psychiatry* 21(1), 216. doi: 10.1186/s12888-021-03227-w.
- Maremmani, A.G., Rovai, L., Rugani, F., Pacini, M., Lamanna, F., Bacciardi, S., et al. (2012). Correlations between awareness of illness (insight) and history of addiction in heroin-addicted patients. *Front Psychiatry* 3, 61. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00061>
- Margraf, J., Taylor, C.B., Ehlers, A., Roth, W.T., and Agras, W.S. (1987). Panic Attacks in the Natural Environment. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 175(9).
- Marková, I.S. (2011). *L'Insight en Psychiatrie*. Rueil-Malmaison : Doin.
- Martin, C.S., Langenbucher, J.W., Chung, T., and Sher, K.J. (2014). Truth or consequences in the diagnosis of substance use disorders. *Addiction* 109(11), 1773-1778. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12615>.
- Maurage, P., Grynberg, D., Noël, X., Joassin, F., Philippot, P., Hanak, C., et al. (2011). Dissociation Between Affective and Cognitive Empathy in Alcoholism: A Specific Deficit for the Emotional Dimension. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 35(9), 1662-1668. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01512.x>.
- McCarthy, D.E., Piasecki, T.M., Fiore, M.C., and Baker, T.B. (2006). Life before and after quitting smoking: An electronic diary study. *Journal of Abnormal Psychology* 115(3), 454-466. doi: 10.1037/0021-843X.115.3.454.
- McConaughy, E.A., Prochaska, J.O., and Velicer, W.F. (1983). Stages of change in psychotherapy: Measurement and sample profiles. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice* 20(3), 368.
- McEvoy, J.P., Apperson, L.J., Appelbaum, P.S., Ortlip, P., Breckosky, J., Hammill, K., et al. (1989). Insight in Schizophrenia. Its Relationship to Acute Psychopathology. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 177(1).
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., et al. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9(3), 199-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(92\)90062-s](https://doi.org/10.1016/0740-5472(92)90062-s)
- Micoulaud-Franchi, J.A., Sauteraud, A., Olive, J., Sagaspe, P., Bioulac, S., and Philip, P. (2016). Validation of the French version of the Acceptability E-scale (AES) for mental E-health systems. *Psychiatry Res* 237, 196-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.043>
- Miller, W.R., and Tonigan, J.S. (1996). Assessing drinkers' motivation for change: The Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale (SOCRATES). *Psychology of Addictive Behaviors* 10(2), 81-89. doi: 10.1037/0893-164X.10.2.81.
- Milton, A.L., and Everitt, B.J. (2012). The persistence of maladaptive memory: Addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(4), 1119-1139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.002>.
- Misdrahi, D., Petit, M., Blanc, O., Bayle, F., and Llorca, P.-M. (2012). The influence of therapeutic alliance and insight on medication adherence in schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry* 66(1), 49-54. doi: 10.3109/08039488.2011.598556.
- Moeller, S.J., and Goldstein, R.Z. (2014). Impaired self-awareness in human addiction: deficient attribution of personal relevance. *Trends Cogn Sci* 18(12), 635-641. doi: 10.1016/j.tics.2014.09.003

- Moeller, S.J., Hajcak, G., Parvaz, M.A., Dunning, J.P., Volkow, N.D., and Goldstein, R.Z. (2012). Psychophysiological prediction of choice: relevance to insight and drug addiction. *Brain* 135(11), 3481-3494. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/aws252>.
- Moeller, S.J., Konova, A.B., Parvaz, M.A., Tomasi, D., Lane, R.D., Fort, C., et al. (2014). Functional, structural, and emotional correlates of impaired insight in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry* 71(1), 61-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2833
- Moeller, S.J., Kundu, P., Bachi, K., Maloney, T., Malaker, P., Parvaz, M.A., et al. (2020a). Self-awareness of problematic drug use: Preliminary validation of a new fMRI task to assess underlying neurocircuitry. *Drug Alcohol Depend* 209, 107930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107930>
- Moeller, S.J., Maloney, T., Parvaz, M.A., Alia-Klein, N., Woicik, P.A., Telang, F., et al. (2010a). Impaired insight in cocaine addiction: laboratory evidence and effects on cocaine-seeking behaviour. *Brain* 133(5), 1484-1493. doi: 10.1093/brain/awq066.
- Moeller, S.J., Maloney, T., Parvaz, M.A., Alia-Klein, N., Woicik, P.A., Telang, F., et al. (2010b). Impaired insight in cocaine addiction: laboratory evidence and effects on cocaine-seeking behaviour. *Brain* 133(Pt 5), 1484-1493. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awq066>
- Moeller, S.J., Platt, J.M., Wu, M., and Goodwin, R.D. (2020b). Perception of treatment need among adults with substance use disorders: Longitudinal data from a representative sample of adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 209, 107895. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107895
- Mojtabai, R., and Crum, R.M. (2013). Perceived unmet need for alcohol and drug use treatments and future use of services: results from a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 127(1-3), 59-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.012>
- Moore, R.C., Swendsen, J., and Depp, C.A. (2017). Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 26(4), e1562. doi: <https://doi.org/10.1002/mpr.1562>.
- Moore, T.M., Seavey, A., Ritter, K., McNulty, J.K., Gordon, K.C., and Stuart, G.L. (2014). Ecological momentary assessment of the effects of craving and affect on risk for relapse during substance abuse treatment. *Psychol Addict Behav* 28(2), 619-624. doi: <https://doi.org/10.1037/a0034127>
- Moracchini, C., Frauger, E., Pauly, V., Nordmann, S., Thirion, X., and Micallef, J. (2012). Les CAARUD, lieux privilégiés d'émergence de signaux pour l'addictovigilance. *Thérapies* 67(5), 437-445. doi: <https://doi.org/10.2515/therapie/2012064>.
- Nair, A., Palmer, E.C., Aleman, A., and David, A.S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res* 152(1), 191-200. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.033.
- Nalpas, B., and Boulze-Launay, I. (2018). Maintenance of Abstinence in Self-Help Groups. *Alcohol and Alcoholism* 53(1), 89-94. doi: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx085>
- Naqvi Nasir, H., Rudrauf, D., Damasio, H., and Bechara, A. (2007). Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science* 315(5811), 531-534. doi: 10.1126/science.1135926.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nisbett, R.E., and Wilson, T.D. (1977). Telling more than we can know: Verbal reports on mental processes. *Psychological Review* 84(3), 231-259. doi: <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.231>.

- Nissen, J.B., and Parner, E. (2018a). The importance of insight, avoidance behavior, not-just-right perception and personality traits in pediatric obsessive-compulsive disorder (OCD): a naturalistic clinical study. (1502-4725 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1486454>
- Nissen, J.B., and Parner, E. (2018b). The importance of insight, avoidance behavior, not-just-right perception and personality traits in pediatric obsessive-compulsive disorder (OCD): a naturalistic clinical study. *Nordic Journal of Psychiatry* 72(7), 489-496. doi: [10.1080/08039488.2018.1486454](https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1486454).
- Noel, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013a). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 23(4), 632-638. doi: [10.1016/j.conb.2013.01.018](https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.018).
- Noel, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013b). A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Frontiers in Psychiatry* 4, 179.
- Noël, X., Brevers, D., and Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 23(4), 632-638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.018>.
- Noël, X., Dubuson, M., Rougier, M., Lelard, T., Mouras, H., Kornreich, C., et al. (2021). Distinct Whole-Body Movements in Response to Alcohol and Sexual Content in Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 45(3), 620-629. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.14557>.
- Novick, D., Montgomery, W., Treuer, T., Aguado, J., Kraemer, S., and Haro, J.M. (2015). Relationship of insight with medication adherence and the impact on outcomes in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results from a 1-year European outpatient observational study. *BMC Psychiatry* 15(1), 189. doi: [10.1186/s12888-015-0560-4](https://doi.org/10.1186/s12888-015-0560-4).
- Nunes, P.T., Kipp, B.T., Reitz, N.L., and Savage, L.M. (2019). Aging with alcohol-related brain damage: Critical brain circuits associated with cognitive dysfunction. *Int Rev Neurobiol* 148, 101-168. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.09.002>
- O'Brien, C. (2011). Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 106(5), 866-867. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03144.x>.
- O'Brien, C.P. (2008). Review. Evidence-based treatments of addiction. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363(1507), 3277-3286. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>
- O'Connell, K.A., Shiffman, S., and DeCarlo, L.T. (2011). Does extinction of responses to cigarette cues occur during smoking cessation? *Addiction* 106(2), 410-417. doi: [10.1111/j.1360-0443.2010.03172.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03172.x).
- O'Brien, A., Fahmy, R., and Singh, S.P. (2009). Disengagement from mental health services. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 44(7), 558-568. doi: [10.1007/s00127-008-0476-0](https://doi.org/10.1007/s00127-008-0476-0).
- O'Brien, C.P. (2005). Anticraving Medications for Relapse Prevention: A Possible New Class of Psychoactive Medications. *American Journal of Psychiatry* 162(8), 1423-1431. doi: [10.1176/appi.ajp.162.8.1423](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1423).
- Packard, M.G. (2009). Anxiety, cognition, and habit: A multiple memory systems perspective. *Brain Research* 1293, 121-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.029>.
- Paillet, C., Ingrand, P., Millet, B., Amador, X.F., Senon, J.-L., Olié, J.-P., et al. (2010). Traduction et validation française de l'échelle d'évaluation de la conscience des troubles mentaux des patients schizophrènes : The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *Encephale* 36(6), 472-477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.12.008>.



- Palermo, S., Cauda, F., Costa, T., Duca, S., Gallino, G., Geminiani, G., et al. (2015). Unawareness of bipolar disorder: the role of the cingulate cortex. *Neurocase* 21(4), 438-447. doi: 10.1080/13554794.2014.917682.
- Palmer, M.A., Sauer, J.D., Ling, A., and Riza, J. (2017). Caffeine cravings impair memory and metacognition. *Memory* 25(9), 1225-1234. doi: <https://doi.org/10.1080/09658211.2017.1282968>.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., van der Horst, M., and 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* 219(2), 511-518. doi: 10.1007/s00213-011-2240-5.
- Paulus, M.P. (2007). Neural basis of reward and craving--a homeostatic point of view. *Dialogues in clinical neuroscience* 9(4), 379-387.
- Piasecki, T.M., Jahng, S., Wood, P.K., Robertson, B.M., Epler, A.J., Cronk, N.J., et al. (2011). The subjective effects of alcohol-tobacco co-use: An ecological momentary assessment investigation. *Journal of Abnormal Psychology* 120(3), 557-571. doi: 10.1037/a0023033.
- Pickard, H., and Ahmed, S.H. (2016). "How do you know you have a drug problem? The role of knowledge of negative consequences in explaining drug choice in humans and rats," in *Addiction and Choice*. (Oxford: Oxford University Press).
- Pijnenborg, G.H.M., Larabi, D.I., Xu, P., Hasson-Ohayon, I., de Vos, A.E., Čurčić-Blake, B., et al. (2020). Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 116, 301-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.022>.
- Pijnenborg, G.H.M., van Donkersgoed, R.J.M., David, A.S., and Aleman, A. (2013). Changes in insight during treatment for psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 144(1), 109-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.018>.
- Piñeiro, B., López-Durán, A., Martínez-Vispo, C., Fernández Del Río, E., Martínez, Ú., Rodríguez-Cano, R., et al. (2017). Smoking relapse situations among a community-recruited sample of Spanish daily smokers. *Addict Behav* 75, 152-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.07.022>
- Piper, M.E., Federmen, E.B., McCarthy, D.E., Bolt, D.M., Smith, S.S., Fiore, M.C., et al. (2008). Using mediational models to explore the nature of tobacco motivation and tobacco treatment effects. *Journal of Abnormal Psychology* 117(1), 94-105. doi: 10.1037/0021-843X.117.1.94.
- Poncin, M., Neumann, A., Luminet, O., Vande Weghe, N., Philippot, P., and de Timary, P. (2015). Disease recognition is related to specific autobiographical memory deficits in alcohol-dependence. *Psychiatry Res* 230(2), 157-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.031>
- Poulton, A., Pan, J., Bruns, L.R., Sinnott, R.O., and Hester, R. (2018). Assessment of alcohol intake: Retrospective measures versus a smartphone application. *Addictive Behaviors* 83, 35-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.11.003>.
- Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., and Rehm, J. (2015). Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 10(32). doi: <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>
- Raftery, D., Kelly, P.J., Deane, F.P., Baker, A.L., Ingram, I., Goh, M.C.W., et al. (2020). Insight in substance use disorder: A systematic review of the literature. *Addict Behav* 111, 106549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106549>
- Rajan, I., Naga Venkatesha Murthy, P.J., Ramakrishnan, A.G., Gangadhar, B.N., and Janakiramaiah, N. (1998). Heart rate variability as an index of cue reactivity in

- alcoholics. *Biological Psychiatry* 43(7), 544-546. doi: 10.1016/S0006-3223(97)00399-5.
- Raudenbush, S.W., Bruk, A.S., and Cheong, Y.F. (2004). *HLM 6: Hierarchical Linear and Nonlinear Modeling*. Scientific Software International, Inc. .
- Ray, S., Haney, M., Hanson, C., Biswal, B., and Hanson, S.J. (2015). Modeling Causal Relationship Between Brain Regions Within the Drug-Cue Processing Network in Chronic Cocaine Smokers. *Neuropsychopharmacology* 40(13), 2960-2968. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.150>
- Rehm, J., Allamani, A., Elekes, Z., Jakubczyk, A., Manthey, J., Probst, C., et al. (2015). Alcohol dependence and treatment utilization in Europe - a representative cross-sectional study in primary care. *BMC Fam Pract* 16, 90. doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0308-8>
- Reichert, M., Gan, G., Renz, M., Braun, U., Brussler, S., Timm, I., et al. (2021). Ambulatory assessment for precision psychiatry: Foundations, current developments and future avenues. *Exp Neurol* 345, 113807. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113807.
- Richter, C., Effenberger, S., Bschor, T., Bonnet, U., Haasen, C., Preuss, U.W., et al. (2012). Efficacy and Safety of Levetiracetam for the Prevention of Alcohol Relapse in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Patients: A Randomized Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32(4).
- Rinn, W., Desai, N., Rosenblatt, H., and Gastfriend, D.R. (2002). Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(1), 52-57. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.52>
- Robbins, T.W., Gillan, C.M., Smith, D.G., de Wit, S., and Ersche, K.D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences* 16(1), 81-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>.
- Rollnick, S., Heather, N., Gold, R., and Hall, W. (1992). Development of a short 'readiness to change' questionnaire for use in brief, opportunistic interventions among excessive drinkers. *British Journal of Addiction* 87(5), 743-754. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1992.tb02720.x>.
- Rosenberg, H. (2009). Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clinical Psychology Review* 29(6), 519-534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.002>.
- Ross, J., Teesson, M., and Darke, S. (2002). *Characteristics of heroin users entering three treatment modalities in new south wales: baseline findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS)*. NDARC Technical Report
- Rozalski, V., and McKeegan, G.M. (2019). Insight and Symptom Severity in an Inpatient Psychiatric Sample. *Psychiatric Quarterly* 90(2), 339-350. doi: 10.1007/s11126-019-09631-6.
- Rumpf, H.J., Hapke, U., Meyer, C., and John, U. (1999). Motivation to change drinking behavior: comparison of alcohol-dependent individuals in a general hospital and a general population sample. *Gen Hosp Psychiatry* 21(5), 348-353. doi: [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(99\)00032-8](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(99)00032-8)
- Saladin, M.E., Santa Ana, E.J., LaRowe, S.D., Simpson, A.N., Tolliver, B.K., Price, K.L., et al. (2012). Does Alexithymia Explain Variation in Cue-Elicited Craving Reported by Methamphetamine-Dependent Individuals? *The American Journal on Addictions* 21(2), 130-135. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00214.x>.
- Saravanan, B., Jacob, K.S., Johnson, S., Prince, M., Bhugra, D., and David, A.S. (2010). Outcome of first-episode schizophrenia in India: longitudinal study of effect of insight

- and psychopathology. *British Journal of Psychiatry* 196(6), 454-459. doi: 10.1192/bjp.bp.109.068577.
- Saunders, J.B. (2017). Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Current Opinion in Psychiatry* 30(4).
- Savelieva, K., Komulainen, K., Elovainio, M., and Jokela, M. (2021). Longitudinal associations between specific symptoms of depression: Network analysis in a prospective cohort study. *Journal of Affective Disorders* 278, 99-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.024>.
- Sayette, M.A. (2016). The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu Rev Clin Psychol* 12, 407-433. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351>
- Sayette, M.A., S., S., Tiffany, S.T., Niaura, R.S., Martin, C.S., and Shadel, W.G. (2000). The measurement of drug craving. *Addiction* 95, S189-S210. doi: <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>
- Sayette, M.A., Schooler, J.W., and Reichle, E.D. (2010). Out for a Smoke: The Impact of Cigarette Craving on Zoning Out During Reading. *Psychological Science* 21(1), 26-30. doi: <https://doi.org/10.1177/0956797609354059>.
- Schellekens, A.F.A., de Jong, C.A.J., Buitelaar, J.K., and Verkes, R.J. (2015). Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. *European Psychiatry* 30(1), 128-136. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.08.006.
- Schmitter-Edgecombe, M., Sumida, C., and Cook, D.J. (2020). Bridging the gap between performance-based assessment and self-reported everyday functioning: An ecological momentary assessment approach. *The Clinical Neuropsychologist* 34(4), 678-699. doi: <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1733097>.
- Schulte, M., Liang, D., Wu, F., Lan, Y.-C., Tsay, W., Du, J., et al. (2016). A Smartphone Application Supporting Recovery from Heroin Addiction: Perspectives of Patients and Providers in China, Taiwan, and the USA. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 11(3), 511-522. doi: 10.1007/s11481-016-9653-1.
- Schwabe, L. (2013). Stress and the engagement of multiple memory systems: Integration of animal and human studies. *Hippocampus* 23(11), 1035-1043. doi: <https://doi.org/10.1002/hipo.22175>.
- Schwabe, L. (2017). Memory under stress: from single systems to network changes. *European Journal of Neuroscience* 45(4), 478-489. doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.13478>.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., et al. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience* 27(9), 2349. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- Serier, K.N., Venner, K.L., and Sarafin, R.E. (2019). Evaluating the Validity of the DSM-5 Alcohol Use Disorder Diagnostic Criteria in a Sample of Treatment-seeking Native Americans. *Journal of Addiction Medicine* 13(1).
- Serre, F., Fatseas, M., Debrabant, R., Alexandre, J.M., Auriacombe, M., and Swendsen, J. (2012). Ecological momentary assessment in alcohol, tobacco, cannabis and opiate dependence: a comparison of feasibility and validity. *Drug Alcohol Depend* 126(1-2), 118-123. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.025
- Serre, F., Fatseas, M., Denis, C., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2018). Predictors of craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or opiate addictions: Commonalities and specificities across substances. (1873-6327 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.041>
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., and Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic

- review. *Drug Alcohol Depend* 148, 1-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Shad, M.U., Prasad, K., Forman, S.D., Haas, G.L., Walker, J.D., Pisarov, L.A., et al. (2015a). Insight and neurocognitive functioning in bipolar subjects. *Comprehensive Psychiatry* 56, 112-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.04.016>.
- Shad, M.U., Prasad, K., Forman, S.D., Haas, G.L., Walker, J.D., Pisarov, L.A., et al. (2015b). Insight and neurocognitive functioning in bipolar subjects. (1532-8384 (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.04.016>
- Sheehan, D.V. (2016). *The MINI International Neuropsychiatric Interview (Version 7.0. 2) for DSM-5*.: Harm Research Institute.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (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., Dunbar, M., Kirchner, T., Li, X., Tindle, H., Anderson, S., et al. (2013). Smoker reactivity to cues: Effects on craving and on smoking behavior. *Journal of Abnormal Psychology* 122(1), 264-280. doi: 10.1037/a0028339.
- Shiffman, S., Engberg, J.B., Paty, J.A., Perz, W.G., Gnys, M., Kassel, J.D., et al. (1997). A day at a time: Predicting smoking lapse from daily urge. *Journal of Abnormal Psychology* 106(1), 104-116. doi: 10.1037/0021-843X.106.1.104.
- Shiffman, S., Hickcox, M., Paty, J.A., Gnys, M., Kassel, J.D., and Richards, T.J. (1996). Progression from a smoking lapse to relapse: Prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 64(5), 993-1002. doi: 10.1037/0022-006X.64.5.993.
- Shiffman, S.M., and Jarvik, M.E. (1976). Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology* 50(1), 35-39. doi: 10.1007/BF00634151.
- Shiyko, M.P., Lanza, S.T., Tan, X., Li, R., and Shiffman, S. (2012). Using the Time-Varying Effect Model (TVEM) to Examine Dynamic Associations between Negative Affect and Self Confidence on Smoking Urges: Differences between Successful Quitters and Relapsers. *Prevention Science* 13(3), 288-299. doi: 10.1007/s11121-011-0264-z.
- Shmulewitz, D., Stohl, M., Greenstein, E., Roncone, S., Walsh, C., Aharonovich, E., et al. (2021). Validity of the DSM-5 craving criterion for alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, heroin, and non-prescription use of prescription painkillers (opioids). *Psychological Medicine*, 1-15. doi: 10.1017/S0033291721003652.
- Shrier, L.A., Rhoads, A., Burke, P., Walls, C., and Blood, E.A. (2014). Real-time, contextual intervention using mobile technology to reduce marijuana use among youth: A pilot study. *Addictive Behaviors* 39(1), 173-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.09.028>.
- Sinha, R. (2008). Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141(1), 105-130. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>.
- Skinner, M.D., and Aubin, H.-J. (2010). Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34(4), 606-623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.024>.
- Slepecky, M., Stanislav, V., Martinove, M., Kotianova, A., Kotian, M., Chupacova, M., et al. (2018). Discrepancy between readiness to change, insight and motivation in alcohol-dependent inpatients. *Neuro Endocrinol Lett* 39(2), 135-142.
- Sliedrecht, W., de Waart, R., Witkiewitz, K., and Roozen, H.G. (2019). Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review. *Psychiatry Res* 278, 97-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.038>

- Sliwinski, M.J., Mogle, J.A., Hyun, J., Munoz, E., Smyth, J.M., and Lipton, R.B. (2018). Reliability and Validity of Ambulatory Cognitive Assessments. *Assessment* 25(1), 14-30. doi: 10.1177/1073191116643164.
- Snelleman, M., Schoenmakers, T.M., and van de Mheen, D. (2015). Attentional Bias and Approach/Avoidance Tendencies Do Not Predict Relapse or Time to Relapse in Alcohol Dependency. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 39(9), 1734-1739. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.12817>
- Stein, D.J., Costa, D.L.C., Lochner, C., Miguel, E.C., Reddy, Y.C.J., Shavitt, R.G., et al. (2019). Obsessive-compulsive disorder. (2056-676X (Electronic)). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>.
- Stieger, S., and Lewetz, D. (2018). A Week Without Using Social Media: Results from an Ecological Momentary Intervention Study Using Smartphones. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 21(10), 618-624. doi: 10.1089/cyber.2018.0070.
- Stone, A.A., and Shiffman, S. (1994). Ecological Momentary Assessment (Ema) in Behavioral Medicine. *Annals of Behavioral Medicine* 16(3), 199-202. doi: <https://doi.org/10.1093/abm/16.3.199>.
- Substance Abuse Health Services Administration (2019). "Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health", (ed.) N.S.H.-. HHS Publication No. PEP19-5068. (Rockville, : MD : Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration).
- Sutherland, M.T., McHugh, M.J., Pariyadath, V., and Stein, E.A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage* 62(4), 2281-2295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117>.
- Thirioux, B., Harika-Germaneau, G., Langbour, N., and Jaafari, N. (2020). The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry* 10, 966. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>
- Tiet, Q.Q., Ilgen Ma Fau - Byrnes, H.F., Byrnes Hf Fau - Harris, A.H.S., Harris Ah Fau - Finney, J.W., and Finney, J.W. (2007). Treatment setting and baseline substance use severity interact to predict patients' outcomes. *Addiction* 102(3), 432-440. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01717.x>
- Tiffany, S.T., Friedman, L., Greenfield, S.F., Hasin, D.S., and Jackson, R. (2012). Beyond drug use: a systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction* 107(4), 709-718. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03581.x>.
- Tiffany, S.T., Warthen, M.W., and Goedeker, K.C. (2009). "The functional significance of craving in nicotine dependence," in *The motivational impact of nicotine and its role in tobacco use*. (New York, NY, US: Springer Science + Business Media), 171-197.
- Tiffany, S.T., and Wray, J.M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci* 1248(1), 1-17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>
- Tomei, A., Besson, J., and Grivel, J. (2017). Linking empathy to visuospatial perspective-taking in gambling addiction. *Psychiatry Research* 250, 177-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.061>.
- Turkkan, J.S., McCaul, M.E., and Stitzer, M.L. (1989). Psychophysiological Effects of Alcohol-related Stimuli: II. Enhancement with Alcohol Availability. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 13(3), 392-398. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1989.tb00341.x>.

- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., et al. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Collection neuropsychologie.
- Vandaele, Y., and Ahmed, S.H. (2021). Choosing between cocaine and sucrose under the influence: testing the effect of cocaine tolerance. *Psychopharmacology*. doi: 10.1007/s00213-021-05987-5.
- Vandaele, Y., Cantin, L., Serre, F., Vouillac-Mendoza, C., and Ahmed, S.H. (2016). Choosing Under the Influence: A Drug-Specific Mechanism by Which the Setting Controls Drug Choices in Rats. *Neuropsychopharmacology* 41(2), 646-657. doi: 10.1038/npp.2015.195.
- Varga, M., Babovic, A., Flekkoy, K., Ronneberg, U., Landro, N.I., David, A.S., et al. (2009). Reduced insight in bipolar I disorder: Neurofunctional and neurostructural correlates: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 116(1), 56-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.005>.
- Verdejo-Garcia, A., Clark, L., and Dunn, B.D. (2012). The role of interoception in addiction: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(8), 1857-1869. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.007>.
- Verdejo-García, A., and Pérez-García, M. (2008). Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. *Psychiatry Research* 158(2), 172-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.001>
- Vigne, P., de Menezes, G.B., Harrison, B.J., and Fontenelle, L.F. (2014). A study of poor insight in social anxiety disorder. *Psychiatry Res* 219(3), 556-561. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.033>.
- Vohs, J.L., George, S., Leonhardt, B.L., and Lysaker, P.H. (2016). An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Rev Neurother* 16(10), 1193-1204. doi: 10.1080/14737175.2016.1199275.
- Volkow, N.D., Koob, G.F., and McLellan, A.T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine* 374(4), 363-371. doi: 10.1056/NEJMra1511480.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Tomasi, D., Telang, F., and Baler, R. (2010). Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays* 32(9), 748-755. doi: <https://doi.org/10.1002/bies.201000042>.
- Walker, S., Mackay, E., Barnett, P., Sheridan Rains, L., Leverton, M., Dalton-Locke, C., et al. (2019). Clinical and social factors associated with increased risk for involuntary psychiatric hospitalisation: a systematic review, meta-analysis, and narrative synthesis. *The Lancet Psychiatry* 6(12), 1039-1053. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30406-7.
- Wang, L., Shen, H., Lei, Y., Zeng, L.-L., Cao, F., Su, L., et al. (2017). Altered default mode, fronto-parietal and salience networks in adolescents with Internet addiction. *Addictive Behaviors* 70, 1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.021>.
- Waters, A.J., and Li, Y. (2008). Evaluating the utility of administering a reaction time task in an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology* 197(1), 25-35. doi: 10.1007/s00213-007-1006-6.
- Waters, A.J., Szeto, E.H., Wetter, D.W., Cinciripini, P.M., Robinson, J.D., and Li, Y. (2014). Cognition and Craving During Smoking Cessation: An Ecological Momentary Assessment Study. *Nicotine & Tobacco Research* 16(Suppl\_2), S111-S118. doi: 10.1093/ntr/ntt108.

- Weinstein, A., Feldtkeller, B., Malizia, A., Wilson, S., Bailey, J., and Nutt, D.J. (1998). Integrating the cognitive and physiological aspects of craving. *Journal of Psychopharmacology* 12(1), 31-38. doi: <https://doi.org/10.1177/026988119801200105>.
- Weinstock, J., Alessi, S.M., and Petry, N.M. (2007). Regardless of psychiatric severity the addition of contingency management to standard treatment improves retention and drug use outcomes. *Drug and Alcohol Dependence* 87(2), 288-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.08.027>.
- Weschler, D. (2011). *WAIS-IV Echelle d'intelligence de Weschler pour adultes: manuel d'administration et de cotation*. Pearson.
- Wiers, R.W., and Stacy, A.W. (2006). Implicit Cognition and Addiction. *Current Directions in Psychological Science* 15(6), 292-296. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00455.x>.
- Willems, P.J., Letemendia, F.J., and Arroyave, F. (1973a). A categorization for the assessment of prognosis and outcome in the treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 122(571), 649-654. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.649>
- Willems, P.J., Letemendia, J.J., and Arroyave, F. (1973b). A two-year follow-up study comparing short with long stay in-patient treatment of alcoholics. *Br J Psychiatry* 122(571), 637-648. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.122.6.637>
- Wilson, S.J., and Sayette, M.A. (2015). Neuroimaging craving: urge intensity matters. *Addiction* 110(2), 195-203. doi: <https://doi.org/10.1111/add.12676>.
- Wise, R.A., Wang, B., and You, Z.-B. (2008). Cocaine Serves as a Peripheral Interoceptive Conditioned Stimulus for Central Glutamate and Dopamine Release. *PLOS ONE* 3(8), e2846. doi: 10.1371/journal.pone.0002846.
- Witkiewitz, K., and Marlatt, G.A. (2007). Modeling the complexity of post-treatment drinking: it's a rocky road to relapse. *Clin Psychol Rev* 27(6), 724-738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.01.002>
- Witkiewitz, K.A.-O., Kranzler, H.R., Hallgren, K.A., Hasin, D.S., Aldridge, A.P., Zarkin, G.A., et al. (2021). Stability of Drinking Reductions and Long-term Functioning Among Patients with Alcohol Use Disorder. *J GEN INTERN MED* 36, 404-412. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06331-x>.
- Witteman, J., Post, H., Tarvainen, M., de Bruijn, A., Perna, E.D.S.F., Ramaekers, J.G., et al. (2015). Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: a combined laboratory and field study. *Psychopharmacology* 232(20), 3685-3696. doi: 10.1007/s00213-015-4027-6.
- World Health Organization (2009). "Global risks : Mortality and burden of disease attributable to selected major risks", (ed.) W.H. Organization. World Health Organization).
- World Health Organization (WHO) (2000). "International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm.". Geneva: World Health Organization).
- Yen, C.F., Chen, C.S., Yen, J.-Y., and Ko, C.-H. (2008a). The predictive effect of insight on adverse clinical outcomes in bipolar I disorder: A two-year prospective study. *Journal of Affective Disorders* 108(1), 121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.004>.
- Yen, C.F., Hsiao, R.C., Ries, R., Liu, S.C., Huang, C.F., Chang, Y.P., et al. (2008b). Insight into alcohol-related problems and its associations with severity of alcohol consumption, mental health status, race, and level of acculturation in southern Taiwanese indigenous people with alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34(5), 553-561. doi: <https://doi.org/10.1080/00952990802295220>
- Zahr, N.M., Pfefferbaum, A., and Sullivan, E.V. (2017). Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 122, 189-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.018>.

- Zhang, R., and Volkow, N.D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *NeuroImage* 200, 313-331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>.
- Zilberman, M.L., Tavares, H., Hodgins, D.C., and El-Guebaly, N. (2007). The Impact of Gender, Depression, and Personality on Cravings. *Journal of Addictive Diseases* 26(1), 79-84. doi: 10.1300/J069v26n01\_10.
- Zilverstand, A., Huang, A.S., Alia-Klein, N., and Goldstein, R.Z. (2018). Neuroimaging Impaired Response Inhibition and Salience Attribution in Human Drug Addiction: A Systematic Review. *Neuron* 98(5), 886-903. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.048.
- Zwaan, R.A., Stanfield, R.A., and Madden, C.J. (2000). How persistent is the effect of smoking urges on cognitive performance? *Exp Clin Psychopharmacol* 8(4), 518-523. doi: <https://doi.org/10.1037/1064-1297.8.4.518>.