

Université de Montréal

**L'impulsivité en toxicomanie : un regard sur les
mécanismes neuronaux de la rechute à la nicotine**

par

Josiane Bourque

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences Biomédicales
option Sciences psychiatriques

Août 2013

© Josiane Bourque, 2013

Résumé

Contexte : Jusqu'à 90 % des fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer vont rechuter dans l'année suivant la date d'arrêt. L'impulsivité, au même titre que le « craving », a démontré être un bon facteur de prédiction de la rechute tabagique. Ainsi, la présente étude visait à évaluer, à l'aide de la neuroimagerie fonctionnelle, l'influence de l'impulsivité sur les mécanismes neuronaux du « craving » de la cigarette. Parmi les régions cérébrales impliquées dans le « craving » de la nicotine, les cortex préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal et cingulaire sont d'importantes structures dans les processus de contrôle de soi. **Méthodes :** 31 fumeurs chroniques ont passé une session de neuroimagerie durant laquelle ils devaient regarder des images appétitives de cigarettes et des images neutres. Ils ont ensuite dû inscrire le « craving » ressenti à la vue des images et répondre à un questionnaire portant sur les traits de personnalité de l'impulsivité (BIS-11). **Résultats :** Tel qu'attendu, le score d'impulsivité était positivement corrélé au « craving » rapporté par les participants à la vue d'images de cigarettes. Au niveau cérébral, plus les fumeurs présentaient de forts traits d'impulsivité, moins grande était l'activité du cortex cingulaire postérieur (CCP) durant le « craving ». Enfin, l'activité du CCP présentait une connectivité fonctionnelle négative avec l'insula, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur. **Conclusions :** Comme le CCP est le siège des processus de mentalisation et de référence à soi, nous suggérons que plus les fumeurs étaient impulsifs, moins ils prenaient conscience de leur état et moins ils en exerçaient un contrôle, donc plus ils ressentaient de forts « cravings ». En poussant plus loin, nos résultats mettent l'accent sur l'aspect identitaire (le soi, les mémoires autobiographiques) et l'aspect d'introspection en toxicomanie : deux avenues à explorer.

Mots-clés : cortex cingulaire postérieur, « craving », impulsivité, cigarette, corrélats
neuronaux

Abstract

Background: 90% of cigarette smokers attempting to quit smoking relapse by one-year following their quit date. Impulsivity, as well as cue-induced cravings, have been shown to be good predictors of relapse for tobacco smoking; however, no study to date has examined their interaction and its neural substrates. The goal of this study was to determine the neural influence of trait impulsivity during functional imaging of cue-induced cigarette cravings. Among the brain regions involved in nicotine craving, the dorsolateral prefrontal cortex, the orbitofrontal as well as the cingulate cortex all play a significant role in self-control processes.

Methods: Thirty-one chronic smokers passively viewed appetitive smoking-related and neutral images while being scanned. Participants also reported their level of craving and completed the BIS-11, a measure of trait impulsivity. **Results:** As hypothesized, we observed a significant positive relationship between impulsivity scores and reported craving. Impulsivity scores were negatively correlated with activity in the posterior cingulate cortex (PCC). The insula, dorsal anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex presented a negative connectivity with the PCC. **Conclusions:** Given that the PCC is involved in mentalization and self-relevant processing, it is possible that greater trait impulsivity in smokers is associated to a lower tendency to understand and use one's mental and physical state to guide behavior. This may weaken their capacity for self-control and consequently, promotes more automatic and stronger cue-elicited smoking urges. Furthermore, our results highlight the important but undervalued role of identity (the self and autobiographic memories) and mindfulness in addiction.

Keywords : posterior cingulate cortex, craving, impulsivity, cigarette smoking, neural correlates

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
Remerciements	x
1. Introduction	1
1.1 Consommation de cigarettes : un contexte sociétal	1
1.2 Neurobiologie du tabagisme	9
1.3 Le « craving » de la cigarette	11
1.4 Impulsivité	24
1.5 Hypothèses et objectifs	31
2. Article	33
3. Conclusion	68
3.1 Principaux résultats	68
3.2 Limites	78
3.3 Forces, retombées et recherches futures	82
3.4 En conclusion	87
Bibliographie	89

Liste des tableaux

Tableau I (section 1.3.2): Résumé des études de neuroimagerie sur le «craving» de la cigarette

Table I (section 2): Données sociodémographiques

Table II (section 2): Les activations dans les régions d'intérêt lorsque les participants regardent des images appétitives de cigarette et des images neutres

Liste des figures

Figure 1: Les activations dans les régions d'intérêt lorsque les participants regardent des images appétitives de cigarette (comparativement à des images neutres)

Figure 2: Une corrélation significative entre les scores d'impulsivité et l'activité du cortex cingulaire postérieur

Figure 3: Les régions d'intérêt qui ont montré une connectivité significative négative avec le cortex cingulaire postérieur

Liste des abréviations

Section 1 et 3 (français):

ATV : Aire tegmentale ventrale

BIS-11 : «Barratt Impulsiveness Scale», Échelle d'impulsivité de Barratt

c.-à-d. : C'est-à-dire

CCP : Cortex cingulaire postérieur

CCAd : Cortex cingulaire antérieur dorsal

CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

nAchRs : récepteurs nicotiques de l'acétylcholine

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

p. ex. : Par exemple

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec impulsivité

TEP : Tomographie à émission de positron

TSPS : Trouble de stress post-traumatique

Section 2 (anglais):

BA: Broadmann area

BDI: Beck depression inventory

dACC: Dorsal anterior cingulate cortex

DLPFC: Dorsolateral prefrontal cortex

fMRI : Functional magnetic resonance imaging

FTND: Fagerström test for nicotine dependence

FTCQ-12: French tobacco craving questionnaire

FWHM: Full width half maximum

IAPS: International affective picture system

ISIS: International smoking image series

OFC: Orbitofrontal cortex

PCC: Posterior cingulate cortex

PPI: Psycho-physiological interaction

ROI: Region of interest

SPM5: Statistical parametric mapping software

SPSS: Statistical package for the social sciences

STAI: State-trait anxiety inventory

Remerciements

Je voudrais tout spécialement remercier Dr Stéphane Potvin de m'avoir enseigné à faire la science avec fort enthousiasme, folie, humour, rigueur et ingéniosité. Je le remercie de son soutien constant, autant amical que professionnel, de sa confiance et de sa passion pour la recherche.

Au même titre, je voudrais chaleureusement remercier Dre Adrianna Mendrek tout d'abord pour son optimisme légendaire, sa liberté de pensée, son aura de bienveillance mais aussi pour sa compréhension, ses encouragements, son soutien et sa grande foi en mes capacités.

Enfin, un merci tout particulier à l'équipe d'étudiants du laboratoire qui a ponctué mes années de maîtrise à coups de rire, d'énergie, d'amitié, de soutien et de solidarité: Nadia Lakis, Julie Champagne, Simon Fortin-Fournier et Laurence Dinh-Williams.

1. Introduction

1.1 Consommation de cigarettes : un contexte sociétal

1.1.1 Prévalence chez différentes populations : d'hier à aujourd'hui

Cela fait un peu plus de cent ans que l'ère de la production de masse de la cigarette s'est entamée. Et, depuis ce début, en Amérique du Nord, la consommation des produits du tabac n'a cessé d'augmenter continuellement pour atteindre son pic durant la décennie 1960-70, avec la sortie du rapport « Surgeon General's » de 1964 faisant état pour la première fois des graves conséquences du tabagisme sur la santé (Burns et al., 1998). Durant les années et décennies qui ont suivi, avec la parution d'un nombre croissant de rapports, de recherches et de campagnes montrant la toxicité de la cigarette, on a pu noter, en occident, une baisse appréciable et graduelle de la consommation et du nombre de consommateurs. Ce bref historique se traduit en chiffres par une extraordinaire augmentation du nombre de fumeurs atteignant 42,6 % en 1965-66, suivie d'une chute progressive – à raison d'environ 6 points par décennie – jusqu'à 24,7 % aux États-Unis et 28,0 % au Canada en 1995 (Aubin & Caouette 1998; Shields 2005). Or, depuis 1995, nous voyons un ralentissement dans la diminution de la prévalence et depuis 2005, cette prévalence semble stagner à environ 20 % au Canada et aux États-Unis (19,5 % en 2010) (Janz 2011; King, Dube & Tynan 2012).

Du côté de l'Europe occidentale, le pourcentage de fumeurs est généralement plus élevé (de 25 à 30 %), excepté pour certains pays dont la situation s'apparente à l'Amérique du Nord, notamment l'Italie et le Royaume-Uni qui avaient une prévalence de 22 % en 2010 (Bogdanovica, Godfrey, McNeill & Britton 2011; Fidler et al., 2011; Gallus et al., 2011).

L'écart est encore plus prononcé dans plusieurs pays à faibles et moyens revenus de l'Europe de l'Est et de l'Asie (notamment la Pologne, la Turquie, l'Ukraine, la Chine), où l'on a pu observer les plus hauts taux de prévalence de consommateurs de la cigarette — dans les 30 %, et jusqu'à 39 % en Russie en 2010 (Jha et al., 2006; Giovino et al., 2012).

1.1.2 Coûts imputés à la société

Ainsi, d'un point de vue mondial, parmi ces fumeurs, c'est approximativement 6 millions qui, annuellement, vont décéder de maladies reliées au tabagisme (WHO 2013). Sur le plan national, au Canada et même chose au Royaume-Uni, on considère que tout près d'un cinquième des décès recensés annuellement sont attribuables aux produits du tabac, dont la cigarette majoritairement (Baliunas et al., 2007; Allender, Balakrishnan, Scarborough, Webster & Rayner 2009). Entre 2002 et 2005, une étude canadienne ainsi que deux rapports européens ont évalué qu'il en coûte annuellement entre 4,1 et 4,5 milliards CAN\$ par tranche de 30 millions d'habitants en terme de frais associés aux soins de santé (hospitalisations, chirurgies, médicaments prescrits, visites chez le médecin, etc.) pour la consommation de cigarette (Neubauer et al., 2006; Rehm et al., 2007; Allender et al., 2009). Sans oublier que cela génère aussi des coûts exorbitants associés à la perte de productivité (invalidité et décès prématurés) estimés à 12,5 milliards CAN\$ par année (Rehm et al., 2007).

1.1.3 Mais qui sont ces fumeurs?

De façon intéressante, les fumeurs sont avant tout caractérisés par une volonté de diminuer ou d'arrêter complètement leur consommation de cigarettes. Effectivement, entre 50 et 65 % affirment avoir la ferme intention de réduire leur habitude de consommation (Lindstrom 2001; Opaleye et al., 2012). En terme de données sociodémographiques, les hommes,

comparativement aux femmes, et les caucasiens, comparativement aux afro-américains, sont plus susceptibles d'être des fumeurs (Shuaib et al., 2011). De la même façon, les individus sans emploi en comparaison aux travailleurs, ceux ayant complété moins de 10 ans de scolarité comparativement à ceux ayant terminé plus de 14 années, ainsi que ceux appartenant à un groupe socio-économique inférieur en comparaison à ceux provenant de la classe moyenne, ont tous de plus grandes chances de consommer la cigarette (van Loon, Tijhuis, Surtees & Ormel 2005; Helasoja et al., 2006; Shuaib et al., 2011; Opaleye et al., 2012). Au niveau de la qualité de vie, les fumeurs, par rapport aux individus n'ayant jamais consommé de cigarettes, présentent une prévalence plus élevée de symptômes dépressifs et considèrent leur vie beaucoup plus stressante (van Loon et al., 2005). De façon plus préoccupante, la présence de troubles psychiatriques est associée à la condition de fumeur : 30 % de la population des États-Unis rapportent avoir un diagnostic psychiatrique, et ceux-ci consomment approximativement 44 % de la production de cigarette au pays (Lasser et al., 2000). En effet, bien que le tabagisme dans la population générale ait décliné depuis les dernières décennies, cette même consommation des produits du tabac reste remarquablement élevée chez les individus atteints de schizophrénie, du trouble bipolaire, de dépression majeure et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), avec des prévalences respectives de 60-74 %, 68 %, 57 % et 40-42 % (Pomerleau, Downey, Stelson & Pomerleau 1995; Lambert & Hartsough 1998; Lasser et al., 2000; de Leon & Diaz 2005; Chapman, Ragg & McGeechan 2009; Diaz et al., 2009). Spécifiquement, une récente étude épidémiologique a montré que les jeunes adultes rapportant des symptômes du TDAH (c.-à-d. l'impulsivité, l'inattention et l'hyperactivité) avaient significativement plus de chance d'être ou d'avoir été un fumeur régulier (Kollins, McClernon & Fuemmeler 2005). De façon similaire, la présence

d'une autre toxicomanie est beaucoup plus commune chez les fumeurs (Opaleye et al., 2012). Effectivement, plus d'un tiers des personnes aux prises avec un trouble d'abus/dépendance à l'alcool ainsi que plus de la moitié de celles avec diagnostic d'abus/dépendance aux drogues illicites ont aussi une dépendance à la nicotine (Grant, Hasin, Chou, Stinson & Dawson 2004).

1.1.4 Effets de la cigarette

1.1.4.1 Effets aigus

Tout d'abord, c'est la nicotine, principal alcaloïde retrouvé dans les feuilles de tabac, qui est responsable de l'effet addictif de la cigarette, mais aussi de ses principaux effets aigus : plaisir, stimulation, vigilance. En effet, l'administration de nicotine fait augmenter la fréquence cardiaque ainsi que la tension artérielle durant les 5 à 10 premières minutes, puis les valeurs retournent à un niveau basal environ 90 minutes après la consommation (Adan & Sanchez-Turet 1995). Elle est également responsable de promouvoir l'état de vigilance/éveil tout en inhibant le sommeil (Underner, Paquereau & Meurice 2006). Similairement, la cigarette est reconnue pour réduire l'appétit, ce qui à long terme peut mener à une perte de poids (Jorenby et al., 1996; Miyata, Meguid, Fetissof, Torelli & Kim 1999). De façon importante, la nicotine va engendrer un état de plaisir et de récompense, dont les mécanismes seront discutés dans la section 1.2. Enfin, un autre aspect de la pharmacologie de la nicotine, mais celui-ci est moins tranché, est son action analgésique. Effectivement, certains auteurs ont démontré une analgésie induite par la nicotine (Hong, Conell-Price, Cheng & Flood 2008; Vibe Nielsen, Petersen & Pachai 2012), alors que d'autres n'ont pu noter aucun effet significatif (Olson, Hong, Conell-Price, Cheng & Flood 2009; Fukada, Iwakiri & Ozaki 2011).

Dans un autre ordre d'idées, une des raisons pour lesquelles les fumeurs rapportent continuer de fumer est l'effet positif perçu de la consommation de cigarette sur la cognition à court terme (West 1993). Effectivement, une récente méta-analyse (41 études de 1994 à 2008) a investigué l'effet aigu de l'administration de nicotine comparativement à un placebo sur différents domaines de cognition (mémoire de travail, mémoire épisodique), d'attention et de motricité telle que les habiletés motrices fines. Heishman et ses collègues (2010) ont souligné que la nicotine avait des effets favorables sur la performance spécifiquement au niveau de la mémoire épisodique à court terme ainsi qu'au niveau de l'attention/vigilance chez des fumeurs chroniques qui n'étaient pas en sevrage ou minimalement en sevrage (moins de 2 heures). D'un autre côté, l'administration de nicotine à des non-fumeurs a significativement augmenté leur vitesse motrice et diminué leur temps de réaction lors de tâches d'attention/vigilance, attention dirigée et mémoire de travail, par rapport au placebo (Heishman et al., 2010). Fait intéressant, l'administration de nicotine semble nettement améliorer la performance des fumeurs, c'est-à-dire qu'ils ont mieux réussi à une tâche de mémoire et une d'attention, alors que chez les non-fumeurs, l'effet bénéfique semble réduit; c'est-à-dire que la consommation de nicotine n'améliore pas leurs performances, mais augmente plutôt leur rapidité à répondre. De surcroît, on observe que la nicotine aurait des effets bénéfiques plus marqués sur la cognition de diverses populations psychiatriques (Newhouse, Potter & Singh 2004). Notamment, en schizophrénie, la nicotine a significativement amélioré la performance de patients non-fumeurs au niveau de l'attention soutenue, du contrôle de l'inhibition et de la mémoire épisodique. Par contre, chez les individus sains non-fumeurs, cette amélioration par la nicotine était beaucoup moins prononcée (Barr et al., 2008; Jubelt et al., 2008). Elle peut également améliorer les processus pré-attentionnels de filtrage de l'information auditive qui

sont déficitaires en schizophrénie (Potter, Summerfelt, Gold & Buchanan 2006). Chez les individus aux prises avec un TDAH, la nicotine administrée de façon transdermique a eu un impact positif au niveau de l'attention soutenue et du contrôle de l'inhibition (Conners et al., 1996; Levin et al., 1996; Potter & Newhouse 2008).

1.1.4.2 La dépendance

Selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)-IV (APA 1994), la dépendance à la nicotine est définie par une consommation tabagique chronique et répétitive depuis les 12 derniers mois et se manifeste par au moins trois des critères suivants. On doit retrouver (a) une tolérance qui est caractérisée par un besoin d'augmenter la quantité de la substance afin d'obtenir les effets désirés ou par un effet diminué de l'intoxication avec la même quantité de la substance. On peut également noter la présence (b) de symptômes de sevrage lorsque l'individu ne consomme pas, ou bien cet individu fait usage de la substance afin de soulager ou éviter ces symptômes. Spécifiquement pour la cigarette, le sevrage apparaît dans les heures qui suivent la dernière consommation. L'anxiété, la dysphorie, l'irritation, la difficulté de concentration, le gain de poids ainsi que les problèmes de sommeil sont tous associés au sevrage tabagique à court et long terme (APA 1994). Ensuite, (c) la consommation de cigarette est souvent plus importante et se fait sur une plus longue période que ce qui avait été prévu initialement. Le consommateur montre (d) une volonté persistante ou fait des efforts infructueux à essayer de diminuer ou de contrôler son usage de la substance. Une partie importante des activités quotidiennes sont (e) directement associées à se procurer la cigarette et à la consommer; et par le fait même (f), les activités occupationnelles, sociales et récréatives sont réduites à cause de la consommation. Enfin, cette consommation (g) continue malgré la présence d'un problème physique ou psychologique chronique causé ou précipité

par la substance. Dans le DSM, la dépendance à la nicotine est particulière en ce sens qu'elle diffère de la dépendance aux autres substances. De façon spécifique, il n'existe pas de critères d'abus pour la consommation de cigarette. Car, contrairement à l'alcool, au cannabis, à la cocaïne, aux opiacés et autres, le fait de consommer abusivement et d'être intoxiqué par la cigarette nuit moins aux obligations de travail, d'école; a peu de chance d'entraîner des démêlés avec la justice; et s'avère minimalement dangereux dans les activités quotidiennes (p. ex. conduire son automobile, vaquer à ses occupations, etc.). Avec la toute récente publication du DSM-5 (APA 2013), la dépendance à la nicotine, nouvellement appelée le trouble de consommation de nicotine comprend désormais un autre critère diagnostique, à savoir la présence d'un « craving », c'est-à-dire une forte envie, un désir insatiable de consommer. Bien que la dépendance à la cigarette ne soit pas aussi débilatante que d'autres dépendances, il est important de noter que c'est la nicotine qui offre le plus grand potentiel dépendogène. En effet, 67,5 % des consommateurs chroniques de nicotine vont être dépendants à un certain moment de leur vie, comparativement à 20,9 % et 8,9 % des utilisateurs chroniques de cocaïne et de cannabis respectivement (Lopez-Quintero et al., 2011).

1.1.4.3 Effets indésirables à long terme

À long terme, la consommation chronique de cigarettes cause une augmentation du risque de (1) maladies cardiovasculaires notamment les maladies coronariennes (p. ex. infarctus du myocarde) et les maladies cérébrovasculaires (p. ex. accident vasculaire cérébral), (2) de cancers (p. ex. des poumons, du larynx, du pharynx, de l'œsophage, de la vessie, et autres), et (3) de maladies pulmonaires obstructives chroniques (c.-à-d. emphysème) (General 2010). Également, la consommation chronique de cigarettes chez une cohorte de 65 ans et plus a été associée à un déclin neurocognitif plus marqué comparativement à celui des non-fumeurs et

ex-fumeurs (Ott et al., 2004). De surcroît, une vaste étude épidémiologique suédoise a montré que chez les quadragénaires et quinquagénaires, la consommation excessive de cigarette augmente le risque de 2 à 3 fois de développer une démence et la maladie d'Alzheimer quelque vingt ans plus tard (Launer et al., 1999; Merchant et al., 1999; Rusanen, Kivipelto, Quesenberry, Zhou & Whitmer 2011). Ajoutée à cela, la cigarette comporte certains risques psychiatriques. En effet, fumer la cigarette tous les jours augmente le risque de souffrir de dépression, mais augmente aussi le risque de faire des épisodes de dépression répétés (Colman et al., 2011). Enfin, la consommation d'antidépresseurs et d'anxiolytiques est systématiquement plus élevée chez les fumeurs chroniques comparativement aux ex-fumeurs et non-fumeurs (Cheron-Launay, Le Faou, Sevilla-Dedieu, Gilbert & Kovess-Masfety 2011).

1.1.5 Traitements du tabagisme

Plusieurs traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, tels les services d'aide téléphonique et les psychothérapies individuelles ou en groupe (p. ex. la thérapie cognitivo-comportementale), sont couramment utilisés pour aider la cessation tabagique. Parmi les traitements pharmacologiques de première ligne, on retrouve (a) les thérapies de remplacement de la nicotine : le timbre transdermique, la gomme, le comprimé oral, le vaporisateur nasal et l'inhalateur; (b) la varéniciline, un agoniste partiel des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAchRs); ainsi que (c) le bupropion SR, un antagoniste des nAchRs (Clinical Practice Guideline Treating Tobacco, Dependence Update Panel & Staff 2008). Une méta-analyse sur l'efficacité de ces thérapies pharmacologiques a souligné l'efficacité supérieure de la varéniciline (1,6 fois) et de la combinaison timbre et gomme ou timbre et vaporisateur (1,9 fois), comparativement à la seule utilisation du timbre (Clinical Practice Guideline Treating Tobacco et al., 2008). Ces deux traitements offrent un taux

d'abstinence à six mois d'environ 33 à 36 %, comparativement à un placebo dont le taux d'abstinence est de 14 %. En regardant les taux d'abstinence à un an, les données sont encore moins favorables, car de récentes études montrent que ces taux varient entre 10 et 28 % avec ou sans traitement (Norregaard, Tonnesen, Simonsen, Petersen & Sawe 1992; Ferguson, Bauld, Chesterman & Judge 2005; Cosci et al., 2009).

1.2 Neurobiologie du tabagisme

Après une inhalation de fumée de cigarette, la nicotine atteint la circulation sanguine pulmonaire et le cerveau en 10 à 20 secondes, évitant ainsi le premier passage hépatique (Le Houezec 2003). Et c'est cette rapidité d'absorption en plus de sa forte concentration atteinte au cerveau qui, entre autres, lui confèrent son grand potentiel de dépendance. Une fois au cerveau, la nicotine se lie aux nAChRs. Ces récepteurs neuronaux ionotropiques sont tous composés de cinq sous-unités alpha et/ou bêta ($\alpha 2$ - $\alpha 10$ et $\beta 2$ - $\beta 4$), formant ainsi la membrane autour du canal ionique. Les deux types de récepteurs les plus exprimés dans l'ensemble du cerveau sont le récepteur hétéromérique (c.-à-d. différentes sous-unités) $\alpha 4\beta 2$ et le récepteur homomérique (c.-à-d. un seul type de sous-unité) $\alpha 7$ (Graef, Schonknecht, Sabri & Hegerl 2011). La famille des récepteurs $\beta 2$ possède une forte affinité pour la nicotine alors que la famille des $\alpha 7$ n'a qu'une faible affinité. La fonction première de ces récepteurs est de moduler la libération de neurotransmetteurs tels la dopamine, la sérotonine, le glutamate, et le GABA. Les plus fortes densités des récepteurs $\alpha 7$ se trouvent au niveau du cortex préfrontal et moteur, du thalamus, de l'hippocampe et du putamen. Les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ sont, eux, distribués plus également dans le cerveau. On les retrouve dans les cortex préfrontal,

cingulaire et temporal, au niveau de l'hippocampe, du cervelet et du thalamus (Paterson & Nordberg 2000).

1.2.1 L'effet de récompense

D'un côté, l'effet renforçant de la nicotine sur les comportements est obtenu par la stimulation des projections dopaminergiques originaires de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le striatum ventral (c.-à-d. le noyau accumbens), libérant ainsi quantité de dopamine dans le noyau (Clarke 1990; Corrigall, Franklin, Coen & Clarke 1992). Plus spécifiquement, cette stimulation peut être directe et rapide via les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ situés sur le corps cellulaire et sur les terminaisons axonales des neurones dopaminergiques de l'ATV. Également, de façon indirecte, les récepteurs $\alpha 7$ des neurones excitateurs glutamatergiques et les $\alpha 4\beta 2$ des neurones inhibiteurs GABAergiques vont moduler l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV (Mansvelder & McGehee 2000). Il s'avère important de mentionner que l'augmentation de la relâche de dopamine dans le noyau accumbens via l'activité de la nicotine se produit malgré la rapide désensibilisation (de secondes à minutes après l'administration de nicotine) des nAChRs (Mansvelder, Keath & McGehee 2002). Effectivement, les récepteurs de haute affinité $\alpha 4\beta 2$ situés à la fois sur les neurones dopaminergiques et GABAergiques sont rapidement stimulés par la nicotine, mais se désensibilisent aussi rapidement. Or, comme les récepteurs de faible affinité $\alpha 7$ se désensibilisent beaucoup plus lentement, cela a un net effet positif sur l'activité des neurones glutamatergiques qui eux, vont continuer à stimuler les neurones dopaminergiques de l'ATV (Mansvelder & McGehee 2000; Mansvelder et al., 2002). L'effet renforçant de la nicotine, conditionné ou non, semble être causé à la fois par la stimulation et la désensibilisation des nAChRs (Picciotto, Addy, Mineur & Brunzell 2008).

1.2.2 L'effet sur la cognition

D'un autre côté, la stimulation des projections dopaminergiques du cortex préfrontal en provenance de l'ATV est responsable de l'effet pro-cognitif de la nicotine. Cet effet pro-cognitif découle en partie des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ au corps cellulaire des neurones dopaminergiques de l'ATV et des récepteurs présynaptiques $\alpha 7$ des neurones glutamatergiques qui activent directement ces neurones dopaminergiques (Marshall, Redfern & Wonnacott 1997; Wing, Wass, Soh & George 2012). Bref, il a été suggéré que l'augmentation de la relâche de dopamine dans le cortex préfrontal, via les neurones dopaminergiques, améliore la cognition par la liaison de la dopamine aux récepteurs D1. Une autre région importante est l'hippocampe qui, via la transmission de ses neurones pyramidaux glutamatergiques et GABAergiques, a pour rôle de filtrer et d'intégrer l'information en provenance de régions sensorielles et associatives et de former différents types de mémoire. Des récepteurs $\alpha 7$ sont situés au niveau du corps cellulaire des neurones pyramidaux glutamatergiques et GABAergiques, alors que les $\alpha 4\beta 2$ sont localisés au niveau de la dendrite (neurones GABA) ou au niveau axonal (neurones glutamatergiques) (Alkondon & Albuquerque 2001). Ainsi, la nicotine, via l'activation des nAChRs, vient augmenter la transmission des neurones pyramidaux de l'hippocampe.

1.3 Le « craving » de la cigarette

La récompense aux drogues est constituée de deux principales composantes : l'expérience du plaisir, l'euphorie (« drug liking ») ainsi que le désir, la motivation d'aller chercher cette

récompense qui est désirable et attirante (« drug wanting » ou « craving ») (Berridge, Robinson & Aldridge 2009). Comme ces composantes possèdent des bases psychologiques et neurobiologiques bien distinctes, elles se manifestent à différents moments et peuvent évoluer indépendamment l'une de l'autre lors de la transition entre la consommation initiale, volontaire et la compulsion de consommer qui caractérise la dépendance. Effectivement, alors qu'un individu commence à faire usage d'une substance, seul l'effet hédonique de la consommation, qui a son origine dans le striatum ventral, pousse l'individu à commencer. Au contraire, c'est durant la transition vers la dépendance, que le « craving » et les comportements de recherche de la substance apparaissent et augmentent, alors que le plaisir pur ressenti durant la consommation n'est plus aussi significatif. Selon Everitt et Robbins (2005; 2013), ce phénomène de développement d'une compulsion s'explique par l'action du striatum dorsal, siège de l'automatisme de comportements, qui, de plus en plus, prévaut sur celle du striatum ventral et de son effet hédonique.

Au niveau de la récompense, les modèles animaux ont pu faire ressortir plusieurs évidences qui sont maintenant à la base de notre compréhension du caractère chronique de la toxicomanie. Dans un premier temps, autant la récompense que la rechute peuvent être déclenchées par la substance elle-même, mais aussi par des stimuli (« cue ») associés à la substance et par le stress (de Wit & Stewart 1981). En effet, de légères décharges électriques administrées aux pattes de l'animal sont un puissant modèle de stress qui rétablit la motivation à consommer la substance après de longues périodes d'abstinence (Shaham, Erb & Stewart 2000). Également, la récompense, cette réponse conditionnée qui s'apprend, peut être provoquée par un certain contexte : un stimulus de l'environnement (p. ex. couleur de la cage, heure d'administration, etc.) qui a été associé à l'administration de la substance, et donc prédit

sa disponibilité (Robinson & Berridge 1993). Concrètement, nombre d'études précliniques ont montré qu'après avoir couplé de façon répétitive un certain environnement neutre (p. ex. cage rouge) à l'administration de nicotine (ou autre substance d'abus) et couplé un second environnement neutre (p. ex. cage jaune) à l'administration de saline, l'animal va présenter une préférence pour l'environnement conditionné, celui couplé avec la nicotine, même s'il ne reçoit pas, au préalable, de nicotine (Le Foll & Goldberg 2006). Et cette préférence, qui se traduit par une augmentation du temps passé dans l'environnement couplé à la nicotine, est considérée comme un bon indicateur des comportements de recherche de la substance chez l'animal. De façon intéressante, après extinction de la préférence pour l'environnement conditionné chez l'animal (p. ex. la cage rouge est maintenant couplée à l'injection de saline), l'administration d'une nouvelle dose de la substance va rétablir cette préférence; suggérant que le contexte autour de la récompense reste en mémoire malgré l'extinction du conditionnement (Mueller & Stewart 2000). Dans un deuxième temps, ce contexte de récompense joue un rôle primordial dans la vulnérabilité à la rechute. En effet, Robinson et Berridge (2001) postulent que les substances addictives ont le potentiel d'induire des changements permanents au niveau du cerveau. Ces modifications neuronales rendent le système de récompense hypersensible à la substance elle-même, au stress et aux stimuli de l'environnement qui ont été associés à cette substance. Par exemple, chez les rats qui ont été exposés à la drogue au préalable, la préférence pour l'environnement conditionné se développe beaucoup plus rapidement (Lett 1989; Shippenberg, Heidbreder & Lefevour 1996). Similairement, avec le temps, ces mêmes rats vont montrer une augmentation de la motivation à rechercher la substance (Mendrek, Blaha & Phillips 1998). Bref, nombreuses évidences ont souligné que cette hypersensibilité comportementale était corrélée à des changements dans le

circuit dopaminergique méso-limbique et méso-cortical qui sous-tendent la motivation à reproduire certains comportements (Robinson & Berridge 1993; Wolf 1998).

1.3.1 Études comportementales chez l'humain

Dans la même lignée que chez l'animal, nombre d'études expérimentales chez l'homme ont montré que les comportements de recherche de la substance, certaines réactions physiologiques, mais aussi le « craving », puissent être déclenchés par le stress et par des stimuli conditionnés. Concrètement, au niveau physiologique, le stress et ces stimuli vont engendrer une augmentation du rythme cardiaque et de l'activité de transpiration (Carter & Tiffany 1999). Par exemple, en ce qui a trait au tabagisme, ces stimuli conditionnés sont tous les contextes habituels de la consommation de cigarettes, la vue d'une personne qui fume, le fait de tenir une cigarette en main, etc. Ils peuvent prendre la forme d'images, de vidéos, de réalité virtuelle, de récits oraux racontant une histoire de consommation ou bien le contact direct avec une cigarette. De façon importante, plusieurs évidences expérimentales soulignent le lien direct entre un fort « craving » induit par des stimuli et une augmentation subséquente de la consommation de cigarettes (Payne, Schare, Levis & Colletti 1991). De surcroît, ce fort « craving » est associé à une augmentation du taux de rechute chez les fumeurs abstinents, mais aussi chez les consommateurs d'autres substances (Shiffman et al., 1997; Catley, O'Connell & Shiffman 2000; Rohsenow, Martin, Eaton & Monti 2007; Paliwal, Hyman & Sinha 2008); ce qui en fait un noyau dur de la toxicomanie ainsi qu'un des principaux facteurs de prédiction de la rechute. En effet, six mois après avoir arrêté de fumer, encore une personne sur huit rapporte ressentir de très forts désirs de consommer, et plus de la moitié de ces individus rapportent ressentir des « cravings » assez fréquemment (Ussher, Beard, Abikoye, Hajek & West 2013).

1.3.2 Études de neuroimagerie

Ainsi, depuis un peu plus d'une décennie, nombreux auteurs ont décidé de s'intéresser aux corrélats neuronaux du « craving » pour la nicotine. Pour ce faire, la majorité des études ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ainsi que la tomographie par émission de positron (TEP). Comme l'IRMf est moins invasive que la TEP, car elle ne requiert pas l'injection d'un traceur radioactif, mais seulement l'utilisation d'un champ magnétique, elle est davantage utilisée en recherche expérimentale. Grâce à des gradients de champ magnétique ajouté à un champ magnétique constant, l'IRMf peut mesurer les changements locaux dans l'activité hémodynamique cérébrale et ainsi déterminer quelles régions sont principalement actives lors d'une certaine tâche qu'effectue un participant. Contrairement à la TEP, l'IRMf offre une nette amélioration sur le plan de la résolution spatiale et temporelle en pouvant enregistrer des événements aussi courts qu'une seconde. Or, un désavantage de l'IRMf est que cette technique ne permet pas d'inférer quels neurotransmetteurs (p. ex. dopamine, sérotonine) sont directement impliqués lors d'une tâche spécifique, mais offre une vision plus macroscopique des différentes régions cérébrales recrutées pour cette tâche.

D'un point de vue méthodologique, ces études de neuroimagerie ont réussi à induire un état de « craving » chez leurs participants à l'aide de stimuli appétitifs conditionnés reliés à la cigarette tels des images, des vidéos (85 % des études), mais aussi à l'aide d'un contexte de réalité virtuelle (1 étude) ainsi que le fait de se voir tenir soi-même une cigarette (2 études). Une récente méta-analyse de 11 de ces études a pu montrer que les stimuli de cigarettes par rapport aux stimuli neutres vont induire une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions (classées par importance) du système visuel du cortex occipital, pariétal postérieur et

temporal inférieur; dans le cortex cingulaire; les gyrus temporal supérieur et médian; le cortex préfrontal médian et dorsolatéral; l'insula; le striatum dorsal et le gyrus parahippocampique (Engelmann et al., 2012). Enfin, de petites activations ont aussi pu être observées au niveau du cortex moteur et somatosensoriel. L'augmentation de l'activité hémodynamique dans le système visuel peut être interprétée comme quoi il y a eu une plus grande allocation des ressources attentionnelles pour le traitement de ces informations émotionnelles et motivationnelles (c.-à-d. les stimuli associés à la cigarette). Le cortex cingulaire est divisé en cortex cingulaire antérieur et postérieur, ce dernier étant impliqué dans les processus de mémoire autobiographique (notre histoire personnelle) et autres processus de référence à soi; alors que le cortex cingulaire antérieur est à la fois une région affective s'occupant de l'évaluation de l'importance de l'information motivationnelle et une région cognitive guidant la prise de décision (Botvinick 2007). Le cortex préfrontal, lui, est responsable de l'activité d'introspection et de référence autobiographique par rapport à un certain contexte (préfrontal médian) ainsi que de la coordination des ressources attentionnelles durant une tâche cognitive (préfrontal dorsolatéral) (Gusnard, Akbudak, Shulman & Raichle 2001; Arnsten & Rubia 2012). Pour ce qui est de l'insula et du striatum dorsal, leurs fonctions incluent la régulation de la réponse physiologique du corps à l'égard de stimuli (insula) et le contrôle de l'automatisme des comportements, tels les comportements de consommation (striatum dorsal) (Everitt et al., 2008). Le tableau I (p.16) ci-après rapporte les différentes caractéristiques de 18 études dont 11 sont celles comptabilisées par la méta-analyse d'Engelmann et al. (2012) (marquées d'un astérisque).

Tableau I : Résumé des études de neuroimagerie sur le « craving » de la cigarette

Auteurs	Fumeurs (N)	Non-fumeurs (N)	Hommes (N)	Cigarette/jour	Type d'analyse	Abstinence	Activations significatives pour la condition : stimuli de cigarette moins stimuli neutres
(Brody et al., 2007)*	42	0	30	23,3 (DS : 8,2)	Exploratoire	Ad libitum	Cuneus, gyrus lingual, gyrus occipital, gyrus supramarginal ainsi que le gyrus angulaire.
(David et al., 2007)*	8	0	0	17,9 (DS : 7,6)	Exploratoire	-Ad libitum -Abstinence depuis la nuit (12h)	-Gyrus fusiforme postérieur et gyrus temporal inférieur. -Gyrus fusiforme postérieur, gyrus temporal inférieur ainsi que le striatum ventral (région d'intérêt).
(David et al., 2005)*	9	11	8	18,3 (DS : 8,7)	Exploratoire	Abstinence depuis la nuit	Fumeurs : Cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, gyrus frontal supérieur, gyrus fusiforme et lingual ainsi que le striatum ventral (région d'intérêt). Fumeurs > non-fumeurs : Pas de différence significative
(Due, Huettel, Hall & Rubin 2002)*	11	6	11	23,5 (DS : 7,7)	Régions d'intérêt : ATV, noyau accumbens, amygdale, hippocampe, thalamus, cortex préfrontal, aires visuelles et cortex cingulaire antérieur	Abstinence depuis la nuit (10h)	Fumeurs > non-fumeurs: Gyrus fusiforme, sulcus intrapariétal, hippocampe, thalamus, aire tegmentale ventrale, amygdale et gyrus frontal inférieur et moyen.
(Franklin et al., 2007)	21	0	9	19,6 (DS : 1,7)	Régions d'intérêt : VTA, striatum ventral, amygdale, cortex cingulaire et préfrontal, hippocampe, thalamus, insula, gyrus fusiforme	Ad libitum	Striatum ventral, amygdale, hippocampe, thalamus, cortex orbitofrontal et insula.
(Franklin et al., 2011)*	16	0	16	17,5 (DS : 1,6)	Exploratoire	Ad libitum	Striatum ventral, cortex orbitofrontal, cortex cingulaire postérieur, insula et gyrus temporal supérieur.

(Goudriaan, de Ruiter, van den Brink, Oosterlaan & Veltman 2010)	18	17	35	17,2 (DS: 3,8)	Exploratoire	Abstinent depuis la nuit (16-18h)	Fumeurs avec dépendance sévère à la nicotine > non-fumeurs : Cortex préfrontal ventromédian et ventrolatéral, cortex cingulaire antérieur, gyrus frontal supérieur et pariétal cortex.
(Lee, Lim, Wiederhold & Graham 2005)*	8	0	8	15,3 (DS : 5,0)	Exploratoire	Abstinent depuis 7 h	Cortex préfrontal et orbitofrontal, cortex cingulaire antérieur, aire motrice supplémentaire, gyrus parahippocampique, gyrus temporal inférieur, précuneus, gyrus lingual, gyrus temporal supérieur et gyrus occipital inférieur.
(McBride, Barrett, Kelly, Aw & Dagher 2006)*	19	0	10	22 (DS : 6)	Régions d'intérêt : cortex préfrontal dorsolatéral, cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, insula, et le système limbique.	-Ad libitum -Abstinent depuis 12 h	-Cortex cingulaire antérieur et postérieur, précuneus, pallidum ventral et gyrus temporal médian. -Pas de réponse cérébrale significative
(McClemon, Kozink & Rose 2008)*	30	0	7	23,6 (DS : 1,6)	Exploratoire	Ont fumé environ 1h à 2h avant la session d'imagerie	Cortex cingulaire antérieur et postérieur, gyrus frontal supérieur, cervelet, précuneus, gyrus occipital moyen, gyrus temporal supérieur, gyrus précentral et lingual.
(McClemon, Kozink, Lutz & Rose 2009)*	18	0	7	17,8 (DS : 2,8)	Exploratoire	-Abstinent depuis 24h -Ad libitum	-Lobule pariétal supérieur, précuneus, cortex cingulaire postérieur, striatum, gyrus frontal supérieur, cortex occipital, thalamus, cervelet ainsi que les gyrus précentral et postcentral. -Pas de différence significative.

(Yalachkov, Kaiser & Naumer 2009)	15	15	12	Fumeurs légers, et gros fumeurs	Exploratoire	Ad libitum	Fumeurs > non-fumeurs : Striatum ventral et dorsal, insula, cortex préfrontal dorsolatéral, gyrus parahippocampique, gyrus frontal médian, cervelet, cortex pariétal supérieur ainsi que le cortex prémoteur.
(Wilson, Sayette, Delgado & Fiez 2005)	22	0	22	21,6 (DS : 2,7)	Région d'intérêt	Abstinence de 8 h	Cortex cingulaire antérieur et postérieur, gyrus temporal moyen, cortex pariétal inférieur, gyrus occipital supérieur et moyen, cuneus et gyrus fusiforme.
(Wang et al., 2010)	14	0	6	16,9 (DS : 5,6)	Exploratoire	-Ad libitum -Abstinence depuis la nuit (12-14h)	Abstinence > Ad libitum : Cortex orbitofrontal, cortex cingulaire antérieur.
(Vollstadt-Klein et al., 2011)	22	21	43	24,6 (DS: 7,2)	Exploratoire	Ad libitum	Fumeurs : le gyrus occipital inférieur et fusiforme; cuneus; gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur; gyrus précentral; lobule pariétal inférieur ainsi que cortex cingulaire. Fumeurs > non-fumeurs : Pas de différence significative
(Hartwell et al., 2011)*	32	0	14	17,7 (DS : 6,9)	Exploratoire	Abstinent depuis 2h	Cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal médian, cortex orbitofrontal, cortex cingulaire postérieur, précuneus et cortex cingulaire moyen.
(Janes et al., 2009)*	21	0	0	≥ 10	Exploratoire	Ad libitum	Fumeurs ayant rechuté > fumeurs encore abstinents : Insula, cortex cingulaire antérieur et postérieur, amygdale, cortex moteur primaire et prémoteur, cortex pariétal inférieur, gyrus parahippocampique, thalamus ainsi que putamen.

(Rubinstein et al., 2011)*	12	12	14	3,6 (DS : 1,3)	Exploratoire	Ad libitum	Fumeurs : Cortex cingulaire antérieur et postérieur, cortex orbitofrontal, hippocampe, amygdale, gyrus parahippocampique, gyrus temporal moyen et inférieur ainsi que le cortex occipital moyen. Fumeurs > non-fumeurs : Pas de différence significative
----------------------------	----	----	----	-------------------	--------------	------------	--

*études retenues par la méta-analyse d'Engelmann et al. (2012).

1.3.2.1 Forces

Ces études avaient, pour la plupart, une bonne taille d'échantillon, soit en moyenne 19 fumeurs (2 études avec 8, 1 étude avec 42). Parmi ces études, 6 sur 18 ont aussi recruté un groupe contrôle de non-fumeurs. Autre point fort, une grande majorité des fumeurs compris dans ces études de neuroimagerie étaient de gros fumeurs (> 15 cigarettes par jour), mis à part un petit groupe de fumeurs légers (moyenne de 3,6 cigarettes par jour). De plus, environ la moitié de ces études a examiné les racines neurobiologiques du « craving » lorsque les participants étaient non abstinents (avaient la possibilité de fumer ad libitum) et l'autre moitié lorsque les participants devaient s'abstenir, favorisant ainsi une compréhension plus complète des mécanismes neuronaux du « craving ». Bref, selon Engelmann et al. (2012), il n'y avait que des différences mineures entre les fumeurs de la condition abstinence (≥ 12 heures) de celle ad libitum dans la réponse cérébrale aux stimuli de cigarette.

1.3.2.2 Faiblesses

Tout d'abord, la méta-analyse n'a rapporté aucune activité dans le striatum ventral (c.-à-d. noyau accumbens), ce qui ne cadre pas avec les théories classiques de la toxicomanie. Or, comme il a été rapporté plus haut, bien que l'effet hédonique et renforçant de la consommation ait leur origine dans le striatum ventral, la dépendance, elle, est aussi caractérisée par des

comportements compulsifs (c.-à-d. cortex préfrontal et striatum dorsal) qui ont désormais préséance sur l'unique composante hédonique (Everitt & Robbins 2005; 2013). Ensuite, malgré le fait que ces études présentent de puissants atouts méthodologiques et qu'elles semblent similaires entre elles, on note de grandes variabilités entre les résultats. En effet, parmi les études qui ont également recruté un groupe contrôle de non-fumeurs, 3 études ont rapporté des différences significatives dans les activations cérébrales associées au « craving » (stimuli de cigarette moins stimuli neutres) entre les fumeurs et non-fumeurs (Due et al., 2002; Yalachkov et al., 2009; Goudriaan et al., 2010); alors que 3 études n'ont observé que de faibles différences et pas de différence du tout (David et al., 2005; Rubinstein et al., 2011; Vollstadt-Klein et al., 2011). D'un autre côté, bien que la méta-analyse n'ait pas rapporté de différences notables entre la condition d'abstinence et de consommation ad libitum, si on évalue individuellement 4 études ayant fait la comparaison directe entre les deux états, les résultats sont moins homogènes. Effectivement, sur 4 études, 2 ont obtenu significativement plus d'activations dans l'état d'abstinence (par rapport à l'état ad libitum) (McClernon et al., 2009; Wang et al., 2010), 1 étude, au contraire, a observé plus d'activité cérébrale lors de l'état ad libitum (McBride et al., 2006), puis finalement, David et al. (2007) n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux états.

Parmi les raisons pouvant expliquer ce manque d'homogénéité dans les résultats figure une disparité dans les participants recrutés et dans les instructions données à ces participants avant la session de neuroimagerie. En effet, parmi les études de la méta-analyse d'Engelmann et al. (2012), 3 ont recruté des fumeurs qui étaient à la recherche de traitement pour cessation tabagique, alors que tous les autres participants n'avaient soit aucune intention d'arrêter, ou soit une intention, mais dans un futur plus ou moins rapproché (Lee et al., 2005; Franklin et

al., 2007; Hartwell et al., 2011). Et, comme l'a démontré la revue de littérature de Wilson et ses collègues (2004), cette résolution d'arrêter sa consommation tabagique a une influence plutôt marquée sur l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral lors du « craving » induit par des stimuli. Effectivement, seulement 11 % des études de « craving » chez les fumeurs en recherche de traitement ont rapporté une activité significative dans cette région du cortex, comparativement à 70 % des études chez les fumeurs sans désir d'arrêter qui ont observé une activité du cortex préfrontal dorsolatéral (Wilson et al., 2004). Similairement, 4 études se distinguent des autres par le simple fait que certains de leurs participants ont reçu pour instruction précise qu'ils avaient la possibilité de fumer tout juste après la session d'IRMf (Wilson et al., 2005; McBride et al., 2006; Franklin et al., 2007; Rubinstein et al., 2011), alors que la plupart des autres protocoles ne mentionnaient pas explicitement cette possibilité ou mentionnaient simplement que ce n'était pas possible. Bref, comme l'anticipation d'avoir accès à la substance de choix est un puissant instigateur de la motivation à consommer et qu'elle est positivement corrélée à l'intensité du « craving » ressenti (Juliano & Brandon 1998; Dols, van den Hout, Kindt & Willems 2002), plusieurs auteurs ont trouvé une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal médian, du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur lorsque la possibilité de fumer était imminente (Wilson et al., 2004; Wilson et al., 2005; McBride et al., 2006).

Certaines recherches ont même poussé l'investigation plus loin en s'intéressant à la variabilité interindividuelle de la réponse du cerveau aux stimuli reliés à la consommation de cigarette (Smolka et al., 2006; McClernon et al., 2008; Franklin et al., 2009; Yalachkov et al., 2009; Vollstadt-Klein et al., 2011; Hanlon et al., 2012). Dans cette lignée, Franklin et al., (2009) ont examiné les différents génotypes du polymorphisme de la séquence répétée en tandem du gène

codant pour le transporteur de la dopamine et ont trouvé que cette variance dans le transporteur pouvait, en partie, expliquer les différences d'activation au niveau du cortex orbitofrontal, du striatum ventral et du pallidum dans la réponse aux stimuli appétitifs, sans qu'il n'y ait toutefois de différences entre les « cravings » rapportés par les participants. Cinq groupes ont, quant à eux, regardé la place qu'occupe la sévérité de la dépendance à la nicotine dans les mécanismes du « craving » (Smolka et al., 2006; McClernon et al., 2008; Yalachkov et al., 2009; Goudriaan et al., 2010; Vollstadt-Klein et al., 2011). De façon générale, 4 études n'ont obtenu que des corrélations positives entre la réponse aux stimuli de cigarette et la sévérité de la dépendance au niveau du cortex cingulaire antérieur, du gyrus frontal supérieur et moyen, du précuneus, et autres régions (Smolka et al., 2006; McClernon et al., 2008; Yalachkov et al., 2009; Goudriaan et al., 2010). Quant à Vollstädl-Klein et al. (2011), ils n'ont observé que des corrélations négatives dans l'amygdale, l'hippocampe, le putamen et le thalamus. Puis, finalement, d'autres auteurs ont examiné l'influence du sexe et de l'attitude du fumeur envers son habitude de consommation sur la réponse neuronale du « craving » (McClernon et al., 2008; Stippekohl et al., 2012). Les hommes, comparativement aux femmes, et les fumeurs se sentant coupables de leur consommation tabagique comparativement à ceux satisfaits de leurs habitudes de consommation ont montré de plus grandes activations dans le cortex orbitofrontal et le système limbique (p. ex. hippocampe, amygdale et insula) durant la réponse aux stimuli de cigarette, sans présenter de différences entre les « cravings » rapportés.

1.3.2.3 Avenues futures

Toutes ces études soulèvent donc l'importance de regarder et d'expliquer ces variabilités entre les individus lors d'un état de « craving », mais la quasi-totalité n'a fait qu'évaluer la sévérité de la dépendance. Afin de combler cette lacune dans la littérature, il serait très intéressant de

se pencher sur d'autres causes possibles et plus générales, notamment les traits de personnalité ou profils à risque qui sont fortement associés à la toxicomanie. Ces traits/profils consistent en la recherche de sensations, l'impulsivité, l'anhédonie ainsi que la susceptibilité à l'anxiété (Conrod, Castellanos-Ryan & Strang 2010; Conrod et al., 2013). Étant donné que de façon générale, dans la littérature de toxicomanie, c'est l'impulsivité qui a été la plus étudiée et qui présente les résultats les plus robustes; il est primordial d'examiner l'influence de l'impulsivité sur l'activité cérébrale reliée au « craving ».

1.4 Impulsivité

1.4.1 L'impulsivité définie

Bien que l'impulsivité soit incluse dans les critères diagnostic de plusieurs troubles du DSM, notamment le trouble de personnalité antisociale et limite, le trouble bipolaire, le TDAH, le trouble de consommation de substances, les paraphilies et la boulimie; sa définition n'est pas explicitement mentionnée. Car, dans la littérature, autant clinique qu'expérimentale, il n'existe pas de consensus sur la définition du concept d'impulsivité étant donné que parfois on réfère l'impulsivité à un état, à des comportements, à des actions ou bien à un trait de personnalité (Evdenden 1999). Les différentes définitions de l'impulsivité incluent les caractéristiques suivantes : (a) une difficulté à maintenir son attention vers des stimuli (Buss & Plomin 1975), (b) des actions sans préméditation ou sans planification (Barratt 1994), (c) une recherche de nouveauté et de sensations (Cloninger 1987; Depue & Collins 1999), (d) une difficulté à se projeter dans l'avenir et une indifférence aux conséquences à long terme (Patton, Stanford & Barratt 1995), (e) ainsi qu'une incapacité à contrôler sa réponse aux effets de récompenses et à

retarder le moment de gratification malgré le potentiel de conséquences négatives (Gray 1987). Une revue par Moeller et ses collaborateurs (2001) a proposé une intéressante et légitime définition de l'impulsivité qui englobe les différentes caractéristiques énumérées ci-haut : une prédisposition à avoir de vives réactions non planifiées vis-à-vis de stimuli internes et externes sans égard aux conséquences négatives engendrées par ces réactions sur l'individu et sur les autres. Point important, bien que cette définition soit en partie basée sur les résultats des tâches expérimentales de mesure d'impulsivité, elle choisit d'utiliser le terme prédisposition, ou trait, au lieu de tout ramener à un état ou à l'action elle-même. En ce sens, plusieurs études ont montré que l'impulsivité a tout d'un trait de personnalité: elle demeure stable au cours du temps et peut être transmise génétiquement (Eysenck 1993). Cette définition permet également de différencier l'impulsivité des autres concepts rapprochés. En effet, à l'inverse des comportements compulsifs où la planification survient avant le comportement, ici, l'impulsivité est définie par une réaction non planifiée survenant avant la prise de conscience que des conséquences négatives puissent être engendrées. Similairement, cette définition met en relief les risques liés à l'impulsivité (p. ex. agir sans égard des conséquences de ses actions), mais ceux-ci sont notablement différents des risques associés à la recherche de sensations.

À l'image de la définition de l'impulsivité, les tests développés pour mesurer cette impulsivité couvrent un vaste éventail de domaines (cognition, traits, comportements). Les tâches comportementales les plus utilisées font spécifiquement référence à la notion de gratification immédiate en dépit d'une plus grande gratification à long terme (« Delay discounting »), la difficulté à inhiber une réponse qui offrait, au préalable, une récompense («Go-nogo task», «Stop-signal task») ainsi que la prise de décision non rationnelle et risquée («Iowa gambling

task», «Balloon analog risk task»). D'un autre côté, plusieurs questionnaires auto-administrés ont été spécifiquement développés afin de comptabiliser un plus large spectre du trait de personnalité d'impulsivité. Parmi ces questionnaires, on trouve le « Barratt Impulsiveness Scale » (BIS-11) (Patton et al., 1995), et l'« Eysenck's I-7 Impulsiveness Questionnaire » (Eysenck, Pearson, Easting & Allsopp 1985), les deux mesures les plus utilisées; mais également l'«UPPS Impulsive Behavior Scale» (Whiteside & Lynam 2001) ainsi que le «Dickman's Functional and Dysfunctional Impulsivity Scales» (Dickman 1990). Plusieurs autres questionnaires de personnalité comprennent des sous-échelles se rapportant à l'impulsivité, mais leur description est au-delà du champ d'intérêt de cette section (p. ex. le «EASI-III Impulsivity Scale» (Buss & Plomin 1975), le «Personality Research from Impulsivity Scale» (Jackson 1984), le «Multidimensional Personality Questionnaire Control Scale» (Tellegen 1982) et le «Temperament and Character Inventory» (Cloninger, Przybeck & Svrakic 1991)).

Parmi les quatre questionnaires présentés ci-haut, chacun mesure différentes sous-catégories de l'impulsivité. Comparativement aux autres modèles, celui proposé par Barratt (1993) et ses collègues se différencie par sa vision assez exhaustive de l'impulsivité en ayant incorporé les résultats de différentes perspectives : comportementale, cognitive et biologique (Whiteside & Lynam 2001). Ainsi, le BIS-11 comporte trois sous-catégories : l'impulsivité attentionnelle (difficulté à maintenir l'attention sur une tâche), l'impulsivité motrice (agir sur l'impulsion du moment) et la non-planification (manque de préméditation et de contrôle de soi) (Patton et al., 1995).

1.4.2 Neurobiologie de l'impulsivité

Au niveau du cerveau, les régions clés de l'inhibition, de la flexibilité et du contrôle des comportements sont le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le cortex cingulaire ainsi que bien évidemment le cortex orbitofrontal (Bechara, Damasio & Damasio 2000; Aron, Robbins & Poldrack 2004; Kim & Lee 2011). De façon intéressante, nombreuses études ont montré que les individus présentant une lésion au niveau du cortex orbitofrontal rapportaient significativement de plus forts traits d'impulsivité, des comportements désinhibés et inappropriés; étaient plus colériques, insensibles à la notion de punition; et présentaient de vastes déficits quant à la reconnaissance et à l'expérience des émotions comparativement aux participants sains et aux individus lésés ailleurs que dans le cortex orbitofrontal (Hornak et al., 2003; Berlin, Rolls & Kischka 2004). Le cortex orbitofrontal possède d'importantes connexions avec le système limbique (p. ex. le striatum ventral et l'amygdale) et agit comme régulateur des émotions et motivations de base. Ainsi, spécifiquement au niveau comportemental, les individus présentant une lésion au niveau du cortex orbitofrontal optent pour les choix plus risqués, sont plus lents à inhiber une réponse et présentent une préférence notoire pour les récompenses immédiates aux dépens de plus grandes récompenses reportées (Bechara et al., 2000; Eagle et al., 2008; Sellitto, Ciaramelli & di Pellegrino 2011).

Similairement, des études de lésion cérébrale ont souligné une performance altérée des individus avec lésion au CPFDL à des tâches de contrôle cognitif (Glascher et al., 2012). Dans cette lignée, certains auteurs ont noté une activité réduite du CPFDL et du cingulaire antérieur chez des cocaïnomanes et des individus atteints du trouble de la personnalité antisociale lorsque ceux-ci ont de la difficulté à exercer un contrôle des comportements automatiques durant une tâche d'inhibition de réponses motrices (Go-Nogo) (Hester & Garavan 2004;

Vollm et al., 2010). Schilling et al. (2012; 2013) ont même trouvé que l'épaisseur corticale du gyrus frontal supérieur et moyen (CPFDL) était négativement corrélée avec le niveau d'impulsivité chez les adolescents et chez les adultes. Enfin, le cortex cingulaire antérieur dorsal a, lui aussi, été fortement associé à une panoplie de tâches comportementales visant à évaluer la composante cognitive de l'impulsivité, notamment la flexibilité cognitive (Glascher et al., 2012). Enfin, certains auteurs envisagent que d'autres régions du cortex cingulaire auraient un rôle à jouer dans la neurobiologie de l'impulsivité. Effectivement, Horn et al. (2003) ont mis en relief l'implication potentielle de la partie postérieure du cortex cingulaire lors de l'inhibition de la réponse pendant une tâche de « Go-Nogo » (Horn, Dolan, Elliott, Deakin & Woodruff 2003).

Bref, cet ensemble d'évidences appuie sur le plan neurobiologique l'hypothèse de l'impulsivité comme phénomène descendant (« top-down »): c'est-à-dire qu'une diminution de l'activité de la région préfrontale, orbitofrontale et cingulaire produit une levée d'inhibition/régulation de l'activité du système limbique, et plus particulièrement du système de la récompense.

1.4.3 L'impulsivité en toxicomanie

Bien que l'impulsivité soit impliquée dans une panoplie de troubles psychiatriques, il est important de mentionner qu'elle occupe une place théorique importante dans l'étiologie du trouble de consommation de substance (Wills, Vaccaro & McNamara 1994). Effectivement, chez les adolescents, l'impulsivité est un bon facteur de prédiction de l'initiation et de l'augmentation du taux de consommation de substances (Crawford, Pentz, Chou, Li & Dwyer 2003; Ernst et al., 2006; Audrain-McGovern et al., 2009). Spécifiquement pour la cigarette,

plusieurs études longitudinales ont montré que l'hyperactivité/impulsivité à 12 ans prédisait la consommation de cigarette deux ans plus tard (Korhonen et al., 2010). Similairement, chez les adolescents, une préférence à des récompenses immédiates lors d'une tâche de gratification à court et long terme était promoteur de l'initiation de la consommation de cigarettes (Audrain-McGovern et al., 2009). Enfin, selon une étude épidémiologique norvégienne, l'impulsivité définie par le BIS-11 a été rapportée comme un important facteur de l'initiation tabagique, et ce, indépendamment du niveau d'éducation (Kvaavik & Rise 2012).

De façon plus importante, le lien entre l'impulsivité et le statut de fumeur a été répétitivement mis en évidence. D'un côté, le trait de personnalité d'impulsivité mesuré par le BIS-11 et autres questionnaires est significativement plus élevé chez des fumeurs comparativement aux non-fumeurs et ex-fumeurs (Mitchell 1999; Spinella 2002; Fields, Collins, Leraas & Reynolds 2009; Flory & Manuck 2009; Balevich, Wein & Flory 2013). D'un autre côté, parmi les mesures comportementales d'impulsivité, comparativement aux non-fumeurs, les fumeurs de cigarettes avaient à la fois une plus grande difficulté à inhiber leur réponse lors d'une tâche de « Go-Nogo » (Spinella 2002; Mitchell 2004) et présentaient une moins grande capacité à choisir de fortes récompenses à long terme comparativement à de petites récompenses immédiatement disponibles lors de tâches de « Delay discounting » (Mitchell 1999; 2004; Reynolds, Richards, Horn & Karraker 2004; Fields et al., 2009; Peters et al., 2011).

Enfin, au même titre que le « craving », l'impulsivité a été mise en évidence comme déclencheur de la rechute tabagique. En effet, autant chez les adolescents que les adultes, après une intervention pour la cessation tabagique, les fumeurs avec de forts traits d'impulsivité ont présenté un taux de succès inférieur à celui de fumeurs moins impulsifs (Wegmann, Buhler, Strunk, Lang & Nowak 2012). Entre les fumeurs abstinents et ceux ayant

rechuté, il n'existait aucune différence dans le taux de consommation de cigarettes avant l'intervention, la motivation d'arrêter, la confiance en ses capacités, l'âge et le sexe; seulement l'impulsivité a été un facteur signifiant. De plus, Doran et ses collègues (2004) ont montré qu'après une intervention d'un mois pour la cessation tabagique, parmi les fumeurs ayant rechuté, ceux présentant d'importants traits d'impulsivité l'ont fait dans un délai significativement plus court que ceux moins impulsifs. Afin d'expliquer la nature du lien entre impulsivité et rechute, Vanderveen et al. (2008a; 2008b) ont proposé qu'en période d'abstinence, les fumeurs avec de forts traits d'impulsivité avaient une attente plus marquée de l'effet positif qu'aurait la consommation d'une cigarette; par conséquent un « craving » plus élevé, comparativement aux fumeurs non impulsifs.

1.4.3.1 Lien avec le craving

Un nombre croissant d'études cliniques et expérimentales ont effectivement souligné la corrélation positive entre les traits de personnalité d'impulsivité et le « craving » rapporté pour l'alcool (Papachristou, Nederkoorn, Havermans, van der Horst & Jansen 2012; Joos et al., 2013; Papachristou et al., 2013), la cocaïne (Roosen, van der Kroft, van Marle & Franken 2011; Tziortzis, Mahoney, Kalechstein, Newton & De la Garza 2011), la méthamphétamine (Tziortzis et al., 2011), et bien sûr pour la nicotine (Billieux, Van der Linden & Ceschi 2007; Doran, Spring & McChargue 2007; Doran, Cook, McChargue & Spring 2009). Or, bien que le lien soit établi, la littérature s'avère limitée sur les mécanismes possibles reliant impulsivité et « craving » dans un contexte de toxicomanie. De plus, à la connaissance de l'auteure, aucune étude n'a poussé plus loin et directement investigué l'influence de l'impulsivité sur les corrélats neuronaux impliqués dans le « craving » et ainsi contribué à la compréhension de la grande variabilité interindividuelle dans la réponse du cerveau aux stimuli de cigarettes.

1.5 Hypothèses et objectifs

L'objectif principal de cette première étude du genre était l'évaluation de l'impact du trait de personnalité de l'impulsivité sur les mécanismes neuronaux du « craving ». Pour ce faire, nous avons pour but de recruter un grand échantillon homogène de fumeurs chroniques (>30), de leur faire passer un questionnaire de traits d'impulsivité et d'induire chez ces participants un état de « craving » à l'aide d'images appétitives de cigarette alors que ceux-ci passaient une session d'IRMf. Comme il a été démontré que la recherche de traitement pour la cessation tabagique joue négativement sur les « cravings » (Wilson et al., 2004), nous avons décidé de recruter uniquement des fumeurs actifs qui n'avaient pas de claires intentions d'arrêter. Ainsi, parmi les régions significativement actives rapportées par Engelmann et al. (2012) lors du « craving » de la cigarette, nous pensions qu'un réseau cérébral incluant le CPFDL, le cortex orbitofrontal ainsi que le cortex cingulaire (antérieur et postérieur) serait à l'origine de la relation entre impulsivité et « craving ». En effet, comme mentionné dans la section 1.4.2, ces trois différentes régions sont impliquées dans une panoplie de processus qui seraient déréglés chez les impulsifs: la prise de décision logique, l'inhibition des comportements automatiques, la flexibilité cognitive, la régulation des émotions ainsi que les notions de récompenses/punitions. En raison de leur action de contrôle et d'inhibition du système de la récompense, ces régions ont de fortes chances d'avoir un impact significatif sur le « craving » ressenti et sur les mécanismes du « craving » au cerveau chez des individus hautement impulsifs. Concrètement, il va de soi que nous nous attendions (1) à observer une corrélation positive entre le niveau du trait d'impulsivité et le « craving » rapporté par les fumeurs, comme l'ont souligné nombreuses études expérimentales de toxicomanie. Durant l'état de

« craving » où les participants ont été exposés à des images appétitives de cigarette, nous pensions (2) observer une corrélation négative entre le niveau d'impulsivité et l'activité du CPFDL, du cortex cingulaire et du cortex orbitofrontal chez les fumeurs. Enfin, dans le but d'élargir notre compréhension des mécanismes par lesquels l'impulsivité agit sur les « cravings », nous avons mené des analyses de connectivité fonctionnelle (ces analyses permettent de déterminer si des régions du cerveau sont couplées ensemble durant une certaine tâche) à partir de chacune des régions significativement corrélées avec le niveau d'impulsivité. Ainsi, si nos résultats confirment l'hypothèse 2, nous nous attendons (3) à trouver une connectivité fonctionnelle négative entre les régions de contrôle de l'inhibition (c.-à-d. CPFDL, cortex cingulaire et orbitofrontal) et des régions favorisant l'effet renforçant et les comportements de recherche de la substance, notamment le système de la récompense, et le système limbique (p. ex. insula, amygdale, cortex cingulaire).

2. Article

L'article a été accepté pour publication à la revue Frontiers.

Josiane Bourque a contribué à l'article en participant à la conceptualisation du projet de recherche, en créant la tâche utilisée lors de la session d'IRMf, en recrutant l'ensemble des participants et en faisant l'acquisition des données, en analysant et en interprétant les données ainsi qu'en écrivant la première ébauche de cet article.

Adrianna Mendrek a contribué à la conceptualisation du projet et à l'élaboration du protocole de recherche, à l'interprétation des résultats et à la révision de l'article.

Laurence Dinh-Williams a contribué au recrutement des participants, à l'analyse des données et à la révision de l'article.

Stéphane Potvin a contribué à la conceptualisation du projet et à l'élaboration du protocole de recherche, à l'interprétation des résultats et à la révision de l'article.

Tous les auteurs ont révisé et approuvé la version finale de l'article.

Neural circuitry of impulsivity in a cigarette craving paradigm

Josiane Bourque^{1,2}, Adrianna Mendrek^{1,3}, Laurence Dinh-Williams^{1,2}, Stéphane Potvin^{1,2*}

¹ Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal, Montréal, Qc, Canada

² Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada

³ Department of Psychology, Bishop's University, Sherbrooke, Qc, Canada

***Corresponding author**

Stéphane Potvin, PhD

Abstract

Impulsivity has been shown to play a pivotal role in the onset, pattern of consumption, relapse and, most notably, craving of illicit and licit drugs such as cigarette smoking. The goal of this study was to examine the neurobiological influence of trait impulsivity during cue-induced cigarette craving. Thirty-one chronic smokers passively viewed appetitive smoking-related and neutral images while being scanned and reported their feelings of craving. They completed the Barratt Impulsiveness Scale, a measure of trait impulsivity. We conducted functional connectivity analyses using the psycho-physiological interaction method. During the processing of smoking stimuli, participants presented increased activations in the cingulate and prefrontal cortices. We observed a significant positive relationship between impulsivity scores and reported craving. A negative correlation was observed between the impulsivity score and activity in the posterior cingulate cortex (PCC). The insula, dorsal anterior cingulate cortex (dACC) as well as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) presented a negative connectivity with the PCC. Consistent with the view that the PCC is related to the ability to resist cigarette craving, our results suggest that high impulsive smokers have greater difficulty in controlling their cravings, and that this weakness may be mediated by lower PCC activity. Moreover, we argue that the less PCC activity, the greater the probability of a stronger emotional, physiological and biased attentional response to smoking cues mediated by insula, dACC and DLPFC activity. This is the first study on this topic, and so, results will need to be replicated in both licit and illicit drug abusers. Our findings also highlight a need for more emphasis on the PCC in drug addiction research, as it is one of the most consistently activated regions in fMRI studies examining the neural correlates of cue-induced alcohol, illicit drug and tobacco cravings.

Key words: craving, impulsivity, cigarette smoking, neural correlates, fMRI

1. Introduction

Approximately 20% of adults in Canada and in the US smoke tobacco, and are at high risks (a 3- to 9-fold increased risk relative to the general population) of developing cancer or pulmonary and cardiac diseases (King et al., 2012; Wong et al., 2012; Jha et al., 2013). Given its deleterious effects on health, more than half of cigarette smokers express a desire to quit (Lindstrom 2001). Unfortunately, 72-90% of smokers attempting to quit, with or without treatment, will have relapsed by one-year following their quit date (Norregaard et al., 1992; Ferguson et al., 2005; Cosci et al., 2009). Cessation attempts and treatment methods would be greatly ameliorated by improving understanding of the behavioral and neurobiological mechanisms underlying relapse.

Clinical research consistently demonstrates that one of the best predictors of smoking and illicit drug abuse relapse is craving (Shiffman et al., 1997; Paliwal et al., 2008). Craving is a multifaceted state characterized by both automatic and non-automatic processing, the latter involving cognitive efforts to either aid or prevent the execution of automatized sequences of drug use (Tiffany 1999; Tiffany and Conklin 2000; Skinner and Aubin 2010). In abstinent and non-abstinent smokers, exposure to cigarette-associated cues and/or stress can induce a strong craving response, and therefore enhance the risk of relapse in abstinent smokers (Abrams et al., 1988; Shiffman et al., 1997; Bedi et al., 2011). Over the past decade, there has been a growing interest in examining the biological roots of cue-elicited cigarette craving using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Recent review and meta-analysis have shown

that overall, in both deprived and non-deprived smokers, cigarette craving is associated with cerebral activations in the extended visual system, the superior and middle temporal gyri, the precuneus, the posterior and anterior cingulate gyri, the prefrontal and orbitofrontal cortices, the insula, as well as the dorsal striatum (Azizian et al., 2009; Engelmann et al., 2012). However, when looking at each individual study, we found that several factors can contribute to the heterogeneity of findings *between* studies, notably smoking expectancy and abstinence levels (Wilson et al., 2005; McBride et al., 2006; David et al., 2007; Gloria et al., 2009; McClernon et al., 2009).

Moreover, there is also a strong between subject variability *within* studies in the overall brain activations associated with exposure to smoking cues (Franklin et al., 2009) and more specifically, in terms of the peak activity location for each participant (Hanlon et al., 2012). It is crucial to further understand this variability in brain reactivity to cigarette stimuli and craving response. To our knowledge, only nicotine dependence severity, sex, one's degree of discontent towards his/her smoking behaviour and genetic factors (e.g. dopamine transporter) have been studied as potential factors implicated in cigarette craving brain responses (McClernon et al., 2008; Franklin et al., 2009; Vollstadt-Klein et al., 2011; Stippekohl et al., 2012). For instance, nicotine dependence severity was associated with specific cerebral activations in 4 out of 5 studies (Smolka et al., 2006; McClernon et al., 2008; Yalachkov et al., 2009; Goudriaan et al., 2010; Vollstadt-Klein et al., 2011). In the present study, we wished to examine if the reward-related personality trait of impulsivity, which has been shown to play a key role in addiction (cigarette, alcohol, cocaine), influences the pattern of brain activity observed during an appetitive smoking-related state.

Impulsivity traits have been (1) consistently associated with drug abuse and smoking behavior. Current smokers compared to non- and former-smokers present higher scores of impulsivity (Spinella 2002; Peters et al., 2011). In addition, cognitive measures of impulsivity such as inattention, disinhibition and impulsive decision-making are related to smoking status in both adolescents and adults (Spinella 2002; Mitchell 2004; Reynolds et al., 2004). Impulsivity has also been shown to be (2) a good predictor of the onset and increase of substance use in early adolescence (Crawford et al., 2003; Ernst et al., 2006). In the case of smoking, results have been less consistent, however a number of studies have suggested that hyperactivity/impulsivity predict tobacco smoking in adolescents (Korhonen et al., 2010). Finally, (3) smoking relapse is influenced by personality traits. Several studies have reported that following a one- to two-month cessation program, highly impulsive adolescent smokers were less successful in quitting than non-impulsive smokers (Doran et al., 2004; Wegmann et al., 2012). Furthermore, experimental studies have shown that during abstinence, those with high levels of trait impulsivity present significantly greater cravings and positive reinforcement expectancies from smoking, relative to low impulsive smokers (Netter et al., 1996; VanderVeen et al., 2008; Vanderveen et al., 2008).

Therefore, the main purpose of this study was to explore the association between trait impulsivity and the neural correlates of cue-elicited cigarette craving. To our knowledge, this is the first study to investigate this topic. We examined impulsivity as a broad construct, such as a personality trait, rather than components that reflect impulsivity (e.g., response inhibition). Among the brain regions involved in nicotine craving, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the orbitofrontal cortex (OFC) as well as the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) all play a significant role in self-control processes, such as executive control and

adaptive responding. These structures have been shown to be functionally impaired in substance abusers and cigarette smokers (Liu et al., 2007; Yucel and Lubman 2007; Lundqvist 2010; Nestor et al., 2011; Sheffer et al., 2013) and thus, have been hypothesized as important structures in the maintenance of addictive behaviour. Additionally, various regions of the cingulate cortex have been directly implicated in resisting cigarette craving (Brody et al., 2007; Culbertson et al., 2011; Hartwell et al., 2011). Despite the exploratory nature of this work, we expected to find a positive correlation between cue ratings of craving and impulsivity; a negative correlation between trait impulsivity and brain regions underlying impulse control; and a negative coupling (functional connectivity) between impulse-control areas and brain regions responsible for attributing salience to smoking-related cues.

2. Material and Methods

2.1 Participants

Thirty-one healthy smokers (15 men) were recruited through the research center and affiliated hospital, as well as using Internet advertisements. Participants were chronic smokers (between 12 and 33 cigarettes/day; mean: 19.3; SD: 5.7) not currently seeking treatment, aged 18 to 55 years old (mean: 31.8; SD: 9.2), right-handed (except for 1 ambidextrous and 1 left-handed), Caucasian (84%), with no concomitant neurological, axis I or axis II disorder (based on self-report of previous diagnosis); and no contra-indications for MRI. The average number of years of education was 12.9 (SD: 2.7). None of the participants received psychiatric or neurologic drug treatment. Participants had been smoking cigarette for an average of 15.9 years (SD: 9.6) prior, with their first cigarette at 16.0 (SD: 3.4) years of age, and had tried quitting an average of 2.7 times (SD: 2.7).

Nicotine dependence severity was assessed using the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) (Fagerstrom and Schneider 1989), and cigarette craving with the French Tobacco Craving questionnaire (FTCQ-12) (Berlin et al., 2010) prior to scanning. In addition, our group was required to fill the Readiness to Quit Ladder questionnaire (Abrams et al., 2003) on a scale from 1 (I have decided not to quit smoking for my lifetime. I have no interest in quitting) to 10 (I have quit smoking); participants were instructed to choose the number that represents his or her present state best. We administered the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1996) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger 1983) as measures of depression and anxiety symptoms respectively. Lastly, the participants completed the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), a measure of impulsive personality traits (Patton et al., 1995).

In agreement with the *Declaration of Helsinki*, written informed consent was obtained from each participant prior to the testing sessions. The study was approved by the ethics committee of the *Réseau de Neuroimagerie du Québec*.

2.2 fMRI procedure

Thirty to 40 minutes prior to each fMRI scanning session, participants were invited to smoke a cigarette to minimize withdrawal effects and standardize the period of non-smoking. While in the scanner, following the anatomical acquisition, participants passively viewed an alternating sequence of appetitive smoking-related images from the International Smoking Image Series (ISIS) (Gilbert and Rabinovich 1999) and neutral pictures taken from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1988). Neutral IAPS pictures were matched with

the smoking-related images (ISIS) for visual complexity, color and number of faces and body parts.

During the scanning session, participants were instructed to press a button when a picture appeared in order to monitor their level of attention. The task consisted of an alternating sequence of 5 experimental (appetitive smoking-related images) and 5 control condition blocks (neutral pictures) with 10 periods of rest separating the blocks from one another. The rest period consisted of a 15-second blank screen with a fixation cross. Each block lasted 25 seconds and consisted of 5 pictures, presented for 4 seconds each. There was an inter-stimulus interval (blank screen) of an average of 1 second (ranging from 0.5 to 1.5) presented before each picture. Within a block, images were randomly presented. Participants viewed a total of 25 appetitive as well as 25 neutral pictures.

At the end of the fMRI session, participants were re-presented with the smoking-related and neutral images, and were asked to rate them on a scale from 0 (images elicit no desire to smoke a cigarette) to 100 (images elicit the strongest desire to smoke ever experienced).

2.3 fMRI data acquisition

We recorded blood oxygenation level dependent signals using a single-shot, gradient-recalled echo-planar imaging sequence (repetition time=3000 ms, echo time=30 ms, flip angle=90°, matrix size=64 x 64 voxels, field of view=224 mm, number of slices=41, slice thickness=3.5 mm, interslice gap=no gap, voxels size=3.5 x 3.5 x 3.5 mm³) on a Siemens TRIO MRI system at 3.0 Tesla at the *Functional Neuroimaging Unit at the University of Montreal Geriatric Institute*. We then registered the whole brain functional volumes to individual high-resolution co-planar anatomical images taken during the same scanning session (three-dimensional,

ultrafast gradient echo sequence; repetition time=2300 ms, echo time=2.98 ms, flip angle=9°, matrix size=256 × 256 voxels, number of slices=176, voxels size=1.0 x 1.0 x 1.0 mm³).

2.4 fMRI data analysis

We analyzed fMRI data using a statistical parametric mapping software (SPM5: Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) according to the methods outlined by Friston (1995). The functional images were realigned to the mean volume of the run to correct for artifacts due to minor head movements, high-pass filtered, spatially normalized into the standardized T1 brain template, and spatially smoothed with a three-dimensional isotropic Gaussian kernel (8 mm FWHM) to improve signal-to-noise ratio.

We used a standard peak-detection approach and the general linear model implemented in SPM5 for our statistical analyses in order to identify the dynamic cerebral changes associated with cigarette craving, using a block design. First, we undertook a fixed-effects analysis for each participant to investigate individual brain activation maps associated with our contrasts of interest (appetitive smoking-related minus neutral material, and vice versa). A second-level random-effects model was then implemented to investigate the pattern of activations during both contrasts (i.e. appetitive minus neutral material and neutral minus appetitive material) in our group, using a one-sample *t*-test. We performed region-of-interest (ROI) analyses, using the “small volume correction” option of SPM at a threshold of $p < 0.05$, false discovery rate (FDR) corrected for multiple comparisons. The small volume was chosen using a sphere (radius=12 mm) located in the center of the corresponding region according to the *Automated Anatomical Labelling* atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Our ROIs included the medial and dorsolateral prefrontal cortex; anterior, middle and posterior cingulate gyri; orbitofrontal

cortex; dorsal striatum; precuneus as well as the insula. In addition, using the Volume of Interest tool in SPM, we extracted the first eigenvariate from the one-sample *t*-test (for the contrast: appetitive smoking-related minus neutral material) based on the center of each ROI clusters identified by SPM. We then performed Pearson correlation analyses with the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) to investigate the association between the impulsivity score from the BIS-11 and first eigenvariates of each ROI, and also between cue ratings of craving and first eigenvariates of each ROI. To investigate the extensive relationship between impulsivity and ROI activations, we used the psycho-physiological interaction (PPI) method, a multiple regression technique that allows the investigation of the functional coupling between regions in relation to the experimental paradigm (Friston et al., 1997). Consequently, for each ROI (those significantly correlated with the impulsivity score) we extracted the first eigenvariate time series from each participant using the Volume of Interest tool in SPM. The PPI regressor was calculated as the element by element product of the ROI time series and a vector coding for the effect of task (craving minus neutral condition). This interaction term was then entered as a regressor of interest in a first level model together with the ROI time series and the vector coding for the task effect. Ultimately, model contrasts were generated to test the effects of positive and negative PPIs. Given the paucity of studies investigating functional connectivity in addiction, we set the threshold level for statistical significance at $p < 0.001$ (uncorrected). For all types of analyses, we considered extent thresholds of 20 contiguous voxels.

2.5 Behavioral data analyses

We performed Pearson correlation analyses between the impulsivity score (total and second order factors) on the BIS-11 and ratings of craving with SPSS.

3. Results

3.1 Self-report

As displayed in Table I, participants presented minimal symptoms of anxiety and depression. In general, participants were moderately dependent on nicotine, had moderate level of cravings and their motivation to quit corresponded to: I often think about quitting smoking, but I have no plans to quit. Finally, they presented a mean impulsivity level in normal limits. When looking at the appetitive smoking images from the task, participants rated the intensity of their craving at 47.1% (SD: 27.9) of strongest desire ever experienced.

(Table I)

We observed a significant positive correlation between the total impulsivity score on the BIS-11 and the reported craving from the smoking-related images ($r=0.624$; $p<0.001$). Among second order factors (attentional, motor and non-planning) of the BIS, it was the nonplanning subscale which was the most significantly positively correlated with the ratings of craving ($r=0.625$; $p<0.001$).

3.2 fMRI

3.2.1 One-sample *t*-test

For the appetitive smoking-related minus neutral contrast, ROI analyses revealed significant loci of cerebral activations in the anterior cingulate gyrus bilaterally, the right medial superior

frontal gyrus, the left superior frontal gyrus and the left posterior cingulate gyrus. Conversely, we found no significant loci of activations in our ROIs for the neutral minus appetitive smoking-related contrast (Table II, Figure 1).

(Table II, Figure 1)

3.2.2 Correlations

We found no correlation between cue ratings of cravings and activations in any of our ROIs for the appetitive smoking minus neutral contrast. However, as shown in Figure 2, there was a significant negative correlation between the total impulsivity score on the BIS-11 and activity in the left posterior cingulate gyrus ($r = -0.449$; $p = 0.015$). More specifically, among the second order factors of impulsivity only the nonplanning subscale presented a significant negative relationship with the posterior cingulate gyrus ($r = -0.440$; $p = 0.017$). The posterior cingulate gyrus was therefore used as the seed region for the PPI analyses. Impulsivity (total and subscale scores) was not correlated with any other brain region.

(Figure 2)

3.2.3 Psycho-physiological interaction

We used the PPI method to explore the functional coupling of the posterior cingulate gyrus, and found that the left insula (MNI coordinates: $x = -28$; $y = 10$; $z = 18$; 126 voxels; $z = 3.81$; $p < 0.001$), the right middle frontal gyrus (MNI coordinates: $x = 28$; $y = 21$; $z = 35$; Broadmann area=9; 227 voxels; $z = 3.74$; $p < 0.001$) and the right dorsal anterior cingulate cortex (MNI coordinates: $x = 7$; $y = 24$; $z = 24$; Broadmann area=24; 25 voxels; $z = 3.60$; $p < 0.001$) presented significant negative connectivity with the posterior cingulate gyrus, as shown in Figure 3.

There were no significant positive connectivity between the posterior cingulate gyrus and any region of the brain.

(Figure 3)

4. Discussion

As craving and impulsivity traits are both strong predictors of relapse, the aim of the present study was to explore the neural correlates underlying their relationship in chronic tobacco smokers. Similarly to previous neuroimaging studies on drug cue-reactivity, we reported significant activations in regions of the cingulate and prefrontal cortices during the processing of appetitive smoking-related stimuli (Azizian et al., 2009; Engelmann et al., 2012). We also found important correlations between impulsivity traits and both behavioral and neurobiological measures of craving. Accordingly, impulsivity was (1) positively correlated with the reported craving from the fMRI task and (2) negatively associated with the activity of the posterior cingulate cortex (PCC) during cigarette cue response. Finally, functional connectivity analyses revealed that the activity of the insula, DLPFC and dACC were negatively correlated with that of the PCC during cue-elicited craving.

The processing of appetitive cigarette smoking relative to neutral stimuli elicited significant loci of activations distributed in regions of the cingulate gyrus (bilateral ventral part of the anterior cingulate cortex and left PCC) and the prefrontal cortex (right medial superior and left superior frontal cortices). The anterior cingulate and prefrontal cortices are the two most consistently reported structures in cigarette craving studies (Engelmann et al., 2012). The ventral part of the anterior cingulate cortex, known as the affective region, is involved in

regulating emotional responses (Etkin et al., 2011) and more specifically, assessing the salience of emotional and motivational information, such as drug-related cues (Devinsky et al., 1995). The medial prefrontal cortex is widely implicated in self-related processes (Lieberman 2010; Philippi et al., 2012) and of note, various authors have found that self-referential processing of cues (medial prefrontal cortex activity) enhances learning and promotes behaviors oriented towards the content of these cues (Chua et al., 2011; Falk et al., 2011; Hare et al., 2011). Therefore, it is possible that the activity observed in the medial prefrontal cortex during smoking cues reflects self-related processing, and promotes smoking behavior. The PCC has been repeatedly activated during cue-elicited cigarette craving, but have received far less attention (Engelmann et al., 2012). This region has been linked to attentional tracking of stimuli, memory recall and, similarly to the medial prefrontal cortex, self-referential and reflective activity (Lieberman 2010; Torta and Cauda 2011; Denny et al., 2012; Engelmann et al., 2012). Thus, the response to smoking cues observed in this study may be reflective of smokers' attentional bias towards smoking cues, its self-relevance and emotional salience, memory of its incentive value and preparing for the physical act of smoking.

On a behavioral level, the total score of impulsivity presented a strong positive relationship with the cue ratings of craving. These results are in accordance with a vast array of clinical and experimental studies showing a positive correlation between impulsivity and alcohol (Papachristou et al., 2012; Joos et al., 2013; Papachristou et al., 2013), nicotine (Doran et al., 2007; Doran et al., 2009), as well as cocaine and methamphetamines craving (Tziortzis et al., 2011). What's more, between the three different second order factors of the BIS-11, the nonplanning factor had the strongest association with the reported craving. As this factor involves a lack of reflection, self-control and forethought (Stanford et al., 2009), our results

corroborate the importance of these cognitive factors in addictive behavior and a craving response. Indeed, relative to conditioning-based models of craving, cognitive views emphasize the necessity of non-automatic processes for overriding automatic drug use patterns (e.g. to halt the execution of automatized drug use acts) (Tiffany 1999; Tiffany and Conklin 2000). Therefore, we suggest that increasing levels of trait impulsivity and poor planning abilities/self-control in cigarette smokers is related to diminished capacities to suppress these automatic drug thoughts and urges.

Our neuroimaging results demonstrated no direct association between subjective craving and brain activations during the processing of cigarette cues (versus neutral images). Nevertheless, we observed a strong negative relationship between the total score of trait impulsivity and activity in the left PCC during response to smoking stimuli (versus neutral images). Among the second order factors of the BIS-11, nonplanning covaried negatively with the PCC. This result suggests that increasingly poor levels of self-control and self-reflection are associated with decreased fMRI signal in the PCC, compared to less impulsive smokers. Consistent with our finding, the PCC is related to the ability to resist cigarette cravings. Brody et al. (2007) found that activity in the left PCC was greater while participants were actively trying to suppress their urge to smoke than while allowing themselves to crave. It is possible then that individuals with poor planning abilities/self-control experience greater difficulty in controlling their cravings, and that this weakness may be mediated by lower PCC activity. Of note, we did not observe any direct relationship between impulsivity measures and activity in the DLPFC or OFC, which are commonly reported as centers of impulse control in studies examining the neurophysiologic basis of impulsivity, using decision-making or response inhibition tasks (Bechara et al., 2000; Kadota et al., 2010). These studies however also report activity in the

PCC during these tasks (Menon et al., 2001; Garavan et al., 2002; Horn et al., 2003). Research has shown, for instance, that increased activity in the PCC during behavioral measures of impulsivity, such as a Go/NoGo task, is related to response inhibition (Garavan et al., 2002; Horn et al., 2003), but further investigation revealed that the PCC function was specific during incorrect NoGo versus correct ones (Menon et al., 2001). Moreover, it must be considered that fMRI studies on decision-making and response inhibition measure small-scale behavioral components of impulsivity rather than habitual patterns of behavior, thought, and emotion. It is possible that impulsivity as a trait refers to more complex neural processes (e.g., interaction between the PCC and DLPFC) than those implicated in transient decision-making or response inhibition events. Importantly, the PCC has been systematically reported in fMRI meta-analytic studies of cigarette, alcohol and illicit drug craving (Chase et al., 2011; Kuhn and Gallinat 2011; Engelmann et al., 2012; Yalachkov et al., 2012). Highly impulsive individuals are stimulus-bound and focus on the immediate environment and circumstances rather than long term events. This behaviour illustrates a lack of introspection and mentalizing. The PCC is critical, over and above the OFC and DLPFC, for self-relevant processes such as mindfulness, mentalization and self-reflection that promote mental exploration as well as build cognitive and affective control (Fransson and Marrelec 2008; Qin and Northoff 2011; Shaurya Prakash et al., 2013). Furthermore, an altered functional connectivity of the PCC with other frontal regions was demonstrated in psychiatric disorders characterized by high levels of impulsivity (Kluetsch et al., 2012; Sato et al., 2012; Franzen et al., 2013). The posterior cingulate cortex may be a key structure underlying impulsivity and warrants more attention.

To further explore the mechanisms underlying the relationship between impulsivity/non-planning and the PCC, we conducted functional connectivity analyses. Using a liberal statistical threshold, the PPI analyses revealed significant negative connectivity between the PCC and the left anterior insula, the right DLPFC (Brodmann area (BA) 9) as well as the right dACC (BA 24). Noteworthy, the left anterior insula was activated during the appetitive smoking-related versus neutral contrast, but not reported here in the present study due to a low cluster threshold (> 5 contiguous voxels). The more anterior parts of the insula are specifically recruited when integrating homeostatic and emotional processing in the concept of awareness (Craig 2009; Kurth et al., 2010), while the DLPFC and dACC are directly implicated in allocating and coordinating attentional resources for cognitive tasks (Benedict et al., 2002; Weissman et al., 2003; Weissman et al., 2005). We argue that the more impulsive the smoker, the greater the probability of a decrease in PCC activation and increase in insula, DLPFC and dACC activity. This may result in a decrease of the self-reflection processes necessary for self-control and may intensify the emotional, physiological and biased attentional response to smoking cues. Indeed, the PCC and the dACC are anatomically linked by the cingulum bundle, an important white matter fiber tract connecting limbic-cortical networks. Although the literature on functional connectivity in addiction is limited, a few preliminary studies have shown a negative relationship between the activity of the PCC and dACC. Both methamphetamine abusers and chronic smokers present inversed activations/glucose metabolism in the PCC and dACC while executing vigilance tasks (London et al., 2004; Beaver et al., 2011). Similarly, some authors have underlined an abnormal connectivity between the PCC and the anterior part of the insula in heroin addicts (Li et al., 2013) as well as between the PCC and DLPFC in recently abstinent cocaine addicts during negative

emotional experience (Albein-Urios et al., 2012). Altogether, these preliminary results tentatively propose a neural pathway for an exacerbated feeling of craving in highly impulsive cigarette smokers.

Overall, the results of our study may have implications for the understanding of the neural relationship between the reward-related personality trait of impulsivity and cue-elicited craving. Importantly, both impulsivity and craving are phenotypes that have become major targets of psychological, pharmacological and brain stimulation interventions in the field of addiction (Barr et al., 2011; Rose et al., 2011; Li et al., 2013; Sheffer et al., 2013), and the brain stimulation literature has recently raised the possibility that the mechanisms underlying impulsivity and craving may partially overlap (Amiaz et al., 2009; Sheffer et al., 2013). However, a few limitations must be considered. Indeed, the PPI results need to be cautiously interpreted because these analyses do not allow determining the direction of the relationship between the PCC and the insula, DLPFC as well as the dACC. Here, the activity of the PCC was negatively correlated with the activity of these structures, however we do not know if it is the reduced activity within the PCC observed in highly impulsive smokers that lifts inhibition towards these structures, or it is the activation of the insula, DLPFC and dACC that down regulate PCC function. Additionally, both the dACC and DLPFC, which presented a negative connectivity with the PCC were not significantly activated during smoking cue responses. One plausible explanation is that our participants had not been abstinent overnight for the study (they smoked 30 to 40 minutes prior to the fMRI session). For instance, important evidences have underlined that compared to relatively non-deprived smokers, overnight deprived smokers present significantly greater activations, amongst other regions, in the DLPFC and regions of the cingulate cortex (McClernon et al., 2009; Engelmann et al., 2012). Finally, the

brain response to smoking cues could, in part, be influenced by the participants' simple motor task (i.e. press of a button) during viewing of appetitive and neutral pictures (Taylor et al., 2003). However, here, we did not observe any activation in premotor and motor areas, even in exploratory analyses.

Although there is a vast array of clinical and experimental literature on the relationship between impulsivity traits and drug craving, this is the first study to examine the neural correlates underlying their relationship. This exploratory work reveals a potential pathway by which impulsive traits influence the brain response to smoking cues. As impulsivity is both a solid indicator of relapse and a core feature of smoking behavior, our findings are relevant from a cessation treatment point of view. In effect, present results combined with several other findings support the necessity of treatment interventions based on reward-related personality traits such as impulsivity to alleviate feelings of craving and propose a potential pathway, that needs to be investigated further, by which impulsivity and craving interact. For the moment, our results will need to be replicated in chronic smokers as well as in patients abusing other psychoactive substances, and should encourage further research on the PCC in drug addiction, which remains poorly understood at the moment, although it is one of the most consistently activated regions in fMRI studies examining the neural correlates of cue-elicited alcohol, drug and tobacco cravings.

Conflict of Interest Statement

All authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

This study was funded by grants from *Canadian Institutes of Health Research* (SP) and the *Fonds de Recherche du Québec en Santé* (SP). SP is holder of a Junior 1 Young Investigator Award from the *Fonds de la Recherche du Québec en Santé*.

References

- Abrams, D. B., Monti, P. M., Carey, K. B., Pinto, R. P. and Jacobus, S. I. (1988). Reactivity to smoking cues and relapse: two studies of discriminant validity. *Behav Res Ther* **26**:3, 225-233.
- Abrams D. B., Niaura, R., Brown, R. A., Emmons, K. M., Goldstein, M. G., Monti, P. M. (2003). *The Tobacco Treatment Handbook: A Guide to Best Practices*. New York: Guilford Press.
- Albein-Urios, N., Verdejo-Roman, J., Asensio, S., Soriano-Mas, C., Martinez-Gonzalez, J. M. and Verdejo-Garcia, A. (2012). Re-appraisal of negative emotions in cocaine dependence: dysfunctional corticolimbic activation and connectivity. *Addict Biol*.
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. and Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* **104**:4, 653-660.
- Azizian, A., Monterosso, J., O'Neill, J. and London, E. D. (2009). Magnetic resonance imaging studies of cigarette smoking. *Handb Exp Pharmacol* **192**, 113-143.
- Barr, M. S., Farzan, F., Wing, V. C., George, T. P., Fitzgerald, P. B. and Daskalakis, Z. J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *Int Rev Psychiatry* **23**:5, 454-466.
- Beaver, J. D., Long, C. J., Cole, D. M., Durcan, M. J., Bannon, L. C., Mishra, R. G. and Matthews, P. M. (2011). The effects of nicotine replacement on cognitive brain activity during smoking withdrawal studied with simultaneous fMRI/EEG. *Neuropsychopharmacology* **36**:9, 1792-1800.
- Bechara, A., Damasio, H. and Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* **10**:3, 295-307.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. and Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* **67**:3, 588-597.
- Bedi, G., Preston, K. L., Epstein, D. H., Heishman, S. J., Marrone, G. F., Shaham, Y. and de Wit, H. (2011). Incubation of cue-induced cigarette craving during abstinence in human smokers. *Biol Psychiatry* **69**:7, 708-711.
- Benedict, R. H., Shucard, D. W., Santa Maria, M. P., Shucard, J. L., Abara, J. P., Coad, M. L., Wack, D., Sawusch, J. and Lockwood, A. (2002). Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* **14**:4, 637-645.
- Berlin, I., Singleton, E. G. and Heishman, S. J. (2010). Validity of the 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire in treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res* **12**:5, 500-507.

Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Olmstead, R. E., Jou, J., Tiongson, E., Allen, V., Scheibal, D., London, E. D., Monterosso, J. R., Tiffany, S. T., Korb, A., Gan, J. J. and Cohen, M. S. (2007). Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry* **62**:6, 642-651.

Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R. and Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* **70**:8, 785-793.

Chua, H. F., Ho, S. S., Jasinska, A. J., Polk, T. A., Welsh, R. C., Liberzon, I. and Strecher, V. J. (2011). Self-related neural response to tailored smoking-cessation messages predicts quitting. *Nat Neurosci* **14**:4, 426-427.

Cosci, F., Corlando, A., Fornai, E., Pistelli, F., Paoletti, P. and Carrozzi, L. (2009). Nicotine dependence, psychological distress and personality traits as possible predictors of smoking cessation. Results of a double-blind study with nicotine patch. *Addict Behav* **34**:1, 28-35.

Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* **10**:1, 59-70.

Crawford, A. M., Pentz, M. A., Chou, C. P., Li, C. and Dwyer, J. H. (2003). Parallel developmental trajectories of sensation seeking and regular substance use in adolescents. *Psychol Addict Behav* **17**:3, 179-192.

Culbertson, C. S., Bramen, J., Cohen, M. S., London, E. D., Olmstead, R. E., Gan, J. J., Costello, M. R., Shulenberg, S., Mandelkern, M. A. and Brody, A. L. (2011). Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. *Arch Gen Psychiatry* **68**:5, 505-515.

David, S. P., Munafo, M. R., Johansen-Berg, H., Mackillop, J., Sweet, L. H., Cohen, R. A., Niaura, R., Rogers, R. D., Matthews, P. M. and Walton, R. T. (2007). Effects of Acute Nicotine Abstinence on Cue-elicited Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation in Female Cigarette Smokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Brain Imaging Behav* **1**:3-4, 43-57.

Denny, B. T., Kober, H., Wager, T. D. and Ochsner, K. N. (2012). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* **24**:8, 1742-1752.

Devinsky, O., Morrell, M. J. and Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* **118** (Pt 1), 279-306.

Doran, N., Cook, J., McChargue, D. and Spring, B. (2009). Impulsivity and cigarette craving: differences across subtypes. *Psychopharmacology (Berl)* **207**:3, 365-373.

- Doran, N., Spring, B. and McChargue, D. (2007). Effect of impulsivity on craving and behavioral reactivity to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)* **194:2**, 279-288.
- Doran, N., Spring, B., McChargue, D., Pergadia, M. and Richmond, M. (2004). Impulsivity and smoking relapse. *Nicotine Tob Res* **6:4**, 641-647.
- Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y., Brown, V. L. and Cinciripini, P. M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage* **60:1**, 252-262.
- Ernst, M., Luckenbaugh, D. A., Moolchan, E. T., Leff, M. K., Allen, R., Eshel, N., London, E. D. and Kimes, A. (2006). Behavioral predictors of substance-use initiation in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* **117:6**, 2030-2039.
- Etkin, A., Egner, T. and Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* **15:2**, 85-93.
- Fagerstrom, K. O. and Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* **12:2**, 159-182.
- Falk, E. B., Berkman, E. T., Whalen, D. and Lieberman, M. D. (2011). Neural activity during health messaging predicts reductions in smoking above and beyond self-report. *Health Psychol* **30:2**, 177-185.
- Ferguson, J., Bauld, L., Chesterman, J. and Judge, K. (2005). The English smoking treatment services: one-year outcomes. *Addiction* **100 Suppl 2**, 59-69.
- Franklin, T. R., Lohoff, F. W., Wang, Z., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., Jens, W., Cruz, J., Kampman, K., Ehrman, R., Berrettini, W., Detre, J. A., O'Brien, C. P. and Childress, A. R. (2009). DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues. *Neuropsychopharmacology* **34:3**, 717-728.
- Fransson, P. and Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* **42:3**, 1178-1184.
- Franzen, J. D., Heinrichs-Graham, E., White, M. L., Wetzel, M. W., Knott, N. L. and Wilson, T. W. (2013). Atypical coupling between posterior regions of the default mode network in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pharmaco-magnetoencephalography study. *J Psychiatry Neurosci* **38:3**, 120054.
- Friston, K. J. (1995). Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* **15:3**, 361-370.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E. and Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* **6:3**, 218-229.

Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A. and Stein, E. A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage* **17**:4, 1820-1829.

Gilbert, D. G. and Rabinovich, N. E. (1999). *International Smoking Image Series (With Neutral Counterparts)*, version 1.2. Southern Illinois University: Southern Illinois University.

Gloria, R., Angelos, L., Schaefer, H. S., Davis, J. M., Majeskie, M., Richmond, B. S., Curtin, J. J., Davidson, R. J. and Baker, T. B. (2009). An fMRI investigation of the impact of withdrawal on regional brain activity during nicotine anticipation. *Psychophysiology* **46**:4, 681-693.

Goudriaan, A. E., de Ruiter, M. B., van den Brink, W., Oosterlaan, J. and Veltman, D. J. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* **15**:4, 491-503.

Hanlon, C. A., Jones, E. M., Li, X., Hartwell, K. J., Brady, K. T. and George, M. S. (2012). Individual variability in the locus of prefrontal craving for nicotine: implications for brain stimulation studies and treatments. *Drug Alcohol Depend* **125**:3, 239-243.

Hare, T. A., Malmaud, J. and Rangel, A. (2011). Focusing attention on the health aspects of foods changes value signals in vmPFC and improves dietary choice. *J Neurosci* **31**:30, 11077-11087.

Hartwell, K. J., Johnson, K. A., Li, X., Myrick, H., LeMatty, T., George, M. S. and Brady, K. T. (2011). Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. *Addict Biol* **16**:4, 654-666.

Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. and Woodruff, P. W. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* **41**:14, 1959-1966.

Jha, P., Ramasundarhettige, C., Landsman, V., Rostron, B., Thun, M., Anderson, R. N., McAfee, T. and Peto, R. (2013). 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* **368**:4, 341-350.

Joos, L., Goudriaan, A. E., Schmaal, L., De Witte, N. A., Van den Brink, W., Sabbe, B. G. and Dom, G. (2013). The relationship between impulsivity and craving in alcohol dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* **226**:2, 273-283.

Kadota, H., Sekiguchi, H., Takeuchi, S., Miyazaki, M., Kohno, Y. and Nakajima, Y. (2010). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in the inhibition of stereotyped responses. *Exp Brain Res* **203**:3, 593-600.

King, B. A., Dube, S. R. and Tynan, M. A. (2012). Current tobacco use among adults in the United States: findings from the National Adult Tobacco Survey. *Am J Public Health* **102**:11, e93-e100.

Kluetsch, R. C., Schmahl, C., Niedtfeld, I., Densmore, M., Calhoun, V. D., Daniels, J., Kraus, A., Ludaescher, P., Bohus, M. and Lanius, R. A. (2012). Alterations in default mode network connectivity during pain processing in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* **69**:10, 993-1002.

Korhonen, T., Levalahti, E., Dick, D. M., Pulkkinen, L., Rose, R. J., Kaprio, J. and Huizink, A. C. (2010). Externalizing behaviors and cigarette smoking as predictors for use of illicit drugs: a longitudinal study among Finnish adolescent twins. *Twin Res Hum Genet* **13**:6, 550-558.

Kuhn, S. and Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci* **33**:7, 1318-1326.

Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R. and Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* **214**:5-6, 519-534.

Lang, P. J., Öhman, A. and Vaitl, D. (1988). *The International Affective Picture System (photographic slides)*. Gainesville, FL: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.

Li, Q., Yang, W. C., Wang, Y. R., Huang, Y. F., Li, W., Zhu, J., Zhang, Y., Zhao, L. Y., Qin, W., Yuan, K., von Deneen, K. M., Wang, W. and Tian, J. (2013). Abnormal function of the posterior cingulate cortex in heroin addicted users during resting-state and drug-cue stimulation task. *Chin Med J (Engl)* **126**:4, 734-739.

Li, X., Hartwell, K. J., Owens, M., Lematty, T., Borckardt, J. J., Hanlon, C. A., Brady, K. T. and George, M. S. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry* **73**:8, 714-720.

Lieberman, M. D. (2010). *Social cognitive neuroscience*. New York: McGraw-Hill.

Lindstrom, M. (2001). Desire to stop smoking among intermittent and daily smokers: a population-based study. *Tob Control* **10**:4, 396-397.

Liu, X., Powell, D. K., Wang, H., Gold, B. T., Corbly, C. R. and Joseph, J. E. (2007). Functional dissociation in frontal and striatal areas for processing of positive and negative reward information. *J Neurosci* **27**:17, 4587-4597.

London, E. D., Simon, S. L., Berman, S. M., Mandelkern, M. A., Lichtman, A. M., Bramen, J., Shinn, A. K., Miotto, K., Learn, J., Dong, Y., Matochik, J. A., Kurian, V., Newton, T., Woods, R., Rawson, R. and Ling, W. (2004). Mood disturbances and regional cerebral

metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry* **61**:1, 73-84.

Lundqvist, T. (2010). Imaging cognitive deficits in drug abuse. *Curr Top Behav Neurosci* **3**, 247-275.

McBride, D., Barrett, S. P., Kelly, J. T., Aw, A. and Dagher, A. (2006). Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* **31**:12, 2728-2738.

McClernon, F. J., Kozink, R. V., Lutz, A. M. and Rose, J. E. (2009). 24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. *Psychopharmacology (Berl)* **204**:1, 25-35.

McClernon, F. J., Kozink, R. V. and Rose, J. E. (2008). Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology* **33**:9, 2148-2157.

Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H. and Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* **12**:3, 131-143.

Mitchell, S. H. (2004). Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. *Behav Cogn Neurosci Rev* **3**:4, 261-275.

Nestor, L., McCabe, E., Jones, J., Clancy, L. and Garavan, H. (2011). Differences in "bottom-up" and "top-down" neural activity in current and former cigarette smokers: Evidence for neural substrates which may promote nicotine abstinence through increased cognitive control. *Neuroimage* **56**:4, 2258-2275.

Netter, P., Hennig, J. and Roed, I. S. (1996). Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior. *Neuropsychobiology* **34**:3, 155-165.

Norregaard, J., Tonnesen, P., Simonsen, K., Petersen, L. and Sawe, U. (1992). Smoking habits in relapsed subjects from a smoking cessation trial after one year. *Br J Addict* **87**:8, 1189-1194.

Paliwal, P., Hyman, S. M. and Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* **93**:3, 252-259.

Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., Bongers, P., Beunen, S. and Jansen, A. (2013). Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*.

- 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 (Berl)* **219**:2, 511-518.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. and Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* **51**:6, 768-774.
- Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., Conrod, P. J., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Itterman, B., Lathrop, M., Martinot, J. L., Paus, T., Poline, J. B., Robbins, T. W., Rietschel, M., Smolka, M., Strohle, A., Struve, M., Loth, E., Schumann, G., Buchel, C. and Consortium, I. (2011). Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am J Psychiatry* **168**:5, 540-549.
- Philippi, C. L., Duff, M. C., Denburg, N. L., Tranel, D. and Rudrauf, D. (2012). Medial PFC damage abolishes the self-reference effect. *J Cogn Neurosci* **24**:2, 475-481.
- Qin, P. and Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage* **57**:3, 1221-1233.
- Reynolds, B., Richards, J. B., Horn, K. and Karraker, K. (2004). Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behav Processes* **65**:1, 35-42.
- Rose, J. E., McClernon, F. J., Froeliger, B., Behm, F. M., Preud'homme, X. and Krystal, A. D. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes. *Biol Psychiatry* **70**:8, 794-799.
- Sato, J. R., Hoexter, M. Q., Castellanos, X. F. and Rohde, L. A. (2012). Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. *PLoS One* **7**:9, e45671.
- Shaurya Prakash, R., De Leon, A. A., Klatt, M., Malarkey, W. and Patterson, B. (2013). Mindfulness disposition and default-mode network connectivity in older adults. *Soc Cogn Affect Neurosci* **8**:1, 112-117.
- Sheffer, C. E., Mennemeier, M., Landes, R. D., Bickel, W. K., Brackman, S., Dornhoffer, J., Kimbrell, T. and Brown, G. (2013). Neuromodulation of delay discounting, the reflection effect, and cigarette consumption. *J Subst Abuse Treat*.
- Shiffman, S., Engberg, J. B., Paty, J. A., Perz, W. G., Gnys, M., Kassel, J. D. and Hickcox, M. (1997). A day at a time: predicting smoking lapse from daily urge. *J Abnorm Psychol* **106**:1, 104-116.
- Skinner, M. D. and Aubin, H. J. (2010). Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev* **34**:4, 606-623.

- Smolka, M. N., Buhler, M., Klein, S., Zimmermann, U., Mann, K., Heinz, A. and Braus, D. F. (2006). Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)* **184**:3-4, 577-588.
- Spielberger, C. D., Gorssuch, R.L., Lushene, P.R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Consulting Psychologists Press, Inc.*
- Spinella, M. (2002). Correlations between orbitofrontal dysfunction and tobacco smoking. *Addict Biol* **7**:4, 381-384.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E. and Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences* **47**:5, 385-395.
- Stippe Kohl, B., Winkler, M. H., Walter, B., Kagerer, S., Mucha, R. F., Pauli, P., Vaitl, D. and Stark, R. (2012). Neural responses to smoking stimuli are influenced by smokers' attitudes towards their own smoking behaviour. *PLoS One* **7**:11, e46782.
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R. and Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage* **18**:3, 650-659.
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* **23**:3, 215-224.
- Tiffany, S. T. and Conklin, C. A. (2000). A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction* **95 Suppl 2**, S145-153.
- Torta, D. M. and Cauda, F. (2011). Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study. *Neuroimage* **56**:4, 2157-2172.
- Tziortzis, D., Mahoney, J. J., 3rd, Kalechstein, A. D., Newton, T. F. and De la Garza, R., 2nd (2011). The relationship between impulsivity and craving in cocaine- and methamphetamine-dependent volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* **98**:2, 196-202.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* **15**:1, 273-289.
- VanderVeen, J. W., Cohen, L. M., Cukrowicz, K. C. and Trotter, D. R. (2008). The role of impulsivity on smoking maintenance. *Nicotine Tob Res* **10**:8, 1397-1404.
- Vanderveen, J. W., Cohen, L. M., Trotter, D. R. and Collins, F. L., Jr. (2008). Impulsivity and the role of smoking-related outcome expectancies among dependent college-aged cigarette smokers. *Addict Behav* **33**:8, 1006-1011.

- Vollstadt-Klein, S., Kobiella, A., Buhler, M., Graf, C., Fehr, C., Mann, K. and Smolka, M. N. (2011). Severity of dependence modulates smokers' neuronal cue reactivity and cigarette craving elicited by tobacco advertisement. *Addict Biol* **16**:1, 166-175.
- Wegmann, L., Buhler, A., Strunk, M., Lang, P. and Nowak, D. (2012). Smoking cessation with teenagers: the relationship between impulsivity, emotional problems, program retention and effectiveness. *Addict Behav* **37**:4, 463-468.
- Weissman, D. H., Giesbrecht, B., Song, A. W., Mangun, G. R. and Woldorff, M. G. (2003). Conflict monitoring in the human anterior cingulate cortex during selective attention to global and local object features. *Neuroimage* **19**:4, 1361-1368.
- Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J. and Woldorff, M. G. (2005). Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cereb Cortex* **15**:2, 229-237.
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., Delgado, M. R. and Fiez, J. A. (2005). Instructed smoking expectancy modulates cue-elicited neural activity: a preliminary study. *Nicotine Tob Res* **7**:4, 637-645.
- Wong, S. L., Shields, M., Leatherdale, S., Malaisson, E. and Hammond, D. (2012). Assessment of validity of self-reported smoking status. *Health Rep* **23**:1, 47-53.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. and Naumer, M. J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *J Neurosci* **29**:15, 4922-4929.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. and Naumer, M. J. (2012). Functional neuroimaging studies in addiction: multisensory drug stimuli and neural cue reactivity. *Neurosci Biobehav Rev* **36**:2, 825-835.
- Yucel, M. and Lubman, D. I. (2007). Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: implications for diagnosis, treatment and prevention. *Drug Alcohol Rev* **26**:1, 33-39.

Table I. Demographic data.

Questionnaires	Mean results
STAI (State-Trait Anxiety Inventory)	35.6 (SD: 8.0)
BDI (Beck Depression Inventory)	5.3 (SD: 6.0)
FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence)	4.3 (SD: 2.6)
FTCQ-12 (French Tobacco Craving Questionnaire)	3.6 (SD: 1.0)
Readiness to Quit Ladder	5.2 (SD: 1.3)
BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale)	63.7 (SD: 10.8)

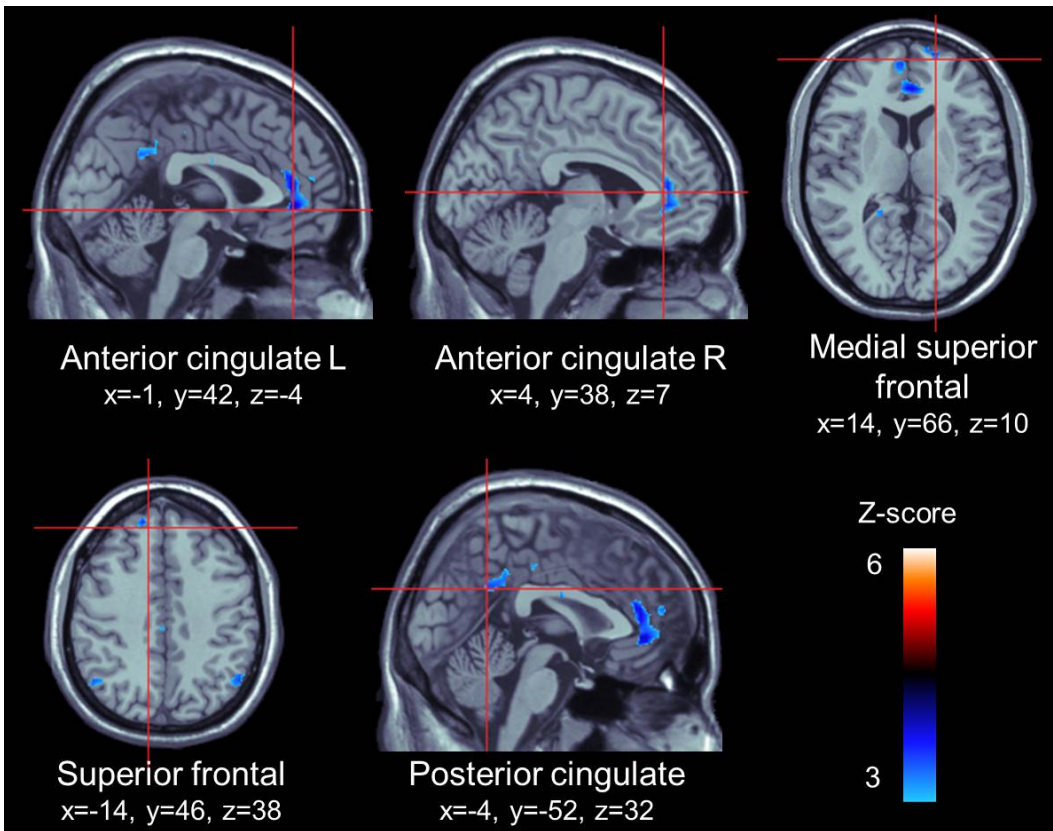
Standard deviation (SD) in parentheses.

Table II. ROI activations during viewing of appetitive cigarette and neutral images.

Brain region	R/L	BA	MNI coordinates			Z-score	Voxels	p-value
			x	y	z			
Smoking > neutral								
Anterior cingulate gyrus	L	32	-1	42	-4	3.54	170	0.008
	R	24	4	38	7	3.48	170*	0.008
Medial superior frontal	R	10	14	66	10	3.43	24	0.025
Superior frontal gyrus	L	9	-14	46	38	3.32	24	0.038
Posterior cingulate gyrus	L	31	-4	-52	32	3.27	84	0.021
Neutral > smoking								
No significant activations in the ROIs								

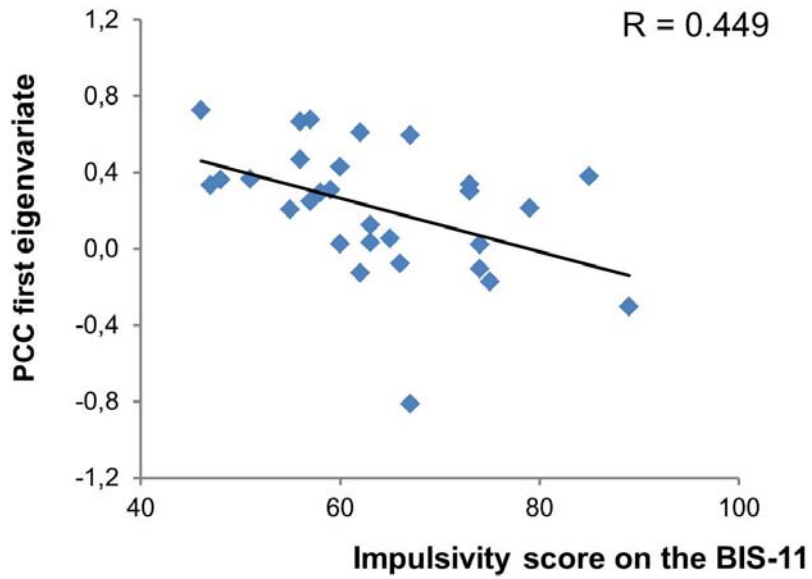
R = Right; L = Left; BA = Brodmann area; * same cluster as above; p-value is corrected at <0.05.

Figure 1. ROI activations during viewing of appetitive cigarette images (relative to neutral images).



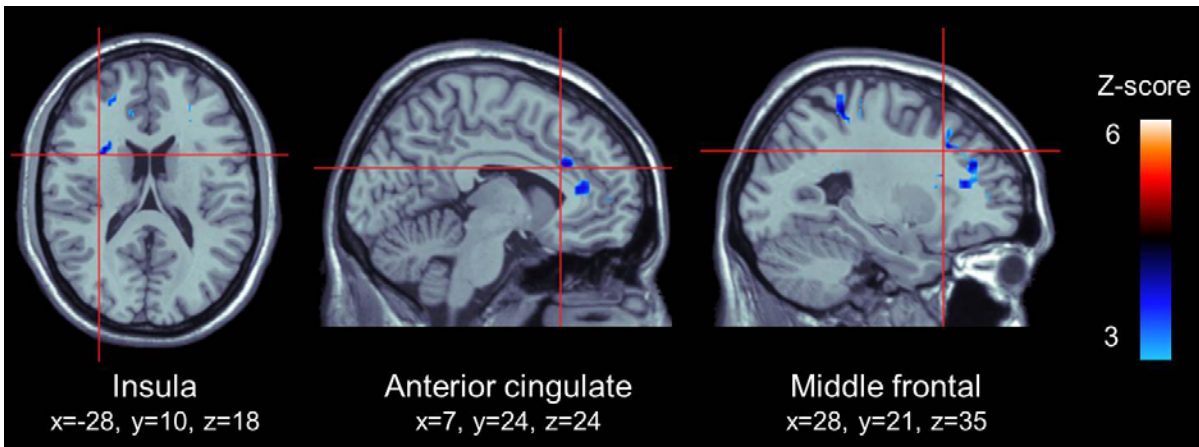
All highlighted regions in this figure were significantly activated. Transition from blue to red color represents increases in Z-scores.

Figure 2. Significant relationship between impulsivity levels and posterior cingulate cortex activity.



PCC=Posterior cingulate cortex; BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale.

Figure 3. ROI that presented a significant negative connectivity with the posterior cingulate cortex.



All highlighted regions in this figure were significantly activated. Transition from blue to red color represents increases in Z-scores.

3. Conclusion

3.1 Principaux résultats

3.1.1 Mécanismes neuronaux du « craving »

Étant donné le lien étroit entre les traits de personnalité impulsifs et le « craving » en toxicomanie, le but de cette étude était d'explorer ce lien pour la première fois au niveau cérébral chez les consommateurs de cigarette. Tout d'abord, la réponse cérébrale des fumeurs aux stimuli appétitifs de cigarettes relativement aux stimuli neutres comprenait une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur (ventral) et postérieur ainsi que du cortex préfrontal médian. Selon Engelmann et al. (2012), ces 3 régions se trouvent parmi les plus significativement activées lors d'études de « craving » de la cigarette. En effet, l'action du cortex cingulaire antérieur ventral s'avère primordiale lors du « craving » étant donné que cette région est directement impliquée dans l'évaluation de l'importance attribuée à l'information émotionnelle et motivationnelle (telle qu'évoquée par des images appétitives de cigarettes) (Devinsky, Morrell & Vogt 1995) et de surcroît, dans la régulation de la réponse émotionnelle (Etkin, Egner & Kalisch 2011). Les fonctions du CCP, quant à elles, comprennent l'ensemble des processus de la mémoire autobiographique et d'autres processus d'introspection et de référence à soi (Torta & Cauda 2011). Ainsi, nos résultats suggèrent qu'à la vue d'images de cigarettes, les fumeurs se remémorent des souvenirs/contextes de consommation; et que ces souvenirs pourraient être à l'origine de la motivation à rechercher la substance (Muller 2013). Enfin, au même titre que le CCP, le cortex préfrontal médian s'occupe de l'activité d'introspection du cerveau. Fait intéressant, Falk et al. (2011) ont rapporté qu'une augmentation de l'activité du cortex préfrontal médian et du CCP, alors que

leurs participants étaient exposés à des publicités anti-tabac, était positivement corrélée avec le taux de succès de cessation tabagique un mois plus tard. Comme cette activité reflète un processus d'introspection, les auteurs proposent que plus un individu fait une connexion entre le contenu de ces publicités anti-tabac et lui-même, plus il a la chance d'orienter ses propres comportements à ceux présentés dans les publicités. Par conséquent, dans la présente étude, il est tout à fait possible que le fait de relier le contenu des images appétitives de cigarette à soi-même (à son comportement) aille promouvoir, au contraire, un comportement de consommation.

3.1.2 Influence de l'impulsivité sur le « craving »

Ensuite, conformément à la littérature sur d'autres substances, la présente étude a relevé une corrélation positive significative entre le score d'impulsivité du BIS-11 et les niveaux de « craving » rapportés par les fumeurs (Doran et al., 2007; Doran et al., 2009; Tziortzis et al., 2011; Papachristou et al., 2012; Joos et al., 2013; Papachristou et al., 2013). Parmi les trois différentes sous-échelles du BIS-11, c'est le facteur de non planification qui a présenté la plus robuste relation avec les « cravings ». Ce facteur se rapporte à un manque de réflexion, de préméditation et de contrôle de soi (Stanford et al., 2009); toutes des caractéristiques nettement associées à la dépendance et à la rechute.

De façon importante, l'impulsivité mesurée à l'aide du BIS-11 était directement associée à l'activité du CCP durant la réponse du cerveau à des stimuli de cigarette. Plus les fumeurs présentaient de forts traits d'impulsivité, moins le CCP était fortement activé. Spécifiquement, c'est la capacité de planifier, de préméditer et de se contrôler, qui était négativement corrélée avec l'activité du CCP. Ce résultat est d'autant plus intéressant que le CCP est invariablement activé dans l'ensemble des méta-analyses et revues de littérature sur les corrélats neuronaux

du « craving » pour la cigarette, l'alcool et la cocaïne (Chase, Eickhoff, Laird & Hogarth 2011; Kuhn & Gallinat 2011; Engelmann et al., 2012; Yalachkov, Kaiser & Naumer 2012; Schacht, Anton & Myrick 2013). Cependant, il existe un fort décalage entre la théorie et les résultats empiriques actuels. En effet, le rôle du CCP en toxicomanie reste encore trop peu étudié et discuté malgré son importance (Chase et al., 2011; Kuhn & Gallinat 2011; Engelmann et al., 2012). Parmi le nombre limité d'études sur le sujet, quatre mettent en relief une fonction de régulation du « craving » parmi les rôles du CCP. Effectivement, dans un rapport de cas, Jarraya et al. (2010) ont noté que suivant un accident vasculaire cérébral ayant fait une lésion au niveau du CCP, une fumeuse ne rapportait soudainement plus de « cravings », d'envies et avait perdu l'intérêt de fumer. Une autre étude a montré que l'activation du CCP lors de la réponse aux stimuli de cigarette était positivement corrélée avec le « craving » ressenti des participants (Franklin et al., 2011). D'un autre côté, Brody et ses collaborateurs (2007) suggèrent que le fait de tenter d'inhiber son « craving » pour la cigarette est directement lié à une augmentation de l'activité du CCP. Enfin, selon Sutherland et al. (2013), les niveaux subjectifs de « craving » pour la cocaïne présentaient une relation négative avec l'activité du CCP chez des individus dépendants lorsque ceux-ci observaient des vidéos appétitifs de cocaïne. À l'évidence, ces résultats préliminaires sont contradictoires, en ce sens qu'ils suggèrent que l'activité du CCP pourrait, d'une part, promouvoir les envies de fumer (« cravings »), ou permettre au fumeur, au contraire, d'exercer une auto-régulation sur celles-ci. On notera, toutefois, que le même genre de rôles contradictoires ont été proposés pour d'autres régions du cerveau, telles que le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Malgré leur caractère contradictoire, ces premiers efforts de théorisation traduisent une reconnaissance grandissante dans la

communauté scientifique de l'importance du CCP dans les « cravings » pour l'ensemble des substances psycho-actives, et pour la cigarette en particulier.

Il est important de mentionner que nous n'avons observé aucune relation directe entre les niveaux d'impulsivité et l'activité du CPFDL et du cortex orbitofrontal; deux régions centrales dans l'étude du contrôle des impulsions. Effectivement, l'activité de ces deux régions a été systématiquement associée aux essais où la réponse doit être inhibée lors d'une tâche de «Go-Nogo» (Liddle, Kiehl & Smith 2001; Tamm, Menon & Reiss 2002), aux processus de contrôle pendant la tâche du Stroop (MacDonald, Cohen, Stenger & Carter 2000) ainsi qu'à la prise de décision dans la tâche d'«Iowa gambling task» (Bechara, Damasio, Tranel & Damasio 1997). Or, ces tâches de prise de décision et d'inhibition de la réponse ne mesurent qu'une composante de l'ensemble d'un comportement impulsif au lieu de capturer le phénomène plus complexe comme les pensées, les émotions et les comportements qui en découlent. Ainsi, il est possible que le trait de personnalité d'impulsivité se réfère à des processus neuronaux bien plus élaborés et complexes que ceux impliqués dans des phénomènes éphémères de prise de décision ou d'inhibition de la réponse; ce qui peut expliquer pourquoi l'activité dans ces régions n'était pas corrélée avec l'impulsivité mesurée par le BIS-11.

3.1.2.1 La mémoire autobiographique et son lien avec le « craving »

Bien qu'il existe encore nombreuses incertitudes quant aux fonctions spécifiques du CCP; grâce à ses multiples connexions structurelles avec d'autres régions, le CCP est considéré comme la plaque-tournante de plusieurs systèmes fonctionnels (Hagmann et al., 2008). Effectivement, le CCP est impliqué dans certains processus cognitifs comme la mémoire épisodique (Cabeza & Nyberg 2000; Maddock, Garrett & Buonocore 2001) et la reconnaissance de mots, d'objets et d'endroits familiers (Sugiura, Shah, Zilles & Fink 2005),

mais aussi l'évaluation de la position du corps dans l'espace immédiat (Vogt & Laureys 2005) ainsi que le recueil de l'information sensorielle (Raichle et al., 2001).

Comparativement à la mémoire de stimuli validés et impersonnels que l'on essaie de mesurer en contexte expérimental (p. ex. des mots, des images), les mémoires autobiographiques sont nettement plus complexes, émotionnelles et elles combinent plusieurs types d'information sensorielle. L'information que le souvenir autobiographique contient (p. ex. endroit, actions, individus, objets, pensées, émotions, odeurs) prend la forme d'une image mentale (Brewer 1996). Évidemment, le fait de se rappeler un souvenir est accompagné du sentiment d'avoir vécu cette expérience lorsqu'elle s'est produite. Bien des études de TEP et d'IRMf ont montré que le CCP était la région la plus significativement activée lors du rappel en mémoire des souvenirs autobiographiques (Maddock et al., 2001; Summerfield, Hassabis & Maguire 2009). En effet, le CCP, qui possède de fortes connexions réciproques avec le cortex parahippocampique et entorhinal, est directement impliqué dans le rappel d'événements et d'endroits familiers (Morris, Petrides & Pandya 1999). De surcroît, comme preuves à l'appui, certains auteurs ont souligné qu'une baisse de l'activité métabolique du CCP était l'un des principaux facteurs de prédiction (en neuroimagerie) du développement de la maladie de l'Alzheimer (Minoshima et al., 1997). Pour en revenir à la toxicomanie, Schacht et al. (2013) prétend que pour différencier le patron d'activation d'individus dépendants à l'alcool à des participants contrôles lorsque ceux-ci sont amenés à regarder des stimuli induisant un état de « craving » pour l'alcool, il ne faut pas tenir compte de l'activité du striatum ventral ou du cortex cingulaire antérieur, mais bien de l'activité dans le CCP. Ainsi, autant les alcooliques que les participants contrôles (consommateurs plus ou moins réguliers) vont montrer une activité importante dans le système de la récompense et dans le système limbique (p. ex.

cortex cingulaire antérieur). Leurs résultats suggèrent plutôt que la différence principale réside en ce que les alcooliques comparativement aux contrôles vont davantage se remémorer des souvenirs (agréables) de la consommation (via une activité du CCP). Cela pourrait être à l'origine de la sensation de « craving ».

Dans les théories et modèles classiques de la dépendance, il existe un certain paradoxe entre la motivation à rechercher la substance qui augmente avec le temps et le plaisir de consommer qui diminue avec le temps. Conséquemment, dans ces modèles, on postule que la dépendance proviendrait principalement d'un dérèglement de la motivation à consommer. Même s'il existe un fort niveau de consensus dans la communauté scientifique quant au rôle clé de la composante motivationnelle de la récompense dans le phénomène de la dépendance, cela n'invalide pas pour autant l'importance de la composante hédonique. Bien que la toxicomanie s'accompagne, régulièrement, d'une baisse significative du plaisir à consommer, il n'en demeure pas moins que le consommateur doit d'abord passer par une phase de consommation compulsive avant que la substance n'en vienne à acquérir un caractère motivationnel incontrôlable. Or, dans cette phase de transition du simple essai à la compulsion, les puissants effets renforçateurs semblent jouer un rôle déterminant (Wise 1987). Afin de résoudre le paradoxe entre la motivation accrue et la diminution du plaisir à consommer, certains auteurs ont postulé que l'expérience hédonique *passée* laisserait une trace en mémoire qui contribuerait à alimenter la motivation à consommer (Helmuth 2001). En transposant cette notion au modèle de conditionnement du « craving », il a été proposé que c'est via le rappel en mémoire de souvenirs agréables de la consommation que le stimulus conditionné a la capacité d'induire des envies de consommer. Dans cette lignée, certains auteurs ont discuté de la notion de mémoire émotionnelle (hédonique) et autobiographique comme facteur favorisant le

développement de la dépendance (Koob 2009; Muller 2013). Pour qu'il y ait mémoire de consommation, un seul essai avec la substance est nécessaire et cette mémoire de l'expérience peut se conserver une vie entière. Cette mémoire se forme et est réactivée quand l'individu se prépare à consommer, quand il consomme la substance, quand il en ressent les effets aigus, quand il ressent des symptômes de sevrage, lorsqu'il éprouve des envies de consommer et quand il rechute. Ainsi, le rappel en mémoire de ce souvenir agréable peut déclencher des comportements de recherche de la substance (Muller 2013).

Bref, l'ensemble de ces résultats favorise l'inclusion de la mémoire autobiographique de consommation dans les modèles de la dépendance, plus particulièrement dans le modèle de conditionnement classique; faisant ainsi le pont entre l'indice environnemental de la substance (« cue ») et le « craving » induit. Comme l'un des principaux sièges de la mémoire autobiographique s'avère être le CCP, et qu'il est systématiquement activé lors de la réponse du cerveau à des stimuli appétitifs de différentes drogues (alcool, nicotine, cocaïne, amphétamine, etc.), on pourrait penser que le CCP contribue à l'état de « craving » par le biais de la réactivation d'une mémoire du plaisir de la consommation. Cependant, cette hypothèse de la mémoire autobiographique *ne cadre pas* totalement avec nos résultats. En effet, plus les fumeurs présentaient un haut score d'impulsivité, moins grande était l'activité du CCP, mais plus ils rapportaient ressentir un « craving » pour les images appétitives. On aurait dû s'attendre à trouver une plus forte activité du CCP chez les impulsifs en raison du rappel en mémoire de souvenirs de consommation à l'origine du fort « craving » ressenti. Cela suggère que l'activité du CCP durant la réponse cérébrale aux stimuli appétitifs de cigarettes n'impliquait pas forcément la mémoire autobiographique, mais peut-être un processus plus large de référence à soi, comme la mentalisation.

3.1.2.2 Mentalisation et son lien avec le « craving »

Effectivement, outre la mémoire autobiographique, le CCP est impliqué dans les processus généraux d'introspection et de mentalisation. Étant l'une des régions les plus métaboliquement actives au repos, le CCP joue un rôle central dans le réseau cérébral par défaut (« default mode network »); cet état d'éveil, de vigilance et de rêveries au repos qui est suspendu au profit de fonctions exécutives lors de tâches d'attention et de cognition (Gusnard et al., 2001; Raichle et al., 2001). Au repos, le CCP présente une très forte connectivité fonctionnelle avec le précuneus et le cortex préfrontal médian (Raichle et al., 2001; Buckner, Andrews-Hanna & Schacter 2008). Plusieurs auteurs incluent aussi le lobe temporal médian (Greicius, Supekar, Menon & Dougherty 2009), le cortex cingulaire antérieur ventral (Liu, Zhuang, Peng, Yu & Yang 2007) et le lobule pariétal inférieur (Buckner et al., 2008) dans le réseau cérébral par défaut. Ainsi, dans le cadre du réseau cérébral par défaut, le CCP et le cortex préfrontal médian seraient, à eux deux, le siège des processus de référence à soi ou d'introspection/mentalisation tels le rappel de mémoires autobiographiques, la projection de soi dans le futur et l'imagination (imaginer des situations ni présentes, ni passées) (Mével et al., 2010). Ici, par mentalisation, nous faisons concrètement référence à la capacité de comprendre l'état mental dans lequel nous nous trouvons par l'interprétation de nos désirs, besoins, sentiments, pensées, croyances, buts, etc. Dans plusieurs désordres psychiatriques caractérisés par une forte impulsivité, notamment le trouble de personnalité antisociale et le trouble de personnalité limite, on observe des processus de mentalisation altérés, et dans certains contextes émotionnels, on peut noter une inhibition de l'introspection et de la mentalisation (Wupperman 2006; Bateman & Fonagy 2008). En toxicomanie, Groves et Farmer (1994) suggèrent que la mentalisation (« mindfulness ») est le fait de devenir conscient

des stimuli déclencheurs de « craving » et de décider de ne pas agir sur l'impulsion du moment à l'égard de ces stimuli. Grâce à ce processus de prise de conscience, il arrive un moment où l'individu accepte son « craving » sans se juger et sans réagir (Witkiewitz, Marlatt & Walker 2005). Par exemple, les interventions basées sur la mentalisation ont pour but d'augmenter la conscience des individus par rapport à leurs sensations, leurs états et leurs émotions et de changer la manière dont ils jonglent avec ces informations (Marlatt 1994; Bowen & Marlatt 2009). Brown et al. (2007) ont attribué le succès et les bienfaits de ces interventions de mentalisation à une augmentation de la capacité de contrôle sur soi. Concrètement, nombre d'études ont montré que l'exercice fréquent du contrôle de soi, via la mentalisation, était associé à une diminution de la consommation de substances ainsi qu'à un meilleur contrôle émotionnel (Oaten & Cheng 2006). Bref, en ramenant ces résultats à la présente étude, nous suggérons que les fumeurs les plus impulsifs, qui montraient une moins grande activité du CCP, avaient de la difficulté à s'arrêter et à mentaliser les sensations ressenties. Ainsi, sans prise de conscience de l'effet que peut avoir un stimulus conditionné sur le comportement, il ne peut y avoir de contrôle de soi, ce qui mène assurément au libre cours des envies de consommation.

3.1.3 Connectivité fonctionnelle avec le CCP

Afin de mieux comprendre la relation entre l'impulsivité et l'activité du CCP, nous avons mené des analyses de connectivité fonctionnelle pour la tâche de « craving ». Comme résultats, nous avons trouvé que l'activité du CCP présentait une connectivité fonctionnelle négative avec l'activité du cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd), de la partie antérieure de l'insula ainsi que du CPFDL. L'insula antérieure s'occupe notamment de la représentation des informations sensorielles et intéroceptives, ce qui guide la réponse physiologique du corps et

lui donne un rôle majeur dans l'expression des émotions (Craig 2009). Pour ce qui est du CCAd et du CPFDL, ces régions font la coordination des ressources attentionnelles durant l'accomplissement de différentes tâches cognitives (Benedict et al., 2002; Weissman, Giesbrecht, Song, Mangun & Woldorff 2003). De plus, ces régions sont très importantes dans l'initiation de comportements de recherche de la substance en réponse à des stimuli conditionnés (Engelmann et al., 2012). Nous supposons donc que plus les fumeurs étaient impulsifs, moins grande était l'activité du CCP, et au contraire, plus grande était l'activité de l'insula, du CPFDL et du CCAd en réponse à des images appétitives de la cigarette. Pris ensemble, nos résultats suggèrent que nos participants avec des scores élevés d'impulsivité faisaient montre d'une diminution de l'activité d'introspection et de mentalisation nécessaire au contrôle de soi, ce qui favoriserait en retour (1) une forte réponse émotionnelle et physiologique, (2) une réponse attentionnelle augmentée à des stimuli saillants de la substance ainsi que (3) l'initiation de comportements de recherche de la cigarette. Le CCP et le CCAd sont liés anatomiquement par le faisceau cingulaire (« cingulum bundle »). Pour ce qui est de la connectivité anatomique entre le CCP et le CPFDL, et entre le CCP et l'insula, le lien semble moins direct. Par exemple, chez le singe, le CCP et le CPFDL seraient connectés via la liaison anatomique entre l'hippocampe et le CPFDL (Goldman-Rakic, Selemon & Schwartz 1984). De façon similaire, chez le singe, l'insula antérieure montre une connexion avec le CCAd, suggérant ainsi que la liaison CCP-insula passe par le CCAd (Vogt & Pandya 1987). Chez l'humain, parmi le nombre limité d'études de connectivité fonctionnelle en toxicomanie, plusieurs auteurs ont montré que durant une tâche d'attention/vigilance, l'activité du CCP était inversement corrélée à l'activité du CPFDL, du CCAd ainsi que de l'insula chez des fumeurs chroniques (London et al., 2004; Beaver et al., 2011). Similairement, pendant une tâche de

« craving » et de repos, une connectivité fonctionnelle anormale entre le CCP et l'insula a été notée chez des héroïnomanes comparativement à des contrôles non toxicomanes et a également été observée chez des fumeurs abstinents (Li et al., 2013; Sutherland et al., 2013). En résumé, nos résultats de connectivité fonctionnelle proposent une voie cérébrale par le biais de laquelle le « craving » des fumeurs impulsifs serait augmenté.

3.2 Limites

À l'instar de toute étude, celle-ci présente quelques limites dont il est important de discuter. Tout d'abord, nous n'avons pas recruté de groupe contrôle de non-fumeurs. En neuroimagerie, l'utilisation d'un groupe témoin s'avère utile à délimiter la spécificité de la réponse cérébrale obtenue par le groupe d'intérêt. La nécessité de recruter un tel groupe pourrait toutefois varier en fonction de la substance étudiée. Dans le cas de l'alcool, par exemple, l'étude des « cravings » chez des personnes dépendantes nécessite de recruter un groupe témoin, puisque plusieurs personnes dans la population générale ont goûté aux plaisirs de l'alcool sans pour autant développer une dépendance. Ainsi, il y a de fortes probabilités que la vue d'images ou de vidéos appétitifs d'alcool puisse déclencher quand même des envies de consommer dans le groupe contrôle. L'inclusion de ce groupe contrôle peut s'avérer nécessaire si l'on souhaite cerner quelles régions cérébrales seront spécifiquement impliquées dans l'état de « craving » des alcooliques. Or, dans le cas du « craving » de la nicotine, comme la plupart des non-fumeurs ont une aversion pour la cigarette, le recrutement d'un groupe contrôle est moins indispensable pour délimiter les mécanismes neuronaux du « craving » chez des fumeurs dépendants. Aussi, ce n'est possiblement pas un hasard si, parmi les 20 études d'IRMf sur le

« craving » de la cigarette présentées dans la section 1.3.2, 13 études ont choisi, comme nous, de ne pas recruter un groupe contrôle de non-fumeurs.

Une seconde limite de notre étude réside dans le fait que nous avons évalué les mécanismes du « craving » de la cigarette alors que nos participants n'étaient pas dans un état d'abstinence depuis la veille. Ils étaient abstinents depuis 30 à 40 minutes. Or, comme dans leur méta-analyse, Engelman et al. ont relevé que l'état d'abstinence engendrait une augmentation de l'activité du gyrus supérieur frontal et du gyrus lingual comparativement à l'état ad libitum, il aurait peut-être été préférable d'évaluer le « craving » chez nos participants dans un état d'abstinence depuis la veille afin d'augmenter les probabilités de détecter des effets. Néanmoins, il est à rappeler que les différences détectées dans la méta-analyse d'Engelman et al. étaient mineures et que parmi les études qui ont fait la comparaison directe entre les deux états, aucun résultat robuste n'est ressorti (McBride et al., 2006; David et al., 2007; McClernon et al., 2009; Wang et al., 2010). De plus, dans la présente étude, nos participants ont tout de même rapporté des « cravings » de 47 % (sur une échelle de 0 à 100 du plus fort « craving » jamais ressenti) — un état très satisfaisant pour l'étude des mécanismes du « craving » en IRMf.

Ensuite, quant aux types de stimuli utilisés pour induire le « craving », il s'avère évident que des images ne reflètent pas les situations réelles auxquelles les fumeurs font face tous les jours. En fait, aucun type de stimuli ne reflète entièrement une situation réelle, que ce soit des images, des vidéos, des odeurs, le stress, une histoire racontée, un environnement virtuel, le contact direct avec une cigarette (ou un briquet) ou l'imagination. Certaines études ont fait la comparaison directe entre différents types de stimuli et ont trouvé que le contact avec une cigarette réelle engendrait de plus forts « cravings » comparativement à l'imagination, à des

vidéos et à des histoires personnelles de consommation que l'expérimentateur raconte (Niaura et al., 1998; Shadel, Niaura & Abrams 2001). D'autres auteurs ont, quant à eux, rapporté que le stress et les histoires personnelles de consommation avaient autant de chances de provoquer de fortes envies pour l'alcool, la cocaïne et les opioïdes (Fox, Bergquist, Hong & Sinha 2007; Hyman, Fox, Hong, Doebrick & Sinha 2007; Chaplin et al., 2010). Or, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'influence des images par rapport à d'autres types de stimuli sur les « cravings ». Il faut toutefois dire qu'en neuroimagerie, l'utilisation d'images et de vidéos représente 85 % des études, car ces types de stimuli sont simples, efficaces et validés. De plus, comparativement à une histoire racontée ou à la situation où le consommateur doit s'imaginer une scène de consommation pour induire un « craving », la réponse du cerveau à des images et des vidéos nécessitent une moins grande activité cognitive et introspective; ce qui rend l'interprétation des résultats de neuroimagerie beaucoup plus évidente.

Il aurait également pu être préférable de concevoir la tâche de « craving » selon un devis événementiel (« event-related design »), et non un devis en bloc (« block design »). Effectivement, l'utilisation d'un devis événementiel permet une meilleure reconstruction de la réponse hémodynamique pour chacune des conditions. Au contraire, avec un devis en bloc, plus il y a d'événements différents (c.-à-d. stimuli) dans un même bloc, plus on perd la forme de cette réponse hémodynamique. Cependant, comme le but de l'étude était d'investiguer les mécanismes généraux impliqués dans le « craving » et comment ceux-ci allaient être influencés par l'impulsivité, l'utilisation d'un devis en bloc se prêtait mieux à la réponse de cette question; et ce, pour trois raisons. Premièrement, nous nous intéressions moins à la composante temporelle (comment ces mécanismes allaient-ils évoluer dans le temps) qu'à la composante spatiale (quelles régions sont explicitement impliquées) de la tâche de « craving ».

Ainsi, nous avons privilégié l'utilisation d'un maximum d'événements dans un laps de temps restreint, au lieu d'utiliser une série d'événements entrecoupés par de longs repos. Deuxièmement, comme nous voulions étudier le phénomène général du « craving », l'analyse par bloc par rapport à une analyse événementielle offre une interprétation du « craving » qui se rapproche beaucoup plus de ce que les individus vont ressentir en temps réel. Contrairement à l'analyse événementielle qui évalue des processus élémentaires, l'analyse de bloc offre la vision entière de ce qu'est le mécanisme cérébral étant donné que c'est le devis en bloc qui possède la meilleure puissance statistique. Et la troisième raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser le devis en bloc est la caractéristique même du « craving » : il s'agit d'un état. En effet, le « craving » n'apparaît pas et ne disparaît pas instantanément, les envies de consommer s'installent tranquillement et peuvent rester en pensée jusqu'à ce qu'il y ait consommation. Ainsi, pour rester fidèle à cette conception du « craving », il nous a paru nécessaire d'utiliser un devis en bloc dans lequel la condition « craving » et la condition neutre alternaient toutes les 40 secondes.

Dans un monde idéal, avec un plus grand échantillon de sujets, il aurait été avantageux de faire des analyses de sous-groupes distincts, et ainsi comparer l'activité cérébrale liée au « craving » de la cigarette chez des fumeurs hautement impulsifs et chez des fumeurs moins impulsifs. Cependant, avec notre échantillon de 31 participants, la portée de la comparaison entre les sous-groupes (15 et 16 participants) aurait été quelque peu restreinte. Nous avons donc opté pour une analyse de régression entre le niveau d'impulsivité et les activités cérébrales observées durant l'état de « craving ». Dans un même ordre d'idées, il est important de mentionner qu'en termes de niveaux d'impulsivité, selon le BIS-11, la majorité de notre échantillon de participants était considérée dans les limites normales (61% ayant un score

entre 53 et 73) (Patton et al., 1995). Six fumeurs (20%) étaient considérés comme des individus hautement impulsifs; ce qui peut limiter notre capacité de généralisation des résultats.

Enfin, le fait d'avoir utilisé le BIS-11 comme unique mesure d'impulsivité représente une certaine limite. Par exemple, l'ajout d'un second questionnaire d'impulsivité (p. ex. l'«UPPS Impulsive Behavior Scale» ou le «Temperament and Character Inventory») ou d'une mesure comportementale d'impulsivité qui aurait évalué la prise de décision, l'inhibition de la réponse ou la notion de gratification aurait pu renforcer la valeur de nos résultats. Or, comme nous désirions mesurer l'impulsivité au sens le plus large possible, et non pas une composante unique de l'impulsivité, nous avons opté pour l'utilisation d'un questionnaire de personnalité. Il est important de mentionner qu'il n'existe actuellement pas de mesure parfaite de l'impulsivité. Chaque test comporte des désavantages. Considérant que le BIS-11 reste l'un des questionnaires les plus utilisés, car il prend en compte l'impulsivité au niveau comportemental, cognitif et biologique (Whiteside & Lynam 2001); nous nous sommes arrêtés sur ce choix.

3.3 Forces, retombées et recherches futures

Malgré les quelques limites exposées plus haut, la présente étude comporte certaines forces qu'il est important de souligner, notamment la taille de l'échantillon. Effectivement, une trentaine de participants fumeurs pour une étude d'imagerie sur le «craving» est plus qu'adéquat, quand, parmi 20 études similaires, la moyenne de fumeurs était de 19 (Tableau 1, p.16). Ce gros échantillon donne donc un poids certain à la valeur de nos résultats. Une des

forces principales de l'étude est son caractère innovant en ce sens qu'elle a été la première à regarder l'influence de l'impulsivité sur les mécanismes neuronaux du « craving » de la cigarette. Comme les « craving » et l'impulsivité sont fortement liés sur le plan comportemental, il s'avérait primordial d'examiner l'influence de l'un sur l'autre au niveau du cerveau. Également, à l'aide de la connectivité fonctionnelle, cette étude a été la première (du moins, à notre connaissance) à avoir poussé plus loin la compréhension du lien entre les différentes régions cérébrales actives durant un état de « craving ».

À l'aide de l'IRMf, la présente étude a pu faire ressortir, au niveau cérébral, un dénominateur commun entre le trait d'impulsivité et l'état de « craving » déclenché par des stimuli. En effet, d'importants processus d'introspection et de référence à soi semblent être autant impliqués dans l'envie et la motivation de consommer qu'au niveau de l'impulsivité. Ces résultats contribuent donc à la littérature grandissante sur la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) qui, de plus en plus, souligne que les mécanismes neuronaux de l'impulsivité et du « craving » se chevauchent (Fecteau, Fregni, Boggio, Camprodon & Pascual-Leone 2010). Cette littérature a montré, par exemple, que le CPFDL serait l'un des dénominateurs communs entre les envies de consommer et l'impulsivité. En effet, plusieurs auteurs ont montré qu'en stimulant le CPFDL gauche, cette méthode de stimulation corticale non invasive avait la capacité de réduire les « cravings » pour l'alcool, la nicotine et la nourriture pour un certain laps de temps (de jours à mois) (Uher et al., 2005; Boggio et al., 2008; Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus & Zangen 2009). Dans cette lignée, Fecteau et al. (2007) ont rapporté que la stimulation du CPFDL de façon bilatérale avait un effet positif sur la prise de décision rationnelle. Concrètement, les individus ayant reçu un traitement de SMT au CPFDL préalablement ont répondu plus rationnellement sur la tâche d'impulsivité du « Balloon analog

risk task» que lorsqu'ils avaient reçu la SMT contrôle (sans stimulation réelle – placebo). Ces données sont en accord avec le concept selon lequel les « cravings » et la prise de risques proviennent de réponses neuronales et physiologiques similaires. Par son action de régulation sur le système de récompense (« top-down control »), l'activité du CPFDL fera diminuer les comportements de recherche de récompense, les pulsions et l'attention portée à la récompense; ce qui se solde par une diminution du « craving » et des décisions risquées (Fecteau et al., 2010). D'autres études du genre (IRMf, TMS, TEP) seront nécessaires afin d'élucider l'ensemble complet de dénominateurs communs entre le « craving » et l'impulsivité dans un but futur d'amélioration des traitements, étant donné l'importance majeure de ces deux facteurs dans la dépendance.

Également, la présente étude offre d'importantes retombées au niveau du rôle joué par la mémoire en toxicomanie. Bien que nos résultats ne suggéraient pas tout à fait que l'activité principale du CCP lors du « craving » en était une reliée à la mémoire autobiographique, il n'en demeure pas moins que le CCP est la région d'importance pour ce type de mémoire. En soulignant le paradoxe qui existe en toxicomanie entre l'augmentation de la composante motivationnelle et la diminution de la composante hédonique, la présente étude, de concert avec d'autres recherches, pourra contribuer à valoriser l'importance de la mémoire des expériences passées de la consommation dans le phénomène de la dépendance. Concrètement, dans le modèle de conditionnement pavlovien du « craving », nous proposons que ce soit par le biais de la réaction des mémoires autobiographiques (souvenirs et habitudes de consommation) que le stimulus conditionné aurait la propriété d'induire une sensation de « craving ». De toutes récentes études misent sur la manipulation de la reconsolidation des mémoires associées à la consommation dans le traitement de la dépendance et de la rechute

(Torregrossa & Taylor 2013). La reconsolidation est le processus par lequel un souvenir réactivé va être réintégré dans la mémoire à long terme après avoir subi ou non des modifications, telles que l'ajout d'informations ou tout simplement le renforcement de ce souvenir. Ainsi, par le biais de la reconsolidation, ces études s'intéressent aux manipulations qui vont atténuer la force de la mémoire hédonique de la consommation et par le fait même, la motivation de la recherche de la substance. Par exemple, chez l'animal, l'utilisation de propranolol (un antagoniste des récepteurs β de la norépinéphrine) ou d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate a démontré une efficacité certaine dans l'inhibition de la reconsolidation d'un apprentissage par association suivant la réactivation de cette mémoire. Concrètement, tout juste après avoir testé chez l'animal la préférence pour l'environnement conditionné (environnement couplé à l'administration de cocaïne), Bernardi et al. (2006) ont mis en évidence qu'à la suite d'une administration de propranolol (comparativement à un placebo), l'animal n'affichait plus de préférence pour la cage couplée à la cocaïne dans le cadre d'un second test de préférence. Par conséquent, l'inhibition de la reconsolidation de cette préférence pour l'environnement conditionné lorsque celle-ci a été réactivée a eu un impact direct sur les comportements de recherche de la substance (Bernardi et al., 2006; Robinson & Franklin 2007). Chez l'humain, le nombre d'études réalisées avec ces méthodes et les résultats sont plus restreints. Zhao et al. (2009; 2011) ont montré que lorsque des héroïnomanes étaient exposés à un stress ou au propranolol durant le rappel en mémoire (réactivation) d'une liste de mots associés à la consommation, ils avaient plus de difficulté à se remémorer les mots le lendemain que lorsque le rappel en mémoire se faisait sans stress ni propranolol. Dans un futur proche, il serait intéressant de pousser plus loin cette avenue de recherche, comme c'est le cas actuellement chez les

individus souffrant du trouble de stress post-traumatique (TSPS). Le but ultime de ce type de recherche serait de réduire l'impact qu'ont les mémoires autobiographiques de la consommation dans la motivation de recherche de la substance.

Enfin, les résultats de la présente étude proposent une vision plus large du modèle classique de la toxicomanie englobant ainsi non seulement (1) une perturbation du système de récompense, (2) des problèmes de contrôle exécutif, mais aussi (3) l'importance des mémoires reliées à la consommation et, de façon générale, (4) l'existence d'une forte composante identitaire (le soi) au phénomène de la dépendance. Bien que ce modèle théorique se dégage quelque peu du domaine des neurosciences, nous pensons qu'il offre une explication plus complète de ce qu'est la toxicomanie d'un point de vue neurobiologique, clinique et social. Pour poser un diagnostic de trouble de consommation de substances, une partie importante des activités quotidiennes de l'individu doivent être directement associées à se procurer la substance et à la consommer; et par le fait même, les activités occupationnelles, sociales et récréatives sont réduites en raison de la consommation. C'est donc dire que désormais, la consommation régit de nombreux aspects de la vie du toxicomane et par conséquent, une forte proportion de son identité, de sa personnalité est basée sur les seules habitudes de consommation. Ainsi, une difficulté majeure dans le traitement de la dépendance est la construction, la création d'une nouvelle identité qui n'inclut pas les caractéristiques de l'abus et de la dépendance aux substances : le milieu, les endroits privilégiés, les partenaires de consommation, les habitudes, le manque de contrôle de soi (Mackintosh & Knight 2012). Enfin, une seconde difficulté s'impose à l'individu qui réussit à remplacer ce qu'occupait la consommation de substances dans sa vie par une autre occupation, activité ou passion : la mémoire de tous les souvenirs, contextes et habitudes de consommation. En effet, pour éviter la rechute, l'individu doit d'une

part, essayer de réduire la teneur émotionnelle de ses anciens souvenirs de consommation et d'autre part, se créer d'autres souvenirs tout aussi forts, mais non reliés à la substance qui pourront rivaliser avec les souvenirs de la consommation. Bref, il s'avère essentiel de porter un regard nouveau sur le modèle purement neurobiologique de la toxicomanie (récompense et contrôle exécutif) car, il ne peut, à lui seul, expliquer dans sa totalité la dépendance, les traitements pour la dépendance et la rechute.

3.1 En conclusion

Encore aujourd'hui, le tabagisme continue d'être une source majeure de problèmes de santé et de décès prématurés, et ce, pour un cinquième de la population nord-américaine. Ajouter à cela le fait que, pour toutes drogues confondues, les taux de rechute pour la nicotine demeurent les plus élevés. Nombreuses évidences ont souligné l'importance majeure du « craving » dans la rechute à la nicotine et à d'autres substances. Similairement, l'impulsivité semble avoir un rôle significatif dans l'initiation et le maintien de la consommation de cigarettes, la rechute et les « cravings ». Considérant l'existence d'un lien étroit entre ces deux facteurs (l'impulsivité et les « cravings ») dans les études comportementales de la dépendance, cette étude avait pour but d'examiner pour la première fois les bases neuronales du lien entre les deux. Nos résultats ont effectivement souligné la présence d'un dénominateur commun cérébral entre l'impulsivité et les envies de consommation : le cortex cingulaire postérieur. Il faut dire que nous nous étions attendus à trouver une région impliquée plus directement dans l'inhibition des émotions et comportements, tels que le CPFDL ou le cortex orbitofrontal. Toutefois, le cortex cingulaire postérieur possède de nombreuses fonctions, dont un rôle clé

dans les processus d'introspection/mentalisation et de référence à soi. Effectivement, l'impulsivité et le « craving » sont tous deux caractérisés par un manque de réflexion et d'introspection avant le comportement. Cette introspection s'avère essentielle afin de prendre conscience que bien des stimuli de l'environnement peuvent prédire une récompense, sans toutefois qu'il soit nécessaire de réagir à ces stimuli en raison des conséquences négatives qui peuvent survenir (la rechute ou la prise de décisions risquées). Ainsi, ce processus d'introspection fait office de contrôle de soi, de ses envies. Le CCP est également nettement impliqué dans les mémoires autobiographiques qui semblent jouer un rôle très important lors d'une sensation de « craving ». Comme ces mémoires font partie intégrante de l'identité du toxicomane, elles sont d'autant plus importantes et constituent des cibles d'intérêt dans le traitement de la dépendance. En ayant mis l'accent sur l'importance du lien neuronal entre impulsivité et « craving », la présente étude a mis de l'avant le concept de l'introspection, de l'identité et la notion des mémoires autobiographiques au cœur du phénomène de la dépendance au même titre que les composantes neurobiologiques de la récompense et du contrôle exécutif.

Bibliographie

- Adan, A. & Sanchez-Turet, M. (1995). Smoking effects on diurnal variations of cardiovascular parameters. *Int J Psychophysiol*, 20(3), 189-198.
- Alkondon, M. & Albuquerque, E.X. (2001). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 and alpha4beta2 subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *J Neurophysiol*, 86(6), 3043-3055.
- Allender, S., Balakrishnan, R., Scarborough, P., Webster, P. & Rayner, M. (2009). The burden of smoking-related ill health in the UK. *Tob Control*, 18(4), 262-267. doi: 10.1136/tc.2008.026294.
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104(4), 653-660. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV (4^e éd.)*, Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 (5^e éd.)*: American Psychiatric Publishing.
- Arnsten, A.F. & Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(4), 356-367. doi: 10.1016/j.jaac.2012.01.008.
- Aron, A.R., Robbins, T.W. & Poldrack, R.A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8(4), 170-177. doi: 10.1016/j.tics.2004.02.010.
- Aubin, J. & Caouette, L. (1998). [Cigarette usage in Quebec from 1985 to 1994: a comparison with Canada]. *Can J Public Health*, 89(1), 22-27.
- Audrain-McGovern, J., Rodriguez, D., Epstein, L.H., Cuevas, J., Rodgers, K. & Wileyto, E.P. (2009). Does delay discounting play an etiological role in smoking or is it a consequence of smoking? *Drug Alcohol Depend*, 103(3), 99-106. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.12.019.
- Balevich, E.C., Wein, N.D. & Flory, J.D. (2013). Cigarette smoking and measures of impulsivity in a college sample. *Substance Abuse* doi: 10.1080/08897077.2012.763082.

- Baliunas, D., Patra, J., Rehm, J., Popova, S., Kaiserman, M. & Taylor, B. (2007). Smoking-attributable mortality and expected years of life lost in Canada 2002: conclusions for prevention and policy. *Chronic Dis Can*, 27(4), 154-162.
- Barr, R.S., Culhane, M.A., Jubelt, L.E., Mufti, R.S., Dyer, M.A., Weiss, A.P., . . . Evins, A.E. (2008). The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 480-490. doi: 10.1038/sj.npp.1301423.
- Barratt, E.S. (1993). *Impulsivity: integrating cognitive, behavioral, biological and environmental data*, Washington, DC American Psychological Association.
- Barratt, E.S. (1994). *Impulsiveness and aggression*, Chicago: University of Chicago Press.
- Bateman, A. & Fonagy, P. (2008). Comorbid antisocial and borderline personality disorders: mentalization-based treatment. *J Clin Psychol*, 64(2), 181-194. doi: 10.1002/jclp.20451.
- Beaver, J.D., Long, C.J., Cole, D.M., Durcan, M.J., Bannon, L.C., Mishra, R.G. & Matthews, P.M. (2011). The effects of nicotine replacement on cognitive brain activity during smoking withdrawal studied with simultaneous fMRI/EEG. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1792-1800. doi: 10.1038/npp.2011.53.
- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 10(3), 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293-1295.
- Benedict, R.H., Shucard, D.W., Santa Maria, M.P., Shucard, J.L., Abara, J.P., Coad, M.L., . . . Lockwood, A. (2002). Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci*, 14(4), 637-645. doi: 10.1162/08989290260045765.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T. & Kischka, U. (2004). Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 127(Pt 5), 1108-1126. doi: 10.1093/brain/awh135.
- Bernardi, R.E., Lattal, K.M. & Berger, S.P. (2006). Postretrieval propranolol disrupts a cocaine conditioned place preference. *Neuroreport*, 17(13), 1443-1447. doi: 10.1097/01.wnr.0000233098.20655.26.
- Berridge, K.C., Robinson, T.E. & Aldridge, J.W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*, 9(1), 65-73. doi: 10.1016/j.coph.2008.12.014.

- Billieux, J., Van der Linden, M. & Ceschi, G. (2007). Which dimensions of impulsivity are related to cigarette craving? *Addict Behav*, 32(6), 1189-1199. doi: 10.1016/j.addbeh.2006.08.007.
- Bogdanovica, I., Godfrey, F., McNeill, A. & Britton, J. (2011). Smoking prevalence in the European Union: a comparison of national and transnational prevalence survey methods and results. *Tob Control*, 20(1), e4. doi: 10.1136/tc.2010.036103.
- Boggio, P.S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., . . . Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*, 92(1-3), 55-60. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011.
- Botvinick, M.M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7(4), 356-366.
- Bowen, S. & Marlatt, A. (2009). Surfing the urge: brief mindfulness-based intervention for college student smokers. *Psychol Addict Behav*, 23(4), 666-671. doi: 10.1037/a0017127.
- Brewer, W.F. (1996). What is recollective memory? *Remembering our past: Studies in autobiographical memory*. D. C. Rubin: Cambridge University Press: 19-66.
- Brody, A.L., Mandelkern, M.A., Olmstead, R.E., Jou, J., Tionson, E., Allen, V., . . . Cohen, M.S. (2007). Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biol Psychiatry*, 62(6), 642-651. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.026.
- Brown, K.W., Ryan, R.M. & Creswell, J.D. (2007). Mindfulness: Theoretical Foundations and Evidence for its Salutary Effects. *Psychological Inquiry: An International Journal for the Advancement of Psychological Theory*, 18(4), 211-237. doi: 10.1080/10478400701598298.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R. & Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124(1-38). doi: 10.1196/annals.1440.011.
- Burns, D.M., Lee, L., Shen, L.Z., Gilpin, E., Tolley, H.D., Vaughn, J. & Shanks, T.G. (1998). Cigarette Smoking Behavior in the United States. *Smoking and Tobacco Control Monograph No.8*. D. M. Burns, L. Garfinkel and J. Samet. Bethesda, MD: Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health.

- Buss, A.H. & Plomin, R. (1975). *A temperament theory of personality development*, New York.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol*, *13*(4), 415-421.
- Carter, B.L. & Tiffany, S.T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, *94*(3), 327-340.
- Catley, D., O'Connell, K.A. & Shiffman, S. (2000). Absentminded lapses during smoking cessation. *Psychol Addict Behav*, *14*(1), 73-76.
- Chaplin, T.M., Hong, K., Fox, H.C., Siedlarz, K.M., Bergquist, K. & Sinha, R. (2010). Behavioral arousal in response to stress and drug cue in alcohol and cocaine addicted individuals versus healthy controls. *Hum Psychopharmacol*, *25*(5), 368-376. doi: 10.1002/hup.1127.
- Chapman, S., Ragg, M. & McGeechan, K. (2009). Citation bias in reported smoking prevalence in people with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, *43*(3), 277-282. doi: 10.1080/00048670802653372.
- Chase, H.W., Eickhoff, S.B., Laird, A.R. & Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *70*(8), 785-793. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.025.
- Cheron-Launay, M., Le Faou, A.L., Sevilla-Dedieu, C., Gilbert, F. & Kovess-Masfety, V. (2011). Smoking and the consumption of antidepressants, anxiolytics and hypnotic drugs: results of a large, French epidemiological study in 2005. *Addict Behav*, *36*(7), 743-748. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.02.013.
- Clarke, P.B. (1990). Mesolimbic dopamine activation--the key to nicotine reinforcement? *Ciba Found Symp*, *152*(153-162; discussion 162-158).
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco, U., Dependence Update Panel, L. & Staff (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med*, *35*(2), 158-176. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.009.
- Cloninger, C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(6), 573-588.
- Cloninger, C.R., Przybeck, T.R. & Svrakic, D.M. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep*, *69*(3 Pt 1), 1047-1057.

- Colman, I., Naicker, K., Zeng, Y., Atallahjan, A., Senthilselvan, A. & Patten, S.B. (2011). Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ*, *183*(17), 1969-1976. doi: 10.1503/cmaj.110676.
- Conners, C.K., Levin, E.D., Sparrow, E., Hinton, S.C., Erhardt, D., Meck, W.H., . . . March, J. (1996). Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacol Bull*, *32*(1), 67-73.
- Conrod, P.J., Castellanos-Ryan, N. & Strang, J. (2010). Brief, personality-targeted coping skills interventions and survival as a non-drug user over a 2-year period during adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(1), 85-93. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.173.
- Conrod, P.J., O'Leary-Barrett, M., Newton, N., Topper, L., Castellanos-Ryan, N., Mackie, C. & Girard, A. (2013). Effectiveness of a selective, personality-targeted prevention program for adolescent alcohol use and misuse: a cluster randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry*, *70*(3), 334-342. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.651.
- Corrigall, W.A., Franklin, K.B., Coen, K.M. & Clarke, P.B. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*(2-3), 285-289.
- Cosci, F., Corlando, A., Fornai, E., Pistelli, F., Paoletti, P. & Carrozzi, L. (2009). Nicotine dependence, psychological distress and personality traits as possible predictors of smoking cessation. Results of a double-blind study with nicotine patch. *Addict Behav*, *34*(1), 28-35. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.08.003.
- Craig, A.D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, *10*(1), 59-70. doi: 10.1038/nrn2555.
- Crawford, A.M., Pentz, M.A., Chou, C.P., Li, C. & Dwyer, J.H. (2003). Parallel developmental trajectories of sensation seeking and regular substance use in adolescents. *Psychol Addict Behav*, *17*(3), 179-192. doi: 10.1037/0893-164X.17.3.179.
- David, S.P., Munafò, M.R., Johansen-Berg, H., Mackillop, J., Sweet, L.H., Cohen, R.A., . . . Walton, R.T. (2007). Effects of Acute Nicotine Abstinence on Cue-elicited Ventral Striatum/Nucleus Accumbens Activation in Female Cigarette Smokers: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Brain Imaging Behav*, *1*(3-4), 43-57. doi: 10.1007/s11682-007-9004-1.
- David, S.P., Munafò, M.R., Johansen-Berg, H., Smith, S.M., Rogers, R.D., Matthews, P.M. & Walton, R.T. (2005). Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *58*(6), 488-494. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.028.

- de Leon, J. & Diaz, F.J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, 76(2-3), 135-157. doi: 10.1016/j.schres.2005.02.010.
- de Wit, H. & Stewart, J. (1981). Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 75(2), 134-143.
- Depue, R.A. & Collins, P.F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*, 22(3), 491-517; discussion 518-469.
- Devinsky, O., Morrell, M.J. & Vogt, B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1)(279-306.
- Diaz, F.J., James, D., Botts, S., Maw, L., Susce, M.T. & de Leon, J. (2009). Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord*, 11(2), 154-165. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00664.x.
- Dickman, S.J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol*, 58(1), 95-102.
- Dols, M., van den Hout, M., Kindt, M. & Willems, B. (2002). The urge to smoke depends on the expectation of smoking. *Addiction*, 97(1), 87-93.
- Doran, N., Cook, J., McChargue, D. & Spring, B. (2009). Impulsivity and cigarette craving: differences across subtypes. *Psychopharmacology (Berl)*, 207(3), 365-373. doi: 10.1007/s00213-009-1661-x.
- Doran, N., Spring, B. & McChargue, D. (2007). Effect of impulsivity on craving and behavioral reactivity to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)*, 194(2), 279-288. doi: 10.1007/s00213-007-0832-x.
- Doran, N., Spring, B., McChargue, D., Pergadia, M. & Richmond, M. (2004). Impulsivity and smoking relapse. *Nicotine Tob Res*, 6(4), 641-647. doi: 10.1080/14622200410001727939.
- Due, D.L., Huettel, S.A., Hall, W.G. & Rubin, D.C. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 159(6), 954-960.
- Eagle, D.M., Baunez, C., Hutcheson, D.M., Lehmann, O., Shah, A.P. & Robbins, T.W. (2008). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*, 18(1), 178-188. doi: 10.1093/cercor/bhm044.

- Engelmann, J.M., Versace, F., Robinson, J.D., Minnix, J.A., Lam, C.Y., Cui, Y., . . . Cinciripini, P.M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage*, *60*(1), 252-262. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.024.
- Ernst, M., Luckenbaugh, D.A., Moolchan, E.T., Leff, M.K., Allen, R., Eshel, N., . . . Kimes, A. (2006). Behavioral predictors of substance-use initiation in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *117*(6), 2030-2039. doi: 10.1542/peds.2005-0704.
- Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, *15*(2), 85-93. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.004.
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, *146*(4), 348-361.
- Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W. & Robbins, T.W. (2008). Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *363*(1507), 3125-3135. doi: 10.1098/rstb.2008.0089.
- Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, *8*(11), 1481-1489. doi: 10.1038/nn1579.
- Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev*doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.02.010.
- Eysenck, H.J. (1993). *The nature of impulsivity*, Washington, D. C.: American Psychological Association.
- Eysenck, S.B.G., Pearson, P.R., Easting, G. & Allsopp, J.F. (1985). Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and Individual Differences*, *6*(5), 613-619.
- Falk, E.B., Berkman, E.T., Whalen, D. & Lieberman, M.D. (2011). Neural activity during health messaging predicts reductions in smoking above and beyond self-report. *Health Psychol*, *30*(2), 177-185. doi: 10.1037/a0022259.
- Fecteau, S., Fregni, F., Boggio, P.S., Camprodon, J.A. & Pascual-Leone, A. (2010). Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse*, *45*(11), 1766-1786. doi: 10.3109/10826084.2010.482434.
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Zald, D.H., Liguori, P., Theoret, H., Boggio, P.S. & Fregni, F. (2007). Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation

- reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci*, 27(23), 6212-6218. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0314-07.2007.
- Ferguson, J., Bauld, L., Chesterman, J. & Judge, K. (2005). The English smoking treatment services: one-year outcomes. *Addiction*, 100 Suppl 2(59-69). doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01028.x.
- Fidler, J.A., Shahab, L., West, O., Jarvis, M.J., McEwen, A., Stapleton, J.A., . . . West, R. (2011). 'The smoking toolkit study': a national study of smoking and smoking cessation in England. *BMC Public Health*, 11(479). doi: 10.1186/1471-2458-11-479.
- Fields, S., Collins, C., Leraas, K. & Reynolds, B. (2009). Dimensions of impulsive behavior in adolescent smokers and nonsmokers. *Exp Clin Psychopharmacol*, 17(5), 302-311. doi: 10.1037/a0017185.
- Flory, J.D. & Manuck, S.B. (2009). Impulsiveness and cigarette smoking. *Psychosom Med*, 71(4), 431-437. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181988c2d.
- Fox, H.C., Bergquist, K.L., Hong, K.I. & Sinha, R. (2007). Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(3), 395-403. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00320.x.
- Franklin, T., Wang, Z., Suh, J.J., Hazan, R., Cruz, J., Li, Y., . . . Childress, A.R. (2011). Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 516-526. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.190.
- Franklin, T.R., Lohoff, F.W., Wang, Z., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., . . . Childress, A.R. (2009). DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 717-728. doi: 10.1038/npp.2008.124.
- Franklin, T.R., Wang, Z., Wang, J., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., . . . Childress, A.R. (2007). Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2301-2309. doi: 10.1038/sj.npp.1301371.
- Fukada, T., Iwakiri, H. & Ozaki, M. (2011). A randomised double-blind crossover trial of the potential analgesic effect of a transdermal nicotine patch in non-smokers based on objective and subjective assessment. *Eur J Anaesthesiol*, 28(8), 592-596. doi: 10.1097/EJA.0b013e328347dfd4.
- Gallus, S., Muttarak, R., Martinez-Sanchez, J.M., Zuccaro, P., Colombo, P. & La Vecchia, C. (2011). Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Prev Med*, 52(6), 434-438. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.03.011.

- General, S. (2010). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. A Report of the Surgeon General. U. S. D. O. H. A. H. SERVICES. Atlanta, GA., U.S. Department of Health and Human Services. 2013.
- Giovino, G.A., Mirza, S.A., Samet, J.M., Gupta, P.C., Jarvis, M.J., Bhala, N., . . . Group, G.C. (2012). Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*, *380*(9842), 668-679. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61085-X.
- Glascher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., . . . Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(36), 14681-14686. doi: 10.1073/pnas.1206608109.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D. & Schwartz, M.L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, *12*(3), 719-743.
- Goudriaan, A.E., de Ruiter, M.B., van den Brink, W., Oosterlaan, J. & Veltman, D.J. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol*, *15*(4), 491-503. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00242.x.
- Graef, S., Schonknecht, P., Sabri, O. & Hegerl, U. (2011). Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: an overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology (Berl)*, *215*(2), 205-229. doi: 10.1007/s00213-010-2153-8.
- Grant, B.F., Hasin, D.S., Chou, S.P., Stinson, F.S. & Dawson, D.A. (2004). Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(11), 1107-1115. doi: 10.1001/archpsyc.61.11.1107.
- Gray, J.A. (1987). Perspectives on anxiety and impulsivity: a commentary. *Journal of Research in Personality*, *21*(493-509).
- Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V. & Dougherty, R.F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, *19*(1), 72-78. doi: 10.1093/cercor/bhn059.
- Groves, P. & Farmer, L. (1994). Buddhism and addictions. *Addiction Research*, *2*(183-194).
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L. & Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(7), 4259-4264. doi: 10.1073/pnas.071043098.

- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J. & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6(7), e159. doi: 10.1371/journal.pbio.0060159.
- Hanlon, C.A., Jones, E.M., Li, X., Hartwell, K.J., Brady, K.T. & George, M.S. (2012). Individual variability in the locus of prefrontal craving for nicotine: implications for brain stimulation studies and treatments. *Drug Alcohol Depend*, 125(3), 239-243. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.02.019.
- Hartwell, K.J., Johnson, K.A., Li, X., Myrick, H., LeMatty, T., George, M.S. & Brady, K.T. (2011). Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers. *Addict Biol*, 16(4), 654-666. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00340.x.
- Heishman, S.J., Kleykamp, B.A. & Singleton, E.G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*, 210(4), 453-469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1.
- Helasoja, V.V., Lahelma, E., Prattala, R.S., Patja, K.M., Klumbiene, J., Pudule, I. & Kasmel, A. (2006). Determinants of daily smoking in Estonia, Latvia, Lithuania, and Finland in 1994-2002. *Scand J Public Health*, 34(4), 353-362. doi: 10.1080/14034940500414766.
- Helmuth, L. (2001). Addiction. Beyond the pleasure principle. *Science*, 294(5544), 983-984. doi: 10.1126/science.294.5544.983.
- Hester, R. & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci*, 24(49), 11017-11022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3321-04.2004.
- Hong, D., Conell-Price, J., Cheng, S. & Flood, P. (2008). Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg*, 107(3), 1005-1010. doi: 10.1213/ane.0b013e318163204f.
- Horn, N.R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J.F. & Woodruff, P.W. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959-1966.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R. & Polkey, C.E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(Pt 7), 1691-1712. doi: 10.1093/brain/awg168.
- Hyman, S.M., Fox, H., Hong, K.I., Doebrick, C. & Sinha, R. (2007). Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*, 15(2), 134-143. doi: 10.1037/1064-1297.15.2.134.

- Jackson, D.N. (1984). *Personality research from manual*, New York.
- Janes, A.C., Frederick, B., Richardt, S., Burbridge, C., Merlo-Pich, E., Renshaw, P.F., . . . Kaufman, M.J. (2009). Brain fMRI reactivity to smoking-related images before and during extended smoking abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol*, *17*(6), 365-373. doi: 10.1037/a0017797.
- Janz, T. (2011). Current smoking trends, Statistics Canada. Statistics Canada Catalogue no. 82-624-X.
- Jarraya, B., Brugieres, P., Tani, N., Hodel, J., Grandjacques, B., Fenelon, G., . . . Palfi, S. (2010). Disruption of cigarette smoking addiction after posterior cingulate damage. *J Neurosurg*, *113*(6), 1219-1221. doi: 10.3171/2010.6.JNS10346.
- Jha, P., Chaloupka, F.J., Moore, J., Gajalakshmi, V., Gupta, P.C., Peck, R., . . . Zatonski, W. (2006). Tobacco Addiction. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham et al. Washington (DC).
- Joos, L., Goudriaan, A.E., Schmaal, L., De Witte, N.A., Van den Brink, W., Sabbe, B.G. & Dom, G. (2013). The relationship between impulsivity and craving in alcohol dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*, *226*(2), 273-283. doi: 10.1007/s00213-012-2905-8.
- Jorenby, D.E., Hatsukami, D.K., Smith, S.S., Fiore, M.C., Allen, S., Jensen, J. & Baker, T.B. (1996). Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*, *128*(2), 130-138.
- Jubelt, L.E., Barr, R.S., Goff, D.C., Logvinenko, T., Weiss, A.P. & Evins, A.E. (2008). Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *199*(1), 89-98. doi: 10.1007/s00213-008-1133-8.
- Juliano, L.M. & Brandon, T.H. (1998). Reactivity to instructed smoking availability and environmental cues: evidence with urge and reaction time. *Exp Clin Psychopharmacol*, *6*(1), 45-53.
- Kim, S. & Lee, D. (2011). Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biol Psychiatry*, *69*(12), 1140-1146. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.005.
- King, B.A., Dube, S.R. & Tynan, M.A. (2012). Current tobacco use among adults in the United States: findings from the National Adult Tobacco Survey. *Am J Public Health*, *102*(11), e93-e100. doi: 10.2105/AJPH.2012.301002.

- Kollins, S.H., McClernon, F.J. & Fuemmeler, B.F. (2005). Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10), 1142-1147. doi: 10.1001/archpsyc.62.10.1142.
- Koob, G.F. (2009). Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*, 42 Suppl 1(S32-41). doi: 10.1055/s-0029-1216356.
- Korhonen, T., Levalahti, E., Dick, D.M., Pulkkinen, L., Rose, R.J., Kaprio, J. & Huizink, A.C. (2010). Externalizing behaviors and cigarette smoking as predictors for use of illicit drugs: a longitudinal study among Finnish adolescent twins. *Twin Res Hum Genet*, 13(6), 550-558. doi: 10.1375/twin.13.6.550.
- Kuhn, S. & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*, 33(7), 1318-1326. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x.
- Kvaavik, E. & Rise, J. (2012). How do impulsivity and education relate to smoking initiation and cessation among young adults? *J Stud Alcohol Drugs*, 73(5), 804-810.
- Lambert, N.M. & Hartsough, C.S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil*, 31(6), 533-544.
- Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., Himmelstein, D.U., McCormick, D. & Bor, D.H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 284(20), 2606-2610.
- Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L.A., . . . Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52(1), 78-84.
- Le Foll, B. & Goldberg, S.R. (2006). Nicotine as a typical drug of abuse in experimental animals and humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4), 367-381. doi: 10.1007/s00213-005-0155-8.
- Le Houezec, J. (2003). Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 7(9), 811-819.
- Lee, J.H., Lim, Y., Wiederhold, B.K. & Graham, S.J. (2005). A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of cue-induced smoking craving in virtual environments. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30(3), 195-204. doi: 10.1007/s10484-005-6377-z.

- Lett, B.T. (1989). Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 98(3), 357-362.
- Levin, E.D., Conners, C.K., Sparrow, E., Hinton, S.C., Erhardt, D., Meck, W.H., . . . March, J. (1996). Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 123(1), 55-63.
- Li, Q., Yang, W.C., Wang, Y.R., Huang, Y.F., Li, W., Zhu, J., . . . Tian, J. (2013). Abnormal function of the posterior cingulate cortex in heroin addicted users during resting-state and drug-cue stimulation task. *Chin Med J (Engl)*, 126(4), 734-739.
- Liddle, P.F., Kiehl, K.A. & Smith, A.M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp*, 12(2), 100-109.
- Lindstrom, M. (2001). Desire to stop smoking among intermittent and daily smokers: a population-based study. *Tob Control*, 10(4), 396-397.
- Liu, C., Zhuang, J., Peng, D., Yu, G. & Yang, Y. (2007). Default-Mode Network Activity Identified by Group Independent Component Analysis. *Advanced Intelligent Computing Theories and Applications. With Aspects of Artificial Intelligence*. D.-S. Huang, L. Heutte and M. Loog: Springer Berlin Heidelberg, 4682: pp 222-233.
- London, E.D., Simon, S.L., Berman, S.M., Mandelkern, M.A., Lichtman, A.M., Bramen, J., . . . Ling, W. (2004). Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 61(1), 73-84. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.73.
- Lopez-Quintero, C., Perez de los Cobos, J., Hasin, D.S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B.F. & Blanco, C. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*, 115(1-2), 120-130. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004.
- MacDonald, A.W., 3rd, Cohen, J.D., Stenger, V.A. & Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838.
- Mackintosh, V. & Knight, T. (2012). The notion of self in the journey back from addiction. *Qual Health Res*, 22(8), 1094-1101. doi: 10.1177/1049732312450325.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S. & Buonocore, M.H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667-676.

- Mansvelder, H.D., Keath, J.R. & McGehee, D.S. (2002). Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron*, 33(6), 905-919.
- Mansvelder, H.D. & McGehee, D.S. (2000). Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, 27(2), 349-357.
- Marlatt, G.A. (1994). Mindfulness and metaphor in relapse prevention: an interview with G. Alan Marlatt. Interview by Deborah K. Shattuck. *J Am Diet Assoc*, 94(8), 846-848.
- Marshall, D.L., Redfern, P.H. & Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated rats. *J Neurochem*, 68(4), 1511-1519.
- McBride, D., Barrett, S.P., Kelly, J.T., Aw, A. & Dagher, A. (2006). Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2728-2738. doi: 10.1038/sj.npp.1301075.
- McClernon, F.J., Kozink, R.V., Lutz, A.M. & Rose, J.E. (2009). 24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. *Psychopharmacology (Berl)*, 204(1), 25-35. doi: 10.1007/s00213-008-1436-9.
- McClernon, F.J., Kozink, R.V. & Rose, J.E. (2008). Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2148-2157. doi: 10.1038/sj.npp.1301618.
- Mendrek, A., Blaha, C.D. & Phillips, A.G. (1998). Pre-exposure of rats to amphetamine sensitizes self-administration of this drug under a progressive ratio schedule. *Psychopharmacology (Berl)*, 135(4), 416-422.
- Merchant, C., Tang, M.X., Albert, S., Manly, J., Stern, Y. & Mayeux, R. (1999). The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(7), 1408-1412.
- Mevel, K., Grassiot, B., Chetelat, G., Defer, G., Desgranges, B. & Eustache, F. (2010). [The default mode network: cognitive role and pathological disturbances]. *Rev Neurol (Paris)*, 166(11), 859-872. doi: 10.1016/j.neurol.2010.01.008.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L. & Kuhl, D.E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42(1), 85-94. doi: 10.1002/ana.410420114.
- Mitchell, S.H. (1999). Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 455-464.

- Mitchell, S.H. (2004). Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 3(4), 261-275. doi: 10.1177/1534582305276838.
- Miyata, G., Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Torelli, G.F. & Kim, H.J. (1999). Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery*, 126(2), 255-263.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M. & Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- Morris, R., Petrides, M. & Pandya, D.N. (1999). Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Eur J Neurosci*, 11(7), 2506-2518.
- Mueller, D. & Stewart, J. (2000). Cocaine-induced conditioned place preference: reinstatement by priming injections of cocaine after extinction. *Behav Brain Res*, 115(1), 39-47.
- Muller, C.P. (2013). Episodic memories and their relevance for psychoactive drug use and addiction. *Front Behav Neurosci*, 7(34). doi: 10.3389/fnbeh.2013.00034.
- Neubauer, S., Welte, R., Beiche, A., Koenig, H.H., Buesch, K. & Leidl, R. (2006). Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison. *Tob Control*, 15(6), 464-471. doi: 10.1136/tc.2006.016030.
- Newhouse, P.A., Potter, A. & Singh, A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol*, 4(1), 36-46. doi: 10.1016/j.coph.2003.11.001.
- Niaura, R., Shadel, W.G., Abrams, D.B., Monti, P.M., Rohsenow, D.J. & Sirota, A. (1998). Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: effects of gender and cue type. *Addict Behav*, 23(2), 209-224.
- Norregaard, J., Tonnesen, P., Simonsen, K., Petersen, L. & Sawe, U. (1992). Smoking habits in relapsed subjects from a smoking cessation trial after one year. *Br J Addict*, 87(8), 1189-1194.
- Oaten, M. & Cheng, K. (2006). Longitudinal gains in self-regulation from regular physical exercise. *Br J Health Psychol*, 11(Pt 4), 717-733. doi: 10.1348/135910706X96481.
- Olson, L.C., Hong, D., Conell-Price, J.S., Cheng, S. & Flood, P. (2009). A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg*, 109(6), 1987-1991. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181bd1612.
- Opaleye, E.S., Sanchez, Z.M., Moura, Y.G., Galduroz, J.C., Locatelli, D.P. & Noto, A.R. (2012). The Brazilian smoker: a survey in the largest cities of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(1), 43-51.

- Ott, A., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenneur, L., Brayne, C., Copeland, J.R., . . . Group, E.I.R. (2004). Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*, *62*(6), 920-924.
- Paliwal, P., Hyman, S.M. & Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*, *93*(3), 252-259. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., Bongers, P., Beunen, S. & Jansen, A. (2013). Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* doi: 10.1007/s00213-013-3063-3.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., van der Horst, M. & Jansen, A. (2012). Can't stop the craving: the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, *219*(2), 511-518. doi: 10.1007/s00213-011-2240-5.
- Paterson, D. & Nordberg, A. (2000). Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol*, *61*(1), 75-111.
- Patton, J.H., Stanford, M.S. & Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, *51*(6), 768-774.
- Payne, T.J., Schare, M.L., Levis, D.J. & Colletti, G. (1991). Exposure to smoking-relevant cues: effects on desire to smoke and topographical components of smoking behavior. *Addict Behav*, *16*(6), 467-479.
- Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., . . . Consortium, I. (2011). Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 540-549. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10071024.
- Picciotto, M.R., Addy, N.A., Mineur, Y.S. & Brunzell, D.H. (2008). It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol*, *84*(4), 329-342. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.12.005.
- Pomerleau, O.F., Downey, K.K., Stelson, F.W. & Pomerleau, C.S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*, *7*(3), 373-378.

- Potter, A.S. & Newhouse, P.A. (2008). Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, *88*(4), 407-417. doi: 10.1016/j.pbb.2007.09.014.
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J. & Buchanan, R.W. (2006). Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, *32*(4), 692-700. doi: 10.1093/schbul/sbj050.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A. & Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676.
- Rehm, J., Gnam, W., Popova, S., Baliunas, D., Brochu, S., Fischer, B., . . . Taylor, B. (2007). The costs of alcohol, illegal drugs, and tobacco in Canada, 2002. *J Stud Alcohol Drugs*, *68*(6), 886-895.
- Reynolds, B., Richards, J.B., Horn, K. & Karraker, K. (2004). Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behav Processes*, *65*(1), 35-42.
- Robinson, M.J. & Franklin, K.B. (2007). Central but not peripheral beta-adrenergic antagonism blocks reconsolidation for a morphine place preference. *Behav Brain Res*, *182*(1), 129-134. doi: 10.1016/j.bbr.2007.05.023.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, *18*(3), 247-291.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, *96*(1), 103-114. doi: 10.1080/09652140020016996.
- Rohsenow, D.J., Martin, R.A., Eaton, C.A. & Monti, P.M. (2007). Cocaine craving as a predictor of treatment attrition and outcomes after residential treatment for cocaine dependence. *J Stud Alcohol Drugs*, *68*(5), 641-648.
- Roozen, H.G., van der Kroft, P., van Marle, H.J. & Franken, I.H. (2011). The impact of craving and impulsivity on aggression in detoxified cocaine-dependent patients. *J Subst Abuse Treat*, *40*(4), 414-418. doi: 10.1016/j.jsat.2010.12.003.
- Rubinstein, M.L., Luks, T.L., Moscicki, A.B., Dryden, W., Rait, M.A. & Simpson, G.V. (2011). Smoking-related cue-induced brain activation in adolescent light smokers. *J Adolesc Health*, *48*(1), 7-12. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.09.016.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C.P., Jr., Zhou, J. & Whitmer, R.A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*, *171*(4), 333-339. doi: 10.1001/archinternmed.2010.393.

- Schacht, J.P., Anton, R.F. & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Biol*, *18*(1), 121-133. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x.
- Schilling, C., Kuhn, S., Paus, T., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., . . . Gallinat, J. (2013). Cortical thickness of superior frontal cortex predicts impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Mol Psychiatry*, *18*(5), 624-630. doi: 10.1038/mp.2012.56.
- Schilling, C., Kuhn, S., Romanowski, A., Schubert, F., Kathmann, N. & Gallinat, J. (2012). Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*, *59*(1), 824-830. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.058.
- Sellitto, M., Ciaramelli, E. & di Pellegrino, G. (2011). The neurobiology of intertemporal choice: insight from imaging and lesion studies. *Rev Neurosci*, *22*(5), 565-574. doi: 10.1515/RNS.2011.046.
- Shadel, W.G., Niaura, R. & Abrams, D.B. (2001). Effect of different cue stimulus delivery channels on craving reactivity: comparing in vivo and video cues in regular cigarette smokers. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *32*(4), 203-209.
- Shaham, Y., Erb, S. & Stewart, J. (2000). Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. *Brain Res Brain Res Rev*, *33*(1), 13-33.
- Shields, M. (2005). The journey to quitting smoking. *Health Rep*, *16*(3), 19-36.
- Shiffman, S., Engberg, J.B., Paty, J.A., Perz, W.G., Gnys, M., Kassel, J.D. & Hickcox, M. (1997). A day at a time: predicting smoking lapse from daily urge. *J Abnorm Psychol*, *106*(1), 104-116.
- Shippenberg, T.S., Heidbreder, C. & Lefevour, A. (1996). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *Eur J Pharmacol*, *299*(1-3), 33-39.
- Shuaib, F., Foushee, H.R., Ehiri, J., Bagchi, S., Baumann, A. & Kohler, C. (2011). Smoking, sociodemographic determinants, and stress in the Alabama Black Belt. *J Rural Health*, *27*(1), 50-59. doi: 10.1111/j.1748-0361.2010.00317.x.
- Smolka, M.N., Buhler, M., Klein, S., Zimmermann, U., Mann, K., Heinz, A. & Braus, D.F. (2006). Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)*, *184*(3-4), 577-588. doi: 10.1007/s00213-005-0080-x.

- Spinella, M. (2002). Correlations between orbitofrontal dysfunction and tobacco smoking. *Addict Biol*, 7(4), 381-384. doi: 10.1080/1355621021000005964.
- Stanford, M.S., Mathias, C.W., Dougherty, D.M., Lake, S.L., Anderson, N.E. & Patton, J.H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>.
- Stippeckohl, B., Winkler, M.H., Walter, B., Kagerer, S., Mucha, R.F., Pauli, P., . . . Stark, R. (2012). Neural responses to smoking stimuli are influenced by smokers' attitudes towards their own smoking behaviour. *PLoS One*, 7(11), e46782. doi: 10.1371/journal.pone.0046782.
- Sugiura, M., Shah, N.J., Zilles, K. & Fink, G.R. (2005). Cortical representations of personally familiar objects and places: functional organization of the human posterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci*, 17(2), 183-198. doi: 10.1162/0898929053124956.
- Summerfield, J.J., Hassabis, D. & Maguire, E.A. (2009). Cortical midline involvement in autobiographical memory. *Neuroimage*, 44(3), 1188-1200. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.033.
- Sutherland, M.T., Carroll, A.J., Salmeron, B.J., Ross, T.J., Hong, L.E. & Stein, E.A. (2013). Down-Regulation of Amygdala and Insula Functional Circuits by Varenicline and Nicotine in Abstinent Cigarette Smokers. *Biol Psychiatry*doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.035.
- Tamm, L., Menon, V. & Reiss, A.L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(10), 1231-1238. doi: 10.1097/00004583-200210000-00013.
- Tellegen, A. (1982). *Manual for the Multidimensional Personality Questionnaire*, Minneapolis.
- Torregrossa, M.M. & Taylor, J.R. (2013). Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 226(4), 659-672. doi: 10.1007/s00213-012-2750-9.
- Torta, D.M. & Cauda, F. (2011). Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study. *Neuroimage*, 56(4), 2157-2172. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.066.
- Tziortzis, D., Mahoney, J.J., 3rd, Kalechstein, A.D., Newton, T.F. & De la Garza, R., 2nd (2011). The relationship between impulsivity and craving in cocaine- and methamphetamine-dependent volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*, 98(2), 196-202. doi: 10.1016/j.pbb.2010.12.022.

- Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S.V., Treasure, J., Campbell, I.C., . . . Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*, *58*(10), 840-842. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.043.
- Underner, M., Paquereau, J. & Meurice, J.C. (2006). [Cigarette smoking and sleep disturbance]. *Rev Mal Respir*, *23*(3 Suppl), 6S67-66S77.
- Ussher, M., Beard, E., Abikoye, G., Hajek, P. & West, R. (2013). Urge to smoke over 52 weeks of abstinence. *Psychopharmacology (Berl)*, *226*(1), 83-89. doi: 10.1007/s00213-012-2886-7.
- van Loon, A.J., Tijhuis, M., Surtees, P.G. & Ormel, J. (2005). Determinants of smoking status: cross-sectional data on smoking initiation and cessation. *Eur J Public Health*, *15*(3), 256-261. doi: 10.1093/eurpub/cki077.
- Vanderveen, J.W., Cohen, L.M., Cukrowicz, K.C. & Trotter, D.R. (2008a). The role of impulsivity on smoking maintenance. *Nicotine Tob Res*, *10*(8), 1397-1404. doi: 10.1080/14622200802239330.
- Vanderveen, J.W., Cohen, L.M., Trotter, D.R. & Collins, F.L., Jr. (2008b). Impulsivity and the role of smoking-related outcome expectancies among dependent college-aged cigarette smokers. *Addict Behav*, *33*(8), 1006-1011. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.03.007.
- Vibe Nielsen, S., Petersen, R.H. & Pachai, A. (2012). [A possible analgesic effect of nicotine on postoperative pain]. *Ugeskr Laeger*, *174*(23), 1594-1598.
- Vogt, B.A. & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, *150*(205-217). doi: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3.
- Vogt, B.A. & Pandya, D.N. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol*, *262*(2), 271-289. doi: 10.1002/cne.902620208.
- Vollm, B., Richardson, P., McKie, S., Reniers, R., Elliott, R., Anderson, I.M., . . . Deakin, B. (2010). Neuronal correlates and serotonergic modulation of behavioural inhibition and reward in healthy and antisocial individuals. *J Psychiatr Res*, *44*(3), 123-131. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.07.005.
- Vollstadt-Klein, S., Kobiella, A., Buhler, M., Graf, C., Fehr, C., Mann, K. & Smolka, M.N. (2011). Severity of dependence modulates smokers' neuronal cue reactivity and cigarette craving elicited by tobacco advertisement. *Addict Biol*, *16*(1), 166-175. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00207.x.

- Wang, W., Wang, Y.R., Qin, W., Yuan, K., Tian, J., Li, Q., . . . Guo, Y.M. (2010). Changes in functional connectivity of ventral anterior cingulate cortex in heroin abusers. *Chin Med J (Engl)*, *123*(12), 1582-1588.
- Wegmann, L., Buhler, A., Strunk, M., Lang, P. & Nowak, D. (2012). Smoking cessation with teenagers: the relationship between impulsivity, emotional problems, program retention and effectiveness. *Addict Behav*, *37*(4), 463-468. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.008.
- Weissman, D.H., Giesbrecht, B., Song, A.W., Mangun, G.R. & Woldorff, M.G. (2003). Conflict monitoring in the human anterior cingulate cortex during selective attention to global and local object features. *Neuroimage*, *19*(4), 1361-1368.
- West, R. (1993). Beneficial effects of nicotine: fact or fiction? *Addiction*, *88*(5), 589-590.
- Whiteside, S.P. & Lynam, D.R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, *30*(4), 669-689.
- WHO (2013). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. WHO. Geneva, Switzerland.
- Wills, T.A., Vaccaro, D. & McNamara, G. (1994). Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse*, *6*(1), 1-20.
- Wilson, S.J., Sayette, M.A., Delgado, M.R. & Fiez, J.A. (2005). Instructed smoking expectancy modulates cue-elicited neural activity: a preliminary study. *Nicotine Tob Res*, *7*(4), 637-645. doi: 10.1080/14622200500185520.
- Wilson, S.J., Sayette, M.A. & Fiez, J.A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*, *7*(3), 211-214. doi: 10.1038/nn1200.
- Wing, V.C., Wass, C.E., Soh, D.W. & George, T.P. (2012). A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, *1248*(89-106). doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06261.x.
- Wise, R.A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther*, *35*(1-2), 227-263.
- Witkiewitz, K., Marlatt, G.A. & Walker, D. (2005). Mindfulness-Based Relapse Prevention for Alcohol and Substance Use Disorders. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, *19*(3), 211-228.

- Wolf, M.E. (1998). The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol*, 54(6), 679-720.
- Wupperman, P. (2006). *Are deficits in mindfulness core features of borderline personality disorder?* (PhD, University of North Texas).
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. & Naumer, M.J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *J Neurosci*, 29(15), 4922-4929. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4891-08.2009.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J. & Naumer, M.J. (2012). Functional neuroimaging studies in addiction: multisensory drug stimuli and neural cue reactivity. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(2), 825-835. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.004.
- Zhao, L.Y., Sun, L.L., Shi, J., Li, P., Zhang, Y. & Lu, L. (2011). Effects of beta-adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*, 118(2-3), 224-229. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.03.025.
- Zhao, L.Y., Zhang, X.L., Shi, J., Epstein, D.H. & Lu, L. (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology (Berl)*, 203(3), 599-608. doi: 10.1007/s00213-008-1406-2.