

Université de Montréal

L'intervention Avatar pour le trouble de l'usage de cannabis chez
des individus ayant un trouble mental sévère

Par

Sabrina Giguère

Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences
en Sciences biomédicales, option sciences psychiatriques

Juillet 2023

© Sabrina Giguère, 2023

Université de Montréal

Université de Montréal, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

L'intervention Avatar pour le trouble de l'usage de cannabis chez
des individus ayant un trouble mental sévère

Présenté par

Sabrina Giguère

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Dr Frederick Aardema

Président-rapporteur

Dr Alexandre Dumais

Directeur de recherche

Dr Ridha Joober

Membre du jury

Résumé

Le trouble de l'usage de cannabis (TLUC) est une problématique complexe particulièrement lorsqu'il est comorbide à un trouble mental sévère (TMS). D'une part, aucune pharmacothérapie n'a été approuvée pour son traitement et d'une autre part, les psychothérapies existantes offrent au mieux une efficacité faible et non maintenue dans le temps. L'émergence de la réalité virtuelle (RV) en psychiatrie pourrait augmenter l'efficacité considérant le potentiel qu'elle a démontré pour une variété de conditions psychiatriques. Actuellement, aucune intervention ayant incorporé la RV visant le traitement du TLUC n'a fait l'objet de recherche. L'intervention Avatar pour le TLUC se veut une approche innovante utilisant la RV en tant qu'outil thérapeutique afin de faire des apprentissages et les pratiquer au moment où les *cravings* et les émotions sont d'intensité similaire à celle de leur quotidien. Cette intervention comprenant huit séances utilise des techniques provenant de thérapie recommandée (ex., thérapie cognitivo-comportementale, entrevue motivationnelle). Durant les périodes d'immersion, les participants ont interagi avec un avatar représentant une personne significative en lien avec leur consommation dont le thérapeute joue le rôle. Cet essai clinique pilote a visé l'évaluation de l'efficacité ainsi que la faisabilité et l'acceptabilité à court terme chez 19 participants ayant un double diagnostic de TMS et TLUC. Les résultats ont montré une réduction significative modérée de la quantité de cannabis consommée ($d=0,545$; $p=0,017$), laquelle a été confirmée par quantification du THC-COOH dans les urines. Une tendance a été observée pour la fréquence de l'usage ($d=0,313$; $p=0,052$). Concernant la sévérité du TLUC et la motivation aux changements, une petite ($d=0,474$; $p=0,046$) et modérée ($d=0,523$; $p=0,046$) taille d'effet ont été obtenues respectivement. Aucun effet significatif n'a été observé pour la qualité de vie et les symptômes psychiatriques sont restés stables. Les résultats à moyen et long terme seront évalués lorsque les participants auront terminé les suivis à 3, 6 et 12 mois. Un essai randomisé contrôlé à simple insu comparant l'intervention Avatar pour TLUC à une intervention classique en toxicomanie est en cours.

Mots-clés : Trouble de l'usage de cannabis, intervention en réalité virtuelle, trouble mental sévère, intervention en toxicomanie, thérapie relationnelle

Abstract

Cannabis use disorder (CUD) is a complex issue, particularly when it is comorbid with a severe mental disorder (SMD). On one hand, no pharmacotherapy has been approved for its treatment. On the other hand, existing psychotherapies offer, at best, low efficacy that is not sustained over time. The emergence of virtual reality (VR) in psychiatry could increase efficacy, given the potential it has demonstrated for a variety of psychiatric conditions. To date, no intervention incorporating VR for the treatment of CUD has been developed. The Avatar intervention for CUD is an innovative approach using VR as a therapeutic tool to learn and practice in real-time when cravings and emotions are of similar intensity to their everyday lives. This eight-session intervention uses techniques from commonly used therapeutic approaches (e.g., cognitive-behavioral therapy, motivational interviewing). During immersive sessions, participants interacted with an avatar played by the therapist, representing a significant person intrinsically linked with their consumption. This pilot clinical trial was designed to assess efficacy at short-term, feasibility, and acceptability in 19 participants with a dual diagnosis of SMD and CUD. Results showed a significant moderate reduction in the amount of cannabis consumed ($d=0.545$, $p=0.017$), which was confirmed by the quantification of THC-COOH in urine. Regarding the severity of TLUC and motivation to change, a small ($d=0.474$; $p=0.046$) and moderate ($d=0.523$; $p=0.046$) effect size were obtained, respectively. No significant effect was obtained for quality of life, and psychiatric symptoms remained stable. Once participants have completed the 3-, 6- and 12-month follow-ups, medium- and long-term results will also be assessed. A single-blind randomized controlled trial is currently underway to compare the Avatar intervention for CUD with a conventional addiction intervention.

Keywords: Cannabis use disorder, virtual reality therapy, severe mental disorder, addiction intervention, relational therapy

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des sigles et abréviations.....	10
Remerciements.....	12
Chapitre 1. Introduction.....	13
Le cannabis.....	13
Propriétés et neurobiologies du cannabis.....	13
Usage de cannabis en population générale.....	14
Trouble de l'usage de cannabis en population générale.....	16
Facteurs de risque au développement du trouble de l'usage de cannabis.....	17
Augmentation de la prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis en population générale.....	19
Facteurs associés à la hausse de la prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis.....	19
Effets de l'usage de cannabis en population générale.....	21
Fonctionnement et qualité de vie.....	21
Symptômes psychiatriques transitoires, visites à l'urgence, hospitalisation et services en psychiatries.....	22
Développement d'un trouble mental sévère.....	24
Les troubles mentaux sévères.....	25
Usage de cannabis et trouble de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère.....	26
Facteurs associés à la forte prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère.....	27
Effets de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis chez les personnes ayant un trouble mental sévère.....	29
Fonctionnement et qualité de vie.....	29
Symptômes psychiatriques.....	30
Adhésion au traitement.....	32
Taux d'hospitalisation et services en santé mentale.....	33
Traitements disponibles.....	34
Psychothérapies en population générale.....	34
Interventions brèves.....	35
Entretien motivationnel.....	35
Thérapie cognitivo-comportementale.....	35
Intervention digitale.....	36

Gestion de contingences.....	36
Psychothérapies chez les individus ayant un trouble mental sévère	37
Entretien motivationnel	37
Thérapie cognitivo-comportementale	37
Thérapie cognitivo-comportementale et entretien motivationnel	38
Autre combinaison de techniques	39
Gestion des contingences	40
Réalité virtuelle	41
Réalité virtuelle en psychiatrie.....	41
Réalité virtuelle et trouble de l'usage d'une substance.....	43
Intervention Avatar pour le trouble de l'usage de cannabis chez des individus ayant un trouble mental sévère.....	44
Déroulement de l'intervention Avatar.....	45
Objectifs et hypothèses.....	47
Chapitre 2. Article : Avatar Intervention for cannabis use disorder in individuals with severe mental disorders: A pilot study	49
Abstract	49
Keywords.....	49
Introduction.....	50
Methods	52
Participants.....	52
Design	53
Avatar Intervention	53
Set up Material.....	54
Clinical Assessments.....	54
Analyses.....	56
Results	56
Sample Characteristics	56
Intervention Efficacy	57
Acceptability and Feasibility of Interventions.....	59
Discussion	61
Author Contributions	64
References.....	64
Chapitre 3. Discussion	72
Efficacité de l'intervention	72
Usage de cannabis.....	72
Sévérité du trouble de l'usage de cannabis et motivation aux changements.....	74
Symptômes psychiatriques	75
Qualité de vie	75
Modalité de l'intervention	76
Faisabilité et acceptabilité de l'intervention.....	78
Point de vue des participants.....	78
Événements défavorables pendant l'essai pilote	78
Taux d'abandon.....	79

Couts associés à la RV.....	79
Point de vue des professionnels en intervention en toxicomanie	80
Limites	81
Implications pour la pratique clinique	82
Prochaines étapes	82
Essai pilote.....	82
Essai randomisé contrôlé à simple insu	83
Chapitre 4. Conclusion	84
Références bibliographiques.....	85

Liste des tableaux

Introduction :

Tableau 1	Critères diagnostiques du trouble de l'usage de cannabis selon le DSM-5R.....	16
------------------	-------------------------------------------------------------------------------	----

Article :

Tableau 1	Baseline sociodemographic and clinical characteristics	57
Tableau 2	Outcome at pre- and post-intervention.....	58
Tableau 3	Participants' satisfaction with each component of the intervention	60

Liste des figures

Introduction :

Figure 1 Les environnements en réalité virtuelle46

Article :

Figure 1 Trial profile of participants who underwent avatar intervention for CUD.....59

Liste des sigles et abréviations

CBD : Cannabidiol

CUD : *Cannabis use disorder*

CUPIT : *Cannabis Use Problems Identification Test*

d : cohen's d (français : d de cohen)

DSM : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (français : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

k : Nombre d'articles

n: Nombre de participants

OR : *Odds ratio* (français : ratio de risque)

p : *p-value* (français : valeur p)

PANSS : *Positive and Negative Syndrome Scale*

QLS : *Quality of Life Scale*

RV : Réalité virtuelle

SD : *Standard deviation* (français : écart-type)

SMD : *Severe mental disorder*

SUD : *Substance use disorders*

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol

THC-COOH 11-nor-9-Carboxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol

TLFB : *Timeline Follow-Back*

TLU : Trouble de l'usage d'une substance

TLUC : Trouble de l'usage de cannabis

TMS : Trouble mental sévère

VR : *Virtual reality*

To my love, my Whisky 🐕

Remerciements

Tout d'abord un grand merci à Kingsada Phraxayavong et à Dr Alexandre Dumais pour avoir cru en mon potentiel et m'avoir aussi bien intégré à l'équipe. Ces années ont été une source d'inspiration et d'apprentissage exceptionnel.

Merci à tous et à toutes les évaluatrices, coordonnatrice et collègues d'avoir permis que ce projet voie le jour. Un merci tout particulier à Mélissa Beaudoin et Laura Dellazizzo pour avoir été mes mentors et soutien au fils des années.

Merci à ma famille et amis de m'avoir supporté et accompagné dans ce grand projet. Un merci tout particulier à Sylvie Godin et mes grands-parents pour leur soutien depuis le tout début dans mon cheminement.

Chapitre 1. Introduction

Le cannabis

Propriétés et neurobiologies du cannabis

Le cannabis est le terme utilisé englobant toutes les substances qui proviennent de la plante de chanvre. Il contiendrait une variété de plus de 500 composés dont les plus connus, les plus étudiés et qui prédominent sont le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) [1, 2]. Le THC est la composante qui induit l'intoxication et crée les sensations récréatives recherchées par les consommateurs (modifications des perceptions sensorielles, euphorie) [3]. Cependant, chez certains individus, des sensations ressemblant à un état psychotique et des symptômes d'anxiété ont été rapportées [4-6]. Le CBD quant à lui aurait des effets anxiolytiques, antipsychotiques, neuroprotectifs et n'induirait pas de modifications des perceptions [7, 8]. De plus, il ne semble pas avoir de potentiel addictif, il serait mieux toléré et moins d'effets secondaires ont été rapportés contrairement au THC [9].

Le THC, une fois consommé, entrent en interaction avec le système endocannabinoïde. Ce système comprend deux ligands endogènes, N-arachidonylethanolamine et 2-arachidonoylglycerol qui sont synthétisés et relâchés au besoin [10, 11]. À partir du site post-synaptique, ils sont transportés de manière rétrograde jusqu'au site présynaptique où se retrouve les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 [10, 12]. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G qui, lorsqu'ils sont activés par les ligands endogènes, produisent un second messager qui module la libération de neurotransmetteurs en excitant ou en inhibant les neurones [13, 14]. Le système endocannabinoïde est impliqué dans une multitude de processus. Par exemple, il détient un rôle dans le développement du système nerveux central, les cognitions, la plasticité synaptique, les comportements liés à une récompense, la régulation de l'humeur et des émotions, l'appétit et la douleur [15-19].

Le THC est une substance psychoactive qui est catégorisée comme un perturbateur du système nerveux central puisqu'il provoque des altérations du fonctionnement cérébral, de la perception de l'humeur et des processus cognitifs [20]. Il agit comme un agoniste partiel (c.-à-d. une efficacité plus faible qu'un agoniste complet) avec les récepteurs CB1 [3, 21]. Lorsque le THC se lie à ces

récepteurs, il empêche la liaison des deux ligands endogènes, N-arachidonoyléthanolamine et 2-arachidonoylglycérol, qui permettraient de tempérer la libération de neurotransmetteur (ex., sérotonine, dopamine, noradrénaline, glutamate, acide γ -aminobutyrique) et diminue la densité et le fonctionnement de ces récepteurs [21, 22]. Ainsi une augmentation de la libération de ces neurotransmetteurs dans les régions exprimées par les récepteurs CB1 est observée chez les consommateurs de cannabis [22-24]. Particulièrement, les régions du néocortex et du cortex limbique qui régulent les cognitions et les processus émotionnels, le striatum ventral qui a un rôle essentiel dans les comportements dirigés vers un but ainsi que dans le système de récompense sont perturbés [24-26]. Au moment de la consommation de cannabis, de la même manière que les autres substances d'abus, une plus grande quantité de dopamine est disponible dans ces régions ce qui engendre un renforcement positif associé à la substance et au contexte dans laquelle elle est prise en favorisant le processus de saillance (un stimulus habituellement non saillant peut devenir saillant). [18, 24, 27-29]. Ainsi, un désir intense (*craving*) pour une récompense ou une expérience est ressenti et constitue un facteur clé dans les dépendances en favorisant la continuation de la consommation ainsi que les rechutes et constitue un facteur prédisant le développement du trouble de l'usage de cannabis (TLUC) [30, 31]. Des récepteurs CB1 localisés sur des neurones dopaminergiques situés dans des régions fortement impliquées dans le circuit de la récompense (ex., aire tegmentaire ventrale, noyau accumbens) sont activés par la molécule de THC [30, 32, 33]. Une consommation sur une période prolongée entraîne une réduction de la densité des récepteurs CB1 et une désensibilisation de ceux-ci est observée. Ainsi, une réduction du niveau de dopamine favorise l'apparition du phénomène de tolérance à la substance et les symptômes de sevrage [22, 25, 34]. Également, une dérégulation dans l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénalien favorisant une libération d'hormone corticotrope dans le noyau central de l'amygdale, qui augmenterait la réponse au stress, a été observée chez les grands consommateurs (traduit de *heavy users*), ce qui pourrait expliquer les symptômes de sevrage tels que la dysphorie, l'anxiété et l'irritabilité [18, 35]. La densité des récepteurs CB1 se rétablit après une période d'abstinence proposant que les effets soient réversibles après une abstinence allant jusqu'à 28 jours chez les consommateurs chroniques [36].

Usage de cannabis en population générale

En 2020, 209 millions de personnes ont consommé du cannabis dans la dernière année, ce qui représente environ 4 % de la population mondiale âgée entre 15 et 64 ans [37]. Plus

particulièrement en Amérique du Nord, la prévalence de consommateurs de cannabis atteint 16 % ce qui en fait le continent ayant la plus forte prévalence de consommateur de cannabis au monde en 2020 [37]. Aux États-Unis en 2019, 13,2 % des adolescents (12 à 17 ans) auraient consommé du cannabis dans la dernière année tandis que la prévalence atteint son maximum (35,4 %) chez les jeunes adultes âgés entre 18 et 25 ans. Finalement, une prévalence de 15,2 % est rapporté chez les personnes ayant 26 ans et plus. La même tendance selon l'âge est observée chez les consommateurs réguliers (à chaque jour ou presque) dans la dernière année, soit 1,1 % chez les adolescents, 7,5 % chez les jeunes adultes et 3,4 % chez les 26 ans et plus [38]. Plus particulièrement, au Canada, un sondage effectué en 2020 auprès de la population âgée de 16 ans et plus a rapporté que 27 % ont consommé dans la dernière année. La majorité des répondants avaient 25 ans et plus [39].

Concernant, l'usage chez les hommes et les femmes, les sondages rapportent que le nombre d'hommes ayant fait usage de cannabis dans la dernière année est plus élevé que chez les femmes [37, 40]. À l'échelle mondiale, environ deux tiers des individus ayant fait usage de cannabis dans la dernière année sont des hommes, mais les proportions varient grandement entre les différents pays [37]. La disparité du ratio entre les sexes semble converger au fil des années [37, 41, 42]. Une étude de cohorte chez des personnes nées entre 1936 et 1999 a montré que le ratio hommes femmes consommateurs de cannabis est passé de 2 à 1,3 entre la période de 1941 à 1945 et la période de 1991 à 1995 [41]. La majorité des études incluses montrent que la convergence est expliquée par le nombre croissant de femmes qui consomment et non par une diminution de consommation chez les hommes [37, 41]. La même tendance est également observée aux États-Unis dans un sondage plus récent chez des jeunes adultes (18 à 25 ans) entre 2015 et 2018. En effet, la prévalence de consommatrices a augmenté de 3,8 % tandis que le nombre de consommateurs a augmenté de 0,8 % entre ces 2 années [42]. Cette disparité ne semble pas être dans un même ordre de grandeur selon le continent. La différence de ratio hommes femmes des consommateurs de cannabis est la plus petite en Amérique du Nord (58 : 42) tandis qu'en Afrique ou en Asie, il y a une plus grande disparité entre les sexes (90 : 10) [43].

Les raisons répertoriées de son usage varient grandement. Tandis que certains consommateurs rapportent consommer cette substance pour son effet engendrant l'euphorie ou afin de profiter d'une activité sociale agréable d'autres rapportent l'utiliser afin de soulager un problème physique, psychologique/émotif, et favoriser le sommeil [44]. Toutefois, en consommant du

cannabis même de manière récréative, l'individu se met à risque de développer un usage problématique puis évoluer vers un TLUC [37, 45].

Trouble de l'usage de cannabis en population générale

Le TLUC se présente lorsqu'un consommateur de cannabis continue son usage, en dépit des problèmes significatifs. La personne se voit dans l'incapacité de s'abstenir de consommer malgré les difficultés que la substance lui apporte. Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version 5R [44], le TLUC se manifeste lorsque la consommation entraîne une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative qui se caractérise par au moins deux sur onze critères (tableau 1). Ces critères sont les mêmes pour la majorité des substances (ex., alcool, opiacé, cocaïne). Une échelle selon le nombre de critères présents permet de définir la sévérité du TLUC. Ainsi, un trouble léger est défini lorsque 2 à 3 critères sont présents, un trouble modéré est associé à la présence de 4 à 5 critères et lorsque 6 critères ou plus sont remplis, le trouble est considéré sévère.

Tableau 1 Critères diagnostiques du trouble de l'usage de cannabis selon le DSM-5R

Catégories	Critères
Réduction du contrôle dans la consommation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Usage de cannabis en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu ; 2. Désir persistant de diminuer ou d'avoir un contrôle sur la consommation de cannabis ou plusieurs efforts sont faits pour diminuer ou cesser l'usage sans y parvenir ; 3. Passer beaucoup de temps à la consommation incluant l'obtention du cannabis, son utilisation et la récupération de ses effets ; 4. <i>Cravings</i> soit un besoin de consommer ressenti comme impossible à résister qui prend toute la place dans les pensées de l'individu ;
Altération du fonctionnement	<ol style="list-style-type: none"> 5. Incapacité à remplir des obligations primordiales à l'emploi, à l'école ou au domicile ; 6. Continuer la consommation malgré qu'elle engendre des problématiques interpersonnelles ou sociales persistantes ou récurrentes ; 7. Abandon ou réduction d'activités sociales, professionnelles ou de divertissement important causé par l'usage ;
Consommation entraînant un risque	<ol style="list-style-type: none"> 8. Consommation dans des situations physiquement risquées (ex., conduite automobile, emploi impliquant de la machinerie) ; 9. Consommation malgré un problème physique ou psychologique connue causée ou exacerbée par l'usage ;

Manifestations physiologiques	<p>10. Tolérance qui se caractérise par le besoin d’augmenter la quantité consommée pour obtenir l’effet ou une diminution de l’effet du cannabis lors de la prise de la même quantité ;</p> <p>11. Symptômes de sevrage lors d’une diminution ou l’absence de cannabis qui entraîne des symptômes physiques ou psychologiques.</p>
-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bien que dans des proportions qui diffèrent, chaque personne qui consomme du cannabis se met à risque de développer un TLUC [37]. En effet, parmi les consommateurs de cannabis, environ 20 % d’entre eux vont développer un TLUC au cours de leur vie et ce chiffre grimpe à 33 % chez les adolescents ayant une consommation régulière [46, 47]. Il a été estimé en 2016 que 22,1 millions de personnes ont un TLUC, ce qui représente 289,7 cas par 100 000 personnes [48]. Cependant, plusieurs facteurs de risque prédisposent certains individus à être plus vulnérables de développer un TLUC.

Facteurs de risque au développement du trouble de l’usage de cannabis

Premièrement, des facteurs héréditaires contribuent fortement au développement du TLUC. En effet, une méta-analyse incluant un échantillon de jumeaux (n= 27 108) a montré le rôle important des gènes en rapportant une contribution génétique d’un usage problématique de cannabis de 48 % chez les hommes et 51 % chez les femmes [49].

Deuxièmement, plusieurs facteurs environnementaux ont été soulevés dans la littérature. Par exemple, des événements négatifs engendrant un stress (ex., situations instables ou d’abus avant l’âge adulte, être confronté à un échec scolaire, traumatismes) l’usage de cannabis chez un parent, un faible statut socioéconomique, l’accessibilité à la substance et vivre dans une région urbaine [44, 50-54]. Par exemple, le fait d’avoir un faible statut socioéconomique augmente le risque de 24 % et avoir été abusé sexuellement à l’enfance augmente le risque de 26 % de développer un TLUC [50].

Troisièmement, plusieurs études ont montré que la gestion des événements engendrant un stress ainsi que la régulation des émotions est un facteur de risque de la continuation de la consommation de cannabis ainsi que du développement du TLUC et son maintien [51, 55-58]. En effet, les situations engendrant un stress ainsi que la manière dont l’individu perçoit l’événement stressant et la façon dont il en fera la gestion sont associées à une consommation de cannabis problématique chez des consommateurs préexistants [54, 59]. Concernant la régulation des émotions, de manière générale, les individus ayant un trouble de l’usage d’une substance (TLU)

rencontreraient une difficulté plus importante pour réguler leurs émotions de manière adéquate comparativement aux individus sans TLU [60, 61]. Par exemple, une méta-analyse incluant 22 études dont 1 936 individus ayant un TLU et un groupe témoins constitué de 1 567 individus sans TLU a montré une forte difficulté de régulation émotionnelle ($g=1,05$; $CI=0,86$; $1,24$) en faveur du groupe ayant un TLU [61]. Plus particulièrement, une étude a observé une dérégulation des émotions chez les consommateurs de cannabis et ce déficit a été associé à une consommation plus importante ainsi qu'un TLUC plus sévère [62]. Aussi, plus le déficit de régulation émotionnelle est prononcé et plus l'individu est enclin à utiliser le cannabis comme mécanisme pour faire face à des facteurs stressants ou comme technique de gestion des émotions négatives [63, 64]. Cette stratégie mal adaptée mènerait à une fréquence de consommation de cannabis plus importante, plus de problèmes liés au cannabis ainsi qu'au développement d'un TLUC [51, 55, 56, 65].

Quatrièmement, l'âge auquel la personne débute sa consommation de cannabis influence le risque de développer un TLUC. Un individu ayant une consommation précoce, par exemple à l'adolescence, augmente fortement la prédiction de développer un TLUC [66, 67]. En effet, le risque de développer un TLUC atteint son apogée lorsque l'initiation de l'usage débute entre 15 et 20 ans et décline ensuite avec l'âge [68]. Une étude longitudinale a montré que la consommation de cannabis avant l'âge de 17 ans augmente la probabilité de développer un TLUC de manière dose réponse en fonction de la fréquence de son usage. En comparaison à un adolescent qui ne consomme pas de cannabis, un adolescent qui consomme moins d'une fois par mois a une probabilité 2 fois plus élevée ($OR=2,06$; $CI=1,75-2,42$) de développer un TLUC tandis qu'il aura une probabilité 4 fois plus élevée ($OR=4,24$; $CI=3,07-5,84$) s'il consomme plus d'une fois par mois. Lorsque l'usage est hebdomadaire ou plus, il y a une probabilité 8 fois plus élevée ($OR=8,72$; $CI=5,39$; $14,12$) et presque 18 fois plus élevée ($OR=17,95$; $CI=9,44$; $34,12$) s'il consomme tous les jours. [69].

Cinquièmement, le sexe de l'individu semble orienter la trajectoire vers un TLUC. La prévalence d'hommes ayant un TLUC est plus importante que chez les femmes et peut s'expliquer par le fait que plus d'hommes consomment du cannabis [70, 71]. Toutefois, les femmes auraient un risque plus élevé de développer un TLUC, sa progression se ferait plus rapidement et expérimenterait des effets néfastes plus prononcés (ex., symptômes de sevrage) que les hommes [34, 71-73]. Les femmes aux prises avec un TLUC seraient également plus résistantes aux traitements psychothérapeutiques que les hommes [74].

Sixièmement, le profil de consommation de cannabis influence le risque de développer un TLUC de manière qu'un consommateur régulier augmente son risque comparativement à un consommateur sporadique [18]. En effet, une méta-analyse ayant inclus les données de 21 études entre 2009 et 2020 a obtenu que 17 % des personnes qui ont consommé du cannabis dans la dernière année risquent de développer un TLUC et un consommateur régulier (c.-à-d., au moins une fois par semaine jusqu'à chaque jour) a un risque de 22 % de développer un TLUC [46]. Une prédiction dose réponse a même été observée entre la fréquence de consommation et le développement d'un TLUC [75]. Ainsi, une personne consommant soit à chaque mois, à chaque semaine ou à chaque jour, a 4, 8 et 17 fois plus risque de développer un TLUC respectivement [75].

Pour terminer, les personnes ayant un trouble mental ont une prédisposition plus importante autant à la consommation de cannabis qu'au développement du TLUC [47, 76-78]. Plus particulièrement, pour les personnes ayant un trouble mental sévère (TMS), ces aspects seront détaillés dans la section *Usage de cannabis et trouble de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère*.

Augmentation de la prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis en population générale

Mondialement, le nombre d'individus ayant fait usage de cannabis dans la dernière année a augmenté de presque 18 % entre 2010 et 2019 [40]. Plus particulièrement, dans la dernière décennie au Canada et aux États-Unis, les études ont montré une augmentation de la prévalence de consommateur ayant fait usage de cannabis dans la dernière année chez les adultes, tandis que chez les adolescents, elle semble rester stable ou légèrement diminuer [40, 79, 80]. Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs ayant pu contribuer à la hausse de la prévalence de la consommation de cannabis ainsi qu'à l'augmentation du développement du TLUC.

Facteurs associés à la hausse de la prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis

Tout d'abord, l'effet de la légalisation du cannabis dans certains pays tels que le Canada et l'Uruguay ainsi que plusieurs états aux États-Unis a fait l'objet de plusieurs études. La légalisation du cannabis ayant pour objectif de réduire la criminalité due à la prohibition du cannabis, augmenter les revenus fiscaux et réglementer le cannabis à des fins de santé publique [81].

Toutefois, des auteurs ont eu la préoccupation que l'augmentation de l'accessibilité à la substance influence l'acceptation sociale et pourrait augmenter le nombre de consommateurs [82-84]. En Uruguay, premier pays ayant légalisé le cannabis à des fins non médicales, un sondage en 2018 a montré une augmentation du nombre d'individus ayant fait usage de cannabis dans le dernier mois depuis la légalisation en 2013 [40]. Aux États-Unis, une augmentation de la fréquence de consommation est observée chez les individus adultes consommant du cannabis antérieurement à la légalisation menant ainsi à une hausse de TLUC [83, 85]. Une augmentation est observée au Canada dont la légalisation du cannabis a eu lieu en octobre 2018. En effet, un sondage national a montré une augmentation d'individus ayant consommé du cannabis dans la dernière année, soit une prévalence de 22 % en 2018, 25 % en 2019 et 27 % en 2020 [40]. En 2021, la prévalence de consommateurs dans la dernière année est redescendue à 25 % [37]. Concernant la fréquence d'usage, le nombre de consommateurs presque quotidien et quotidien a également augmenté, passant de 5,4 % à 7,9 % entre 2018 et la fin de l'année 2020 [86]. Une tendance entre les différents pays ayant légalisé le cannabis semble montrer une augmentation du nombre consommateur ainsi qu'une fréquence de consommation chez les consommateurs préexistant à la légalisation au Canada.

La récente pandémie mondiale (COVID-19) a également affecté à la hausse la quantité et la fréquence de consommation de cannabis. L'impact semblait avoir atteint les consommateurs préexistant à la pandémie et dans une moindre mesure les nouveaux consommateurs [43, 87-89]. L'isolement et l'ennui ont été évoqués comme pouvant être les causes liées [87, 89].

Les études ont montré que plus la teneur en THC est importante dans le cannabis consommé, plus le risque de présenter des symptômes psychotiques, d'anxiété et de dépression ainsi que de développer un TLUC augmentent [44, 90-92]. Une méta-analyse ayant inclus des études de plusieurs pays d'Europe (ex., France, Italie), en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis a démontré que la concentration moyenne de THC augmente significativement de 0,29 % chaque année entre 1970 et 2017 [93]. Une autre étude menée aux États-Unis ayant analysé 14 234 échantillons obtient également une augmentation moyenne de la concentration de THC passant de 9,75 % à 13,88 % entre 2009 et 2019 [94]. Ainsi, la progression de la teneur en THC, toujours de plus en plus élevé, pourrait également expliquer la hausse de la prévalence de TLUC [92].

Pour terminer, une augmentation de la prévalence de l'usage de cannabis semble correspondre avec la diminution de la perception que le cannabis est sans risque [85, 95, 96]. Plusieurs études ont montré une diminution de la perception que le cannabis est risqué autant chez les adolescents que les adultes [37, 84, 85]. Certains auteurs ont proposé que la légalisation du cannabis coïncide avec cette baisse de la perception du risque de l'usage de cannabis [97, 98]. Cette tendance persiste malgré les preuves que le cannabis est associé à divers effets adverses.

Effets de l'usage de cannabis en population générale

La littérature montre divers effets négatifs à l'usage de cannabis tels que des répercussions sur la santé physique (ex., pneumonie, infarctus du myocarde), sur les cognitions (ex., prise de décision, vitesse de traitement de l'information, attention) et sur les comportements violents, auto et hétéro agressif (ex., agression physique, tentative de suicide, suicide complété) [18, 99-104]. Plus particulièrement, il sera discuté des effets liés au fonctionnement et la qualité de vie, des symptômes psychiatriques engendrant des hospitalisations et des services en psychiatrie et le développement de trouble mental.

Fonctionnement et qualité de vie

La consommation de cannabis est souvent associée à une diminution de la motivation dirigée vers un but (syndrome d'amotivation), à la réduction des interactions sociales, à une diminution de la productivité et nuisant au fonctionnement, le tout engendrant une diminution de la qualité de vie [23, 105-109].

En effet, un sondage national aux États-Unis a évalué la qualité de vie chez 36 309 adultes ayant soit actuellement un TLUC, un TLUC en rémission (c.-à-d. ne pas remplir les critères du TLUC depuis 12 mois) et un dernier groupe n'ayant jamais eu de TLUC. Le groupe d'individus ayant un TLUC avait une qualité de vie appauvrie comparativement au groupe ayant un TLUC en rémission ($d=0,23$; $CI=0,14-0,31$) et ceux n'ayant pas d'historique de TLUC ($d=0,53$; $CI=0,46-0,59$). Également, le groupe ayant un TLUC en rémission avait une qualité de vie plus faible que ceux n'ayant pas de TLUC ($d=0,28$; $CI=0,23-0,34$) [110]. Une étude longitudinale a rapporté que les consommateurs de cannabis ayant augmenté leur fréquence de cannabis entre 14 et 21 ans ont rapporté être significativement moins satisfaits de leur vie et de leurs relations interpersonnelles à l'âge de 25 ans. L'étude a contrôlé pour le statut socioéconomique de la famille, l'abus à l'enfance, les réalisations académiques, la dépression majeure ainsi que l'usage de nicotine,

d'alcool et des autres substances [108]. Aussi, une étude ayant analysé la trajectoire de plus de 800 adolescents rendus à l'âge adulte (sur vingt ans) a montré que les consommateurs chroniques (au moins une fois par semaine) ont significativement plus d'instabilité financière, être sans emploi ou avoir des incapacités au travail comparativement aux individus ayant une consommation modérée (plusieurs fois par mois) ainsi que ceux ne consommant pas de cannabis ou rarement (quelques fois par année ou moins) [107]. Il en est de même pour trois études longitudinales dans des échantillons ayant analysé le parcours chez des jumeaux monozygotes à l'adolescence où ils ont rapporté que la consommation de cannabis prolongée entraîne des effets délétères sur les performances professionnelles rendus à l'âge adulte [111]. En 2014 au Canada, il a été estimé que le coût associé à la perte de productivité s'élevait à 368 millions de dollars [112].

En somme les études ayant analysé la trajectoire d'individus consommant du cannabis sur une période prolongée montrent une dégradation subséquente sur le fonctionnement (instabilité financière, performance professionnelle) ainsi que de la qualité de vie (satisfaction concernant leur vie et relation interpersonnelle). Aussi, les individus ayant un TLUC actif ont montré avoir une qualité de vie appauvrie en comparaison à ceux étant en rémission ainsi que ceux n'ayant pas d'historique de TLUC.

Symptômes psychiatriques transitoires, visites à l'urgence, hospitalisation et services en psychiatries

L'usage de cannabis peut induire chez certaines personnes des symptômes similaires apparentés à la psychose, de l'anxiété et des idéations suicidaires [72, 113]. Par exemple, une récente méta-analyse incluant 15 articles a évalué l'effet aigu du THC chez des volontaires adultes n'ayant pas d'historique de trouble en santé mentale. Les auteurs ont montré que comparativement à un placebo, le THC augmente la sévérité des symptômes psychiatriques, et ce, avec une grande taille d'effet ($g=1,10$; $CI=0,92-1,28$). Plus particulièrement, une grande taille d'effet est observée sur la sévérité des symptômes positifs (ex., idées délirantes, hallucinations) ($g=0,91$; $CI=0,68; 1,14$) et sur la sévérité des symptômes généraux (ex., dépression, anxiété) ($g=1,01$; $CI=0,77-1,25$) ainsi qu'une taille d'effet modéré sur la sévérité des symptômes négatifs (ex., émoussement de l'affect, retrait émotionnel) ($g=0,78$; $CI=0,59; 0,97$) [114].

Dans certains cas, les effets adverses liés au cannabis peuvent requérir l'usage des urgences des hôpitaux, d'une admission ou des suivis en psychiatrie. Une étude à l'échelle internationale chez 233 475 individus ayant déjà consommé du cannabis dans leur vie a montré que parmi ceux-ci une personne sur 200 a nécessité des services médicaux d'urgence causés par des symptômes psychotiques (ex., hallucinations, idées délirantes) après avoir consommé du cannabis. Chez les personnes ayant visité l'urgence, 36 % ont requis une admission sur une unité et 21 % ont nécessité une période de plus de quatre semaines pour récupérer des effets [113]. Une étude longitudinale sur 12 ans (2008 à 2019) aux États-Unis a évalué les raisons d'hospitalisation chez 1 898 432 adolescents âgés de 11 à 17 ans. Les hospitalisations en lien avec l'usage de cannabis représentaient 2 % des hospitalisations. De plus, le taux d'hospitalisation en lien avec la consommation de cannabis a augmenté, passant de 1,5 % à 2,8 % ($p < 0,001$) dans les états ayant légalisé cette substance à des fins récréatives [115]. Plus particulièrement, au Canada excluant la province du Québec, le taux d'hospitalisation lié à la consommation de cannabis a doublé entre 2005 et 2016, passant de 2,11 à 5,18 par 100 000 [116]. Une hospitalisation plus précisément concernant des symptômes psychotiques à la suite d'usage de cannabis a triplé en 10 ans (0,80 à 2,49 par 100 000). Les auteurs suggèrent que cette augmentation importante d'hospitalisation peut être expliquée par le nombre croissant de consommateurs et de la teneur grimpe en THC dans le cannabis consommé [116]. En 2014, plus de 208 millions de dollars ont été dépensés en soins de santé liés à la consommation de cannabis, ce qui représente une hausse de 27,9 % depuis 2007. Plus précisément, 38 millions de dollars ont été directement liés aux hospitalisations, soit une augmentation de 22 % entre 2007 et 2014, et 10,7 millions de dollars associé aux urgences des hôpitaux [112].

Lors de l'intoxication au cannabis, certains individus vont faire l'expérience de symptômes psychiatriques transitoires desquels découlent un taux non négligeable de visites à l'urgence et qui semblent avoir une trajectoire croissante. De plus, certains individus requièrent des soins prolongés menant à une admission et des services de suivi en psychiatrie, ce qui représente des coûts élevés pour la société [72].

Développement d'un trouble mental sévère

Tandis que certains individus présenteront des symptômes transitoires (expériences psychotiques et affectives), une proportion de personnes développera un TMS, les symptômes étant persistants au-delà du moment de l'intoxication [5, 6, 117].

L'usage de cannabis peut mener vers un premier épisode psychotique et ensuite vers un diagnostic plus clair de TMS. En effet, une étude a montré que les consommateurs quotidiens ont 6 fois plus de risque (OR=6,4; CI=3,2-28,6) de présenter un premier épisode psychotique comparé à ceux ne faisant pas usage de cannabis quotidiennement, et ce après avoir contrôlé pour l'âge, le sexe, l'ethnie, l'usage de stimulant et le niveau d'éducation. Particulièrement chez les consommateurs à forte concentration de THC (12–18 %), le risque augmente de 6,8 (OR=6,8; CI=2,6–25,4) [118]. Une méta-analyse de grande ampleur (n=66 816) a observé que parmi ceux ayant un usage de cannabis le plus sévère, le risque de développer la schizophrénie ou un autre trouble psychotique est presque 4 fois plus élevé (OR=3,90; CI=2,84; 5,34) que chez les individus ne consommant pas de cannabis. Les auteurs ont conclu à une relation dose réponse entre le niveau de consommation de cannabis et le risque de développer un trouble psychotique [119]. Concernant les symptômes de manie retrouvés dans la maladie bipolaire, mais également chez certaines personnes souffrant du trouble schizoaffectif, une étude prospective sur huit années chez 705 adolescents et jeunes adultes (14 à 24 ans) a montré que parmi ceux ayant rapporté avoir consommé du cannabis au moins cinq fois au cours de leur vie, on retrouvait 4 fois plus (OR=4,26; CI=1,42; 12,76) de risque de développer des symptômes de manie [120]. Une deuxième étude comprenant 4 185 adultes a montré une relation dose réponse entre la fréquence d'usage de cannabis et le développement de symptômes de manie. En effet, les individus ayant consommé 1 à 2 jours par semaine ont un risque 3,78 fois plus élevé et ceux ayant consommé 3 à 4 fois par semaine ont un risque 6,94 fois plus élevé de manifester des symptômes de manie [121]. Une étude à partir de données d'un sondage national de 2001-2002 ayant eu 43 093 répondants américains a montré que consommer du cannabis au moins une fois par semaine dans la dernière année est significativement associé à la probabilité (OR=1,37; CI=1,11; 1,69) de développer un trouble bipolaire. Concernant la dépression majeure, une première méta-analyse, incluant quatorze études longitudinales chez 76 058 individus, a observé un risque plus élevé (OR=1,17; CI=1,05-1,30) chez les consommateurs que chez les personnes ne consommant pas de cannabis. Ils ont également départagé les types de consommateurs permettant d'observer que

les consommateurs intensifs ont plus de risque (OR=1,62; CI=1,21-2,16) que les consommateurs légers ou les non-consommateurs. Les analyses de l'âge des individus ainsi que la durée des suivis en tant que facteurs confondants n'ont pas révélé être significatives [122]. Une deuxième méta-analyse a montré que l'usage de cannabis avant l'âge de 18 ans prédit le risque de développer une dépression majeure (k=7; OR=1,37; CI=1,16-1,62) une fois à l'âge adulte (18 à 32 ans) comparativement à des individus non consommateurs de cannabis. Les études incluses devaient avoir contrôlé pour l'âge, le sexe, les symptômes dépressifs et anxieux. L'usage d'alcool a été contrôlé dans la majorité des études [100].

De manière générale, la littérature montre que l'usage de cannabis est un facteur de risque important au développement d'un TMS [18]. Bien que ce n'est pas chaque personne qui consomme du cannabis qui va développer un TMS, ceux-ci augmentent leur risque considérablement.

Les troubles mentaux sévères

Selon le *National Institute of Mental Health*, la définition d'un TMS est : *un trouble mental, comportemental ou émotionnel entraînant une déficience fonctionnelle grave, qui interfère ou limite considérablement une ou plusieurs activités majeures de la vie* [123]. Plus particulièrement le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a qualifié les troubles mentaux sévères : *lorsqu'ils sont associés à un niveau d'incapacité qui interfère de façon significative dans les relations interpersonnelles, les compétences sociales de base et la capacité fonctionnelle dans la production d'un travail. Une incapacité (suivie, prolongée ou durable) dans au moins l'un de ces trois domaines majeurs de la vie* [124]. Le présent projet inclut les diagnostics de schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble bipolaire de type 1 et dépression majeure comme étant un TMS.

La schizophrénie ainsi que le trouble schizoaffectif font partie des troubles psychotiques qui se caractérisent par une perte de contact avec la réalité. La schizophrénie et le trouble schizoaffectif se démarquent des autres troubles psychotiques par la chronicité des symptômes et constituent les formes les plus sévères des troubles psychotiques. Les manifestations de la schizophrénie se traduisent par des symptômes positifs (ex., idées délirantes, hallucinations, pensées désorganisées), des symptômes négatifs (ex., une diminution de l'expression des émotions et de la motivation) et des symptômes généraux (ex., dépression, anxiété, déficit dans la reconnaissance de la maladie) [44]. Le trouble schizoaffectif est caractérisé en plus des

symptômes de la schizophrénie, d'épisodes de trouble de l'humeur soit dépressif (ex., diminution des intérêts ou de plaisir, perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, idées suicidaires récurrentes) ou de manie (ex., augmentation de l'estime de soi ou idée de grandeur, augmentation d'activité orientée vers un but, réduction du besoin de sommeil, fuite des idées) [44]. Le trouble bipolaire de type 1 se caractérise par au moins un épisode de manie, durant au moins une semaine, auquel peuvent s'ajouter un ou des épisodes dépressifs [44]. Un trouble de dépression majeure se caractérise d'un épisode dépressif d'une durée d'au moins deux semaines [44].

Usage de cannabis et trouble de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère

La littérature a montré que les personnes ayant un TMS sont plus propices à consommer du cannabis et plus vulnérable à progresser vers un TLUC comparativement à la population générale [76, 125-127]. En effet, une méta-analyse incluant 60 articles a rapporté une prévalence de 26,2 % de TLUC parmi les personnes ayant également un diagnostic dans le spectre de la schizophrénie [77]. Plus particulièrement, les personnes ayant un premier épisode psychotique ont une prévalence de TLUC de 35,6 % et parmi les personnes ayant un diagnostic de schizophrénie, la prévalence est de 20,8 % [77]. Chez les individus ayant un trouble bipolaire, une méta-analyse incluant plus de 49 000 personnes a montré une prévalence de consommation de cannabis de 30 % et une prévalence du TLUC de 20 % [76]. Concernant les individus ayant un diagnostic de dépression majeure, une étude longitudinale chez des jumeaux monozygotes ayant une consommation fréquente de cannabis (avoir consommé plus de 100 fois dans sa vie), une proportion presque 2 fois plus élevée (OR=1,98; CI=1,11-3,53) de dépression majeure a été démontrée [128]. Aussi, une méta-analyse incluant 13 articles a montré une prévalence de 11,7 % de TLUC à vie ou actuel parmi les individus ayant une dépression majeure [78].

De manière similaire à la population générale, les hommes ont une prévalence de TLUC plus élevée que les femmes [129]. Comparativement aux femmes, dans un échantillon d'individus ayant un trouble psychotique, la prévalence de TLUC est 2,1 fois plus élevée chez les hommes et 2,6 fois plus élevée dans un échantillon exclusivement atteint de schizophrénie [130]. La même tendance est également observée dans un échantillon d'individus ayant un diagnostic de trouble bipolaire ainsi qu'un diagnostic de dépression majeure où les hommes ont respectivement la prévalence

du TLUC est 1,7 fois et 2,2 fois plus élevée que les femmes [130]. Toutefois, les femmes ayant un TLUC et un TMS auraient une trajectoire de la maladie et un pronostic plus négatif que les hommes ayant la même comorbidité [129]. Par exemple, les femmes auraient plus de difficulté à cesser ou réduire la consommation créant des déficits de fonctionnement plus important et engendrant un impact plus prononcé des symptômes psychotiques au long court que chez les hommes [129].

En résumé, la prévalence de l'usage de cannabis, allant jusqu'au TLUC, chez les personnes atteintes de TMS est plus importante en comparaison avec la population générale. Plus spécifiquement, le TLUC est présent approximativement chez au moins une personne sur 5 ayant la schizophrénie ou un trouble bipolaire, et 1 personne sur 9 ayant une dépression majeure. Aussi, les femmes ayant un TLUC, bien qu'en proportion moins élevée que les hommes, seraient impactées plus négativement.

Facteurs associés à la forte prévalence de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère

Considérant l'importante prévalence d'usage de cannabis ainsi que du TLUC parmi les individus ayant un TMS, plusieurs études ont analysé des facteurs de risque pouvant être impliqués dans cette forte association [131-133].

Premièrement, plusieurs études ont proposé qu'une vulnérabilité au niveau génétique et neurobiologique soit commune au TMS et au TLUC [134-137]. Concernant la prédisposition génétique, une méta-analyse de grande envergure d'études d'association pangénomique, incluant 384 925 échantillons, a trouvé une corrélation génétique positive entre le TLUC et la schizophrénie, la dépression majeure et le trouble bipolaire [138]. De plus, certaines études suggèrent une prédisposition à une perturbation au niveau de la dopamine dans le circuit mésocorticolimbique lequel est lié au système de la récompense et de la motivation chez les individus ayant la schizophrénie [135, 139]. Particulièrement dans la région du striatum ventral, une altération du fonctionnement du circuit de la dopamine favoriserait la rechute de la consommation et les *cravings* [34]. Chez les individus ayant la schizophrénie, il a été observé une augmentation de la relâche de dopamine dans le striatum créant ainsi une vulnérabilité à initier l'usage de substance ainsi qu'une motivation plus importante à poursuivre la consommation [135,

139, 140]. Bien que non spécifique au TLUC, cette hypersensibilité neurobiologique pourrait contribuer à la vulnérabilité commune du TLU et de la schizophrénie.

Deuxièmement, des études ont proposé que les *cravings* soient plus importants chez les individus ayant un TMS [141]. Une méta-analyse a comparé l'intensité des *cravings* dans une population d'individus ayant un TLUC et un diagnostic de schizophrénie en comparaison avec un groupe n'ayant pas d'historique en santé mentale (k=3, n=330). Les auteurs ont observé une différence significative entre les deux groupes, montrant une intensité des *cravings* plus forte dans les groupes des personnes ayant la schizophrénie (d=0,37; CI=0,08-0,30) [142]. Selon certaines études, l'intensité des *cravings* augmentée chez les TMS serait causée par la forte tendance à obtenir une récompense à court terme due à une dysfonction du circuit de la récompense, ce qui appuie les études qui suggèrent une prédisposition neurobiologique au TLUC dans cette population [135, 139, 140]. Cette altération semble rendre cette population plus vulnérable aux *cravings*, ce qui les met à plus grand risque de maintenir leur consommation et de rechute [141].

Troisièmement, plusieurs études suggèrent que les individus ayant un TMS consommeraient du cannabis afin de tempérer les symptômes de la maladie [132, 133, 143, 144]. Par exemple, un sondage canadien et américain en 2018, dans lequel 241 individus ayant un diagnostic de TMS et ayant consommé du cannabis dans la dernière année, a permis de collecter des informations, entre autres, afin de connaître s'ils consommaient du cannabis afin d'améliorer ou gérer leurs symptômes psychiatriques. Après avoir ajusté pour la fréquence de l'usage de cannabis, l'âge, le sexe, le pays et le niveau d'éducation, un ratio de cote significatif en faveur d'une automédication de 7,64, chez les individus ayant un trouble bipolaire, 7,00 chez ceux ayant une dépression et 4,91 pour les individus ayant un trouble psychotique a été montré [145]. Il est proposé que lors de l'intoxication, les usagers perçoivent l'effet du cannabis comme un moyen de tempérer de manière transitoire les symptômes psychiatriques ou de diminuer les effets secondaires de la médication [133, 143].

Pour terminer, l'un des facteurs de risque de l'usage de substance et du développement d'un TLU résiderait dans la difficulté à réguler les émotions et le stress. Des études ont montré que les individus ayant un TMS ont plus de difficulté à réguler leurs émotions et adoptent plus de stratégies mal adaptées de gestion des émotions que les individus sans trouble mental [146, 147]. Par exemple, une méta-analyse, ayant inclus 28 études, a montré que les personnes ayant

un trouble bipolaire ont significativement un plus haut niveau de difficulté de régulation des émotions ($g=0,88$; $CI=0,58-1,17$). Plus particulièrement, ces personnes utilisent des méthodes non adaptées telles que la rumination, les comportements à risque et la suppression des émotions [146]. Il est également montré que les individus ayant la schizophrénie ou une dépression majeure ont plus de difficulté à gérer le stress ainsi qu'une incapacité à tolérer et à gérer de manière appropriée leurs émotions, en particulier les émotions négatives [147, 148]. Les déficits de régulation des émotions seraient une caractéristique commune aux TMS et au TLU, créant ainsi une vulnérabilité supplémentaire à développer un TLU de même que son maintien [148-151]. Ainsi, dans le même ordre d'idée que l'automédication, en l'absence de meilleure stratégie de régulation des émotions, l'usage d'une substance serait utilisé pour faire face en tant que stratégie d'évitement, de suppression de la détresse ainsi que pour diminuer l'intensité des émotions négatives [133, 143, 152].

Effets de l'usage de cannabis et du trouble de l'usage de cannabis chez les personnes ayant un trouble mental sévère

En plus des effets mentionnés de l'usage du cannabis en population générale, les personnes ayant un TMS ont une condition psychiatrique qui pourrait les rendre plus sensibles aux effets du cannabis et les prédisposer à des conséquences négatives. Plus particulièrement, il sera discuté des impacts de la consommation de cannabis sur le fonctionnement et la qualité de vie, des effets sur les symptômes psychiatriques et sur l'adhésion aux traitements pharmacologiques ainsi que des répercussions menant à des hospitalisations et des services en psychiatrie.

Fonctionnement et qualité de vie

Chez les individus ayant un TMS, des études ont montré que leur fonctionnement et leur qualité de vie étaient appauvris en comparaison aux individus sans TMS [153]. Aussi, chez les individus sans trouble mental, il a été observé que l'usage de cannabis prolongé ainsi que le TLUC ont une répercussion négative sur leur fonctionnement et leur qualité de vie [107, 108, 110, 111]. Donc, qu'en est-il chez les individus ayant un double diagnostic de TMS et de TLUC ?

Selon la méta-analyse de Schoeler et coll. (2016), chez 1 198 individus ayant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizoaffectif ou de trouble bipolaire, les consommateurs de cannabis ne semblent pas avoir de niveau de fonctionnement différent des non-consommateurs [154]. Une autre étude a analysé la qualité de vie chez des individus ayant un trouble dans la lignée de

la psychose dont la majorité avait un diagnostic de schizophrénie. Au premier temps et en ayant contrôlé pour l'âge, le sexe, la durée de la maladie ainsi que la sévérité des symptômes positifs, la qualité de vie est significativement plus faible chez les consommateurs de cannabis (n=340) que chez les non-consommateurs (n=2 654). Un an plus tard, ils n'ont pas obtenu de différence significative entre les individus ayant continué de consommer (n=255), ceux ayant cessé (n=85), ceux ayant débuté (n=83) et les non-consommateurs (n=2 571). Les auteurs mentionnent qu'un manque de puissance ainsi que le court délai pour certains participants d'avoir débuter ou cesser leur consommation pourrait être à l'origine de ce résultat [155]. Basée sur un sondage national aux États-Unis en 2001-2002, une analyse de la qualité de vie a été effectuée chez 3 416 individus ayant une dépression majeure selon leur fréquence de consommation. Les auteurs ont comparé des non-consommateurs, des consommateurs occasionnels (moins d'une fois par semaine) et des consommateurs réguliers (au moins une fois par semaine). Chez les hommes, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes. Chez les femmes, une consommation régulière entraîne un niveau plus faible de la qualité de vie comparé aux non-consommatrices. La qualité de vie n'est significativement pas différente entre les usagères occasionnelles et les non-consommatrices [156]. Le sondage a été reconduit en 2003-2004 pour un suivi incluant 2 577 adultes toujours avec une dépression majeure et a comparé trois groupes ; 1) non-consommateur de cannabis, 2) consommateurs de cannabis sans TLUC et 3) consommateurs de cannabis avec TLUC. Ils n'ont pas observé de différence significative entre les trois groupes [157].

L'effet de l'usage de cannabis sur le fonctionnement ainsi que la qualité chez des individus ayant un TMS montre en majorité des résultats non significatifs comparant des usagers de cannabis à des non-consommateurs. Il est possible que les évaluations utilisées ne permettent pas de détecter des améliorations plus subtiles dues au niveau plus faible de leur fonctionnement et de leur qualité de vie en comparaison à la population générale. Aussi, il est envisageable qu'il nécessite plus de temps après la cessation de la consommation afin que des changements se répercutent sur la qualité de vie et le fonctionnement.

Symptômes psychiatriques

Concernant les effets du cannabis sur les symptômes psychiatriques des individus ayant un TMS, de nombreuses études ont observé une exacerbation des symptômes, la précipitation vers un

nouvel épisode psychotique, de manie et de dépression et une durée des symptômes prolongés [158-163].

En effet, une méta-analyse, incluant 24 études chez 16 565 individus ayant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizoaffectif ou un trouble bipolaire, a évalué le risque de rechute psychotique en comparant trois groupes; 1) ayant continué leur consommation de cannabis (n=5 849), 2) ayant cessé leur usage (n=408) et 3) ne consommant pas de cannabis (n=10 308). Les auteurs ont défini une rechute psychotique comme étant une exacerbation des symptômes, un nouvel épisode psychotique ou une admission à l'hôpital. Les articles inclus devaient avoir évalué une période d'au moins six mois. Comparativement aux non-consommateurs, les individus ayant continué leur usage de cannabis ont un risque plus important (d=0,36; CI=0,22; 0,50) de rechute psychotique. Aussi, la persistance d'usage de cannabis augmente le risque (d=0,28; CI=0,12; 0,44) de rechute psychotique comparativement à ceux ayant cessé. Finalement, les individus ayant cessé leur consommation n'ont pas de risque significativement différent des non-consommateurs de rechute psychotique. Plus particulièrement, la sévérité des symptômes positifs est affectée chez les usagers de cannabis persistant, ce qui n'est pas le cas chez ceux ayant cessé leur consommation. L'usage continu de cannabis n'a pas augmenté les symptômes négatifs. Ces analyses ont été contrôlées pour le sexe, l'âge ainsi que la durée de la maladie [154]. Une étude, incluant 3 426 participants ayant un trouble bipolaire, et étant hospitalisé ou vivant dans la communauté, a exploré l'association entre l'usage de cannabis et les symptômes de manie sur une période d'un an. Après avoir contrôlé pour les symptômes de manie au premier temps, le sexe, l'adhésion au traitement, l'âge et l'usage d'autres substances et d'alcool, les auteurs ont observé une association positive et significative entre la sévérité des symptômes de manie et toutes mesures combinées de consommation de cannabis, peu importe la durée de l'usage et la sévérité de la dépendance [159]. Une deuxième étude ayant inclus 1 922 adultes avec un trouble bipolaire a évalué l'effet du cannabis durant un épisode de manie sur la progression de la maladie sur une période de deux ans. Pour ce faire, ils ont départagé trois groupes, soit ; 1) ayant continué de consommer, 2) ayant cessé de consommer et 3) n'ayant jamais fait usage de cannabis. Les chercheurs ont observé, après avoir contrôlé pour l'usage d'alcool et des autres substances, que la persistance de consommation de cannabis augmente le taux de récurrence d'épisodes de manie comparativement au groupe de non-consommateurs. La rémission n'a pas été affectée par la continuation de l'usage. Aucune différence significative n'a été observée en comparant les

individus ayant cessé leur consommation des individus n'ayant jamais consommé de cannabis [164]. Un sondage national aux États-Unis en deux temps (2001-2002 et 2003-2004) incluant 2 348 adultes ayant un diagnostic de dépression majeure dans la dernière année a comparé trois groupes ; 1) non-consommateur de cannabis, 2) consommateurs de cannabis sans TLUC et 3) consommateurs de cannabis avec TLUC. Au deuxième temps, après avoir contrôlé pour le nombre de symptômes dépressifs, le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, la comorbidité avec un autre trouble psychiatrique et un autre TLU, les auteurs ont observé que le niveau de sévérité de l'usage de cannabis (non-consommateur, consommateur sans TLUC et consommateur avec TLUC) augmente significativement le nombre de symptômes dépressifs [157].

Comme mentionné précédemment, il est proposé que les symptômes psychotiques et de manie seraient causés par une hyperactivité du système dopaminergique. Lorsqu'une personne présente l'une de ces manifestations et qu'elle consomme du cannabis, la molécule de THC augmenterait l'activité dopaminergique et sa liaison aux récepteurs CB1 réduirait la recapture de dopamine et favoriserait une plus grande quantité de dopamine en circulation. Cela potentialiserait la neurotransmission de la dopamine et exacerberait ou précipiterait un nouvel épisode psychotique et/ou de manie [165]. Certaines études suggèrent que, graduellement, l'exposition au cannabis produirait des changements de réponse à la dopamine qui deviendraient permanents, c'est-à-dire menant à une sensibilisation du système dopaminergique [166]. Aussi, les récepteurs CB1 sont retrouvés dans les régions du cerveau qui module les émotions et le THC viendrait perturber la signalisation de la dopamine et de la sérotonine et ainsi influencer l'humeur dont les symptômes dépressifs [158].

En somme, l'usage de cannabis chez les individus ayant un TMS exacerbe les symptômes psychiatriques déjà présents ou ne permet pas une amélioration des symptômes telle qu'observée chez les individus ne consommant pas de cannabis [167-170].

Adhésion au traitement

L'adhésion au traitement est une problématique chez les individus ayant un TMS [171-174]. En plus d'exacerber les symptômes déjà présents et la prise instable ou très limitée des médicaments augmente le taux d'hospitalisation [173]. Par exemple, aux États-Unis, une non-adhésion au traitement compte pour 33 % à 69 % des réhospitalisations, ce qui représente des frais en soins de la santé autour de 100 milliards chaque année [175]. Une étude plus large, ayant inclus

plusieurs continents (Europe, Asie, Australie, Amérique du Nord), a montré que le taux médian d'hospitalisation associée à une non-adhésion aux traitements pharmacologiques est de 4,89 % [176]. L'usage de substances est l'un des principaux prédicteurs de la non-observance au traitement pharmacologique [171]. Plus particulièrement, une étude à l'échelle nationale aux États-Unis, ayant inclus plus d'un million de patients hospitalisés et ayant un trouble dans le spectre de la schizophrénie, a observé que le TLUC est un prédicteur significatif (OR=1,38; CI=1,27-1,50) de la non-observance aux traitements pharmacologiques [171]. Une deuxième étude, chez 266 303 adultes ayant été hospitalisés entre 2010 et 2014 et ayant un diagnostic de trouble bipolaire, a comparé ceux ayant un TLUC à d'autres n'ayant pas de TLUC. Le groupe ayant un TLUC avait un taux de non-adhésion qui était 42 % plus élevé (OR=1,42; CI=1,36; 1,48) que le deuxième groupe n'ayant pas de TLUC [177].

De manière générale, les études montrent que l'adhésion pharmacologique déjà faible chez les individus ayant un diagnostic de TMS est affectée négativement par l'usage de cannabis.

Taux d'hospitalisation et services en santé mentale

L'usage de cannabis, ayant un effet sur l'exacerbation des symptômes, la précipitation vers un nouvel épisode symptomatique ainsi que sur l'adhésion à la médication, met à risque l'individu de nécessité des soins et services en santé mentale et une hospitalisation.

Une revue systématique évaluant l'association entre l'usage de cannabis et le taux de réhospitalisation chez des individus ayant un trouble psychotique a montré que 6 des 7 études longitudinales incluses ont observé une augmentation des hospitalisations chez les consommateurs de cannabis comparativement au groupe ne consommant pas de cannabis [178]. Aussi, cet article a répertorié les études ayant évalué la différence de trajectoires entre des consommateurs de cannabis qui ont continué leur consommation comparativement à ceux l'ayant cessé. Parmi les 12 articles, neuf études ont montré que de cesser l'usage de cannabis diminuait le taux de réhospitalisation tandis que trois études n'ont pas obtenu de résultats significatifs [178]. Une étude à l'échelle internationale (n= 233 475) a montré un risque plus élevé chez les individus ayant un diagnostic d'un trouble psychotique (RR=14,01; CI= 9,05-21,68), un trouble bipolaire (RR=4,30; CI= 2,55-7,24) et un trouble dépressif (RR=2,68; CI= 2,00-3,61) de requérir un service d'urgence médicale pour des symptômes psychotiques induits par la consommation de cannabis, en comparaison avec la population générale [113]. De manière plus

générale, un sondage canadien et américain, chez 6 344 individus ayant consommé du cannabis dans la dernière année, a évalué la probabilité d'avoir demandé un service médical causé par un effet adverse de leur consommation de cannabis au courant de cette même année. Les données ont montré que les individus ayant un diagnostic de trouble psychotique ont une probabilité plus élevée (OR=1,78; CI=1,11-2,87) de requérir un service de soins en santé lié à l'usage du cannabis en comparaison à des individus n'ayant pas de trouble psychotique. La même tendance est observée concernant les individus ayant une dépression (OR=1,57; CI=1,28; 1,93) et un trouble bipolaire (OR=1,53; CI=1,44-2,74) comparativement à des individus n'ayant pas ces troubles. Les analyses ont été contrôlées pour la fréquence de l'usage de cannabis, l'âge, le sexe, le pays d'origine et le niveau d'éducation [145]. Une méta-analyse, ayant inclus dix études chez 803 individus ayant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizoaffectif ou un trouble bipolaire, a évalué, sur une période d'au moins six mois, l'effet de la consommation de cannabis sur la durée de leur hospitalisation. La persistance de consommation de cannabis augmente significativement la durée des hospitalisations subséquentes ($d=0.36$; CI=0,13; 0,58) comparativement aux individus non consommateurs, et ce, après avoir contrôlé pour le sexe, l'âge ainsi que la durée de la maladie [154].

De manière générale, l'usage de cannabis, chez les individus ayant un TMS, augmente le risque d'hospitalisation ainsi que la durée du séjour.

Traitements disponibles

Considérant les effets du TLUC sur les individus, leurs entourages et pour la société, il est primordial que les individus ayant un TLUC puissent bénéficier d'un traitement efficace. Il sera discuté des traitements actuellement disponibles ainsi que de leur efficacité dans un premier temps pour la population générale et ensuite spécifiquement chez les individus ayant un TMS.

Psychothérapies en population générale

Bien que plusieurs molécules soient actuellement à l'étude (ex., nabilone, topiramate, gabapentin, inhibiteur d'hydrolase d'amide d'acide gras), aucun traitement pharmacologique n'a été approuvé pour le TLUC dû à une limite des preuves disponibles [45, 179, 180]. Ainsi, les interventions psychosociales demeurent la première ligne de traitement.

Interventions brèves

Tout d'abord, deux méta-analyses ont évalué les effets des interventions brèves qui se définissent par leur courte durée (habituellement, 1 ou 2 rencontres) et qui visent l'encouragement d'un changement de comportement en lien avec la consommation en faisant une brève psychoéducation sur le cannabis. Il est souvent intégré dans la pratique de plusieurs professionnels de la santé lors de rendez-vous de routine médicale. La personne peut ensuite être dirigée vers un traitement ou un service adapté à ces besoins [181, 182]. Une première méta-analyse ayant inclus 7 292 personnes de tous les âges n'a pas obtenu de résultats significatifs sur une combinaison de mesures d'usage après l'intervention comparativement à un groupe contrôle inactif (c.-à-d., traitement usuel, sans traitement) [181]. Une deuxième méta-analyse, chez des adultes et des jeunes, ayant comparé des interventions brèves à aucune intervention n'a pas montré d'effet sur la fréquence de consommation (nombre de jours de consommation dans les 30 derniers jours) à des suivis de moins de 3 mois ainsi qu'à plus de 3 mois [182].

Entretien motivationnel

Une méta-analyse incluant 2 études chez les adultes a analysé les effets de l'entrevue motivationnelle. Cette intervention vise à accroître la motivation intrinsèque au changement en lien avec la substance en priorisant l'engagement de la personne dans sa démarche de changement pour modifier sa consommation. Elle cible l'exploration et la résolution de l'ambivalence de la consommation ainsi que le développement de la confiance de l'utilisateur dans sa capacité à réaliser les changements souhaités. L'intervenant fait preuve d'empathie, d'écoute et d'ouverture [183, 184]. Ils ont obtenu une taille d'effet modéré pour l'abstinence (OR=3,84, CI=2,40; 6,16) ainsi qu'une réduction de la quantité et de la fréquence de consommation comparativement à aucune intervention ou à une intervention n'incluant pas d'approche motivationnelle trois mois suivant l'intervention [185].

Thérapie cognitivo-comportementale

Une autre intervention retrouvée dans la littérature pour le TLUC est la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Elle met l'accent sur la compréhension des raisons de l'usage et de ces conséquences ainsi que la reconnaissance des situations à risque de consommation afin de les éviter. La TCC cherche à modifier les croyances erronées et les comportements mal adaptés en faisant la promotion de moyen d'adaptation alternatif plus efficace. En plus de permettre des

apprentissages pour réguler le stress et les émotions ainsi que le contrôle de soi, elle aborde également la résolution de conflit ainsi que la prévention de la rechute. De manière générale, la pratique se fait en jeu de rôle et à l'aide de mise en situation ainsi que par des devoirs entre les séances [183, 186]. Une méta-analyse sur la TCC datant de 2008 incluant 1 312 adultes a montré une taille d'effet modéré ($g=0,513$, $CI=0,375; 0,651$) pour une combinaison de mesure (mesure biologique, fréquence de consommation) comparativement à des groupes contrôles actifs et inactifs combinés. Toutefois, le niveau d'hétérogénéité entre les études est modéré (52,53 %) et la mesure de temporalité des mesures est large, combinant entre un et douze mois suivants la thérapie [187].

Intervention digitale

Dans les dernières années, afin de pallier les délais d'attente et augmenter les services, les interventions digitales ont vu le jour puisqu'elles n'impliquent pas d'intervenants. Elles doivent être utilisées à partir d'un support informatique tels un ordinateur ou une application mobile sur téléphone [13]. Une méta-analyse a évalué les effets de 15 études d'interventions digitales majoritairement avec des approches motivationnelles et cognitivo-comportementales chez 3 813 adultes. Ils ont obtenu un effet négligeable sur la réduction de cannabis après l'intervention ($g=0,12$, $CI=0,02; 0,22$) comparée à des groupes contrôles inactifs [188].

Gestion de contingences

Aucune méta-analyse n'a été répertoriée concernant la gestion de contingence pour l'usage de cannabis qui utilise le principe de renforcement d'un comportement désiré en récompensant (ex., incitatif monétaire) l'utilisateur lorsqu'il démontre une abstinence ainsi que des interventions impliquant une autre personne significative (ex., intervention de couple, intervention familiale). Ces deux interventions sont plus communément utilisées pour d'autres substances (ex., opioïde, alcool) [186, 189, 190]. Par exemple, la gestion des contingences, qui nécessite des prélèvements urinaires, pourrait être moins adéquate pour le cannabis sachant que le métabolite du THC peut être détecté après plus d'une semaine chez les consommateurs réguliers [191, 192].

En somme, les interventions montrant les meilleurs bénéfices chez les adultes en population générale sont l'entretien motivationnel ainsi que la TCC lorsque accompagné d'un thérapeute. Ils obtiennent un effet modéré à court terme en comparaison majoritairement à des groupes contrôles inactifs.

Psychothérapies chez les individus ayant un trouble mental sévère

Spécifiquement pour les personnes ayant un TMS ou un premier épisode psychotique, aucune méta-analyse n'a été publiée à ma connaissance. Toutefois, trois revues systématiques ont été répertoriées et selon les études ayant évalué la consommation de cannabis, il semble que cette population ne répondrait pas au traitement de la même manière que la population générale [193, 194].

Entretien motivationnel

Une première étude randomisée contrôlée a inclus 125 adultes ayant des symptômes dépressifs modérés ou sévères et ayant fait usage de cannabis dans les 30 derniers jours. Les auteurs ont comparé une séance d'entretien motivationnel de 45 minutes ainsi que deux suivis téléphoniques de 20 minutes à 10 et 14 jours suivants la séance à un deuxième groupe ayant reçu de la psychoéducation en documentation. Au suivi de 3 mois, le nombre de personnes ayant fait usage de cannabis n'est pas significativement différent entre les deux groupes, mais une petite taille d'effet ($d=0,23$; $CI=0,05-0,24$) est observée en faveur de l'intervention à 6 mois de suivi. Une régression logistique a permis de déterminer que les individus plus âgés, ayant une sévérité plus importante des symptômes dépressifs et une fréquence de l'usage de cannabis plus élevée au premier temps permettaient de prédire une persistance de consommation de cannabis en comparaison à ceux ayant été abstinent au suivi de 6 mois [195]. Une deuxième étude randomisée contrôlée a évalué l'entretien motivationnel chez 62 adultes (18 à 35 ans) ayant un diagnostic dans la lignée des troubles psychotiques et consommant au minimum trois fois par semaine durant le dernier mois. Ils ont comparé 4 à 6 séances d'entretien motivationnel au traitement usuel. Aucun effet significatif n'a été observé pour le nombre de jours d'abstinence dans le dernier mois, la motivation aux changements, les symptômes psychiatriques, les réhospitalisations en psychiatrie ainsi que le niveau de fonctionnement [196]. Ces deux études suggèrent qu'une intervention d'une durée prolongée pourrait permettre des bénéfices.

Thérapie cognitivo-comportementale

Un essai randomisé contrôlé a comparé 10 séances de TCC ($n=23$) à une psychoéducation ($n=24$) chez des personnes ayant leurs premiers épisodes psychotiques et consommant du cannabis. Bien qu'une diminution ait été observée dans les deux groupes, aucune différence significative n'a été observée pour le nombre de personnes ayant consommé du cannabis dans les 4 dernières

semaines ni pour le pourcentage de jours de consommation entre les deux groupes à la fin de l'intervention et au suivi de 6 mois. Ils ont également analysé les symptômes psychiatriques, dépressifs, négatifs de la maladie ainsi que le fonctionnement social et occupationnel et n'ont pas obtenu de résultats significatifs [197]. Un deuxième essai randomisé contrôlé plus récent incluant 65 personnes ayant un premier épisode psychotique et un diagnostic de dépendance ou d'abus au cannabis selon le DSM-IV a comparé une TCC de seize séances ciblant l'usage de cannabis et les symptômes psychiatriques au traitement usuel. Le groupe ayant fait la TCC a obtenu des résultats significatifs supérieurs au traitement usuel pour la quantité de consommation de cannabis après la thérapie ainsi qu'à tous les suivis (3, 6 et 12 mois) et pour la fréquence de l'usage après la thérapie ainsi qu'au suivi de 3 et 6 mois. La sévérité du trouble de l'usage de cannabis a également diminué significativement à tous les temps. Une amélioration du fonctionnement a été constatée après la thérapie, mais non maintenue aux suivis. Concernant les symptômes psychiatriques, une réduction des symptômes positifs significativement plus prononcée en faveur de la TCC a été observée à tous les temps sauf au suivi de 12 mois. Toutefois, aucun résultat significatif entre les deux groupes n'a été obtenu pour les symptômes généraux, négatifs, dépressifs, anxieux et de manie. Considérant la forte perte de participants au suivi (42 % à 3 mois, 49 % à 6 mois et 59 % à 12 mois), les résultats sont par contre à interpréter avec prudence [198]. De plus, les participants ont été recrutés dans deux hôpitaux, mais il n'est pas mentionné si leurs thérapies ont eu lieu pendant leurs hospitalisations, ce qui pourrait avoir surévalué les résultats considérant le milieu fermé.

Thérapie cognitivo-comportementale et entretien motivationnel

Quatre études randomisées contrôlées ont évalué la combinaison de deux interventions (TCC et entretien motivationnel) [199-202]. L'étude de Baker et coll. (2006) a évalué chez 130 individus ayant un trouble psychotique et résident en communauté dix séances d'entretien motivationnel et TCC combinées à un deuxième groupe ayant reçu de la psychoéducation en documentation. Parmi les participants, 61,3 % avaient une consommation hebdomadaire de cannabis dans le dernier mois. Ils n'ont pas observé de différence significative de consommation entre les deux groupes après la thérapie ainsi qu'aux suivis 6 et 12 mois. Ils ont également évalué les symptômes de manie, les symptômes négatifs et dépressifs ainsi que le niveau de fonctionnement, mais il n'a pas été possible d'isoler les participants ayant fait une thérapie uniquement pour le cannabis puisque leur échantillon inclut également des usagers d'amphétamine et d'alcool [199]. Les

auteurs ont conclu qu'une approche de traitement plus complexe, ciblée et plus intensive devrait être développée afin de permettre des bénéfices chez cette population. L'étude de Craig et coll., (2008) a inclus 127 participants dont 22 % consommaient du cannabis uniquement et dont la majorité avait un trouble schizoaffectif, une schizophrénie ou un trouble délirant. Ils n'ont pas observé de résultats significatifs concernant le montant d'argent dépensé en cannabis comparé au deuxième groupe étant sur une liste d'attente [200]. Une troisième étude a comparé neuf séances de TCC et d'entretien motivationnel combinées à une intervention de soutien chez 274 personnes de 16 ans et plus et ayant des symptômes dépressifs et un usage excessif de cannabis au moins une fois par semaine dans le dernier mois. Ils n'ont pas observé de différences significatives entre les deux groupes pour le nombre de personnes ayant été abstinentes ni ayant eu une réduction de 50 % et plus de leur usage [202]. Enfin, une étude de Madigan et coll. (2013) a évalué une intervention de groupe de 12 séances combinant de la TCC et de l'entretien motivationnel suivi d'une séance supplémentaire six semaines plus tard en comparaison au traitement usuel. Chez 88 individus ayant leur premier épisode psychotique ou étant dans les trois premières années de la maladie et ayant un diagnostic de dépendance au cannabis selon le DSM-IV, aucun résultat significatif n'a été obtenu entre les deux groupes pour la fréquence d'usage de cannabis dans le dernier mois, les symptômes positifs et négatifs et le fonctionnement au suivi de 3 et 12 mois [201].

Autre combinaison de techniques

Une intervention de dix séances incorporant des techniques de TCC, d'entretien motivationnel, de pleine conscience et de réduction des méfaits a été entreprise par 60 personnes âgées entre 15 à 25 ans. Les participants avaient un diagnostic de dépression majeure et un usage de substance ou d'alcool à risque (au minimum hebdomadaire dans le dernier mois) ou un TLU. Parmi ceux-ci, 32 participants avaient un TLUC. En comparant avant la thérapie, la quantité rapportée en gramme de cannabis a significativement diminué après la thérapie ainsi qu'au suivi de 6 mois. Le nombre de jours d'usage de cannabis ne s'est pas révélé significatif pour aucun temps. Les autres mesures ayant été évaluées (symptômes dépressifs, anxieux et fonctionnement) incluaient tous les participants consommant diverses substances, il n'a donc pas été possible de les isoler pour le cannabis [203].

Gestion des contingences

L'étude de Sigmon et Higgins (2006) a inclus 7 participants ayant un trouble bipolaire ou la schizophrénie dont l'usage de cannabis était au minimum hebdomadaire. Des prélèvements urinaires étaient récoltés deux fois par semaine pour une durée de 12 semaines. À chaque prélèvement urinaire négatif consécutif, une récompense monétaire était attribuée et ascendante. La moyenne de prélèvements urinaires négatifs a été de 46 % durant l'intervention. Lorsque les récompenses ont pris fin après l'intervention, l'abstinence a cessé également (0% de prélèvements urinaires négatifs) [204].

En somme, la TCC ne semble pas offrir de bénéfices clairs dans une population ayant leur premier épisode psychotique, les résultats des études n'étant pas constants. D'un côté, dix séances de TCC comparées à une psychoéducation en documentation ainsi que douze séances d'une combinaison de TCC et d'entretiens motivationnels comparée au traitement usuel n'obtiennent pas de résultats significatifs [197, 201]. D'un autre côté, seize séances de TCC comparées au traitement usuel ont permis des bénéfices significatifs [198]. Bien que cette étude ait privilégié un échantillon d'individus ayant un TLUC, le groupe de comparaison étant inactif, plus d'études devront être faites afin de déterminer si cela permet de surpasser les autres interventions. Dans une population ayant un trouble dépressif, une amélioration significative est observée pour l'entretien motivationnel et une thérapie combinant plusieurs techniques (TCC, entretien motivationnel, pleine conscience, réduction des méfaits) [195, 202, 203]. Toutefois, la majorité des études ont sélectionné un échantillon de participant n'ayant pas un TLUC, favorisant une consommation moins sévère (consommation au minimum une fois par semaine ou par mois) [195, 203]. Aussi, aucune de ces études n'ont comparé leurs interventions à un groupe contrôle actif. Les individus ayant une dépression semblent mieux répondre que ceux ayant un trouble psychotique persistant. En effet, aucune étude ayant inclus un échantillon dont le diagnostic est une forme chronique de la lignée des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif) ou un trouble bipolaire n'a obtenu de résultats significatifs, et ce, peu importe l'approche de la thérapie [196, 199, 200, 204].

Le manque d'efficacité des traitements psychosociaux disponibles actuellement pour les personnes ayant un double diagnostic de TMS et de TLUC appuie le fait qu'il est plus difficile de traiter le TLUC chez cette population qu'en population générale [193, 194]. En plus des facteurs discutés à la section *Facteurs associés à la forte prévalence de l'usage de cannabis et du trouble*

de l'usage de cannabis chez les individus ayant un trouble mental sévère (c.-à-d. une vulnérabilité génétique et neurobiologique, une intensité des *cravings* plus importante et une capacité affaiblie de la gestion adéquate des émotions et du stress) qui pourraient expliquer le manque d'efficacité des traitements chez cette population complexe, les individus ayant un TMS ont une motivation plus faible, une difficulté accrue à s'engager dans les traitements, une faible adhésion et ils font des progrès plus lentement que la population générale [131, 205]. En effet, en comparaison à la population générale, les individus ayant la schizophrénie ont moins de motivation à apporter des modifications à leur consommation et à s'engager dans un traitement pour le TLU qui sont des éléments clé dans le processus de rétablissement [131, 206, 207]. De manière plus générale, une étude a évalué la motivation intrinsèque, définie comme étant l'intérêt et l'achèvement d'un objectif pour leur propre bien en l'absence de récompenses extrinsèques, dans un échantillon d'individus ayant la schizophrénie. Les auteurs ont observé un déficit modéré dans le groupe de consommateurs de cannabis comparativement à ceux ne faisant pas usage [207]. Concernant l'engagement dans une psychothérapie, une récente méta-analyse a mesuré le taux d'abandon des psychothérapies visant le traitement d'un TLU dans une population ayant un TMS. Le taux d'abandon réunissant 40 essais cliniques randomisés a été 27,7 %. Le TLUC montre une tendance à influencer à la hausse ce résultat ($p=0,091$) tandis que l'alcool n'est pas significatif. Le TLU stimulant affecte à la hausse le résultat, ces personnes étant davantage à risque d'abandonner. Les auteurs ont rapporté que la présence de biais de publication suggère que plusieurs études ne rapportent pas le taux d'abandon, ce qui laisse supposer que le taux serait sous-estimé. Aussi, une forte hétérogénéité entre les études a été détectée [205].

Ainsi, un besoin urgent de développer de nouvelles modalités de traitement spécifiquement pour cette population généralement résistante aux traitements actuellement disponibles est nécessaire.

Réalité virtuelle

Réalité virtuelle en psychiatrie

La réalité virtuelle (RV) est une technologie informatique qui, à l'aide de lunette intégrée dans un casque, permet la simulation d'image en trois dimensions en continu et qui suit les mouvements de la tête permettant de recréer des environnements dans un espace virtuel [208]. Le domaine

de la psychiatrie a vu l'opportunité et le potentiel d'utiliser la RV, qui permet l'immersion dans un environnement et de recréer une situation réelle ou considérée réelle pour le participant dans laquelle il est possible d'interagir [209-211]. La RV permet aussi d'induire un sentiment de présence défini comme le « sentiment d'être là » [212, 213]. Ainsi, peu importe la nature du trouble psychiatrique, il est possible de faire vivre aux participants une expérience spécifique, qui pourrait s'avérer thérapeutique. En d'autres mots, la réalité virtuelle permet de reproduire et d'exposer les participants à différentes situations difficiles, et si nécessaire de manière graduelle, dans un environnement sécuritaire contrôlé par le thérapeute [209, 214, 215]. En effet, selon certaines études, les participants ont rapporté une meilleure acceptabilité et une adhésion au traitement supérieure [216].

La RV est une nouvelle avenue en psychothérapie puisqu'elle fait vivre une intensité émotionnelle surpassant les interventions où le participant devait imaginer ou observer différents scénarios et permet d'atteindre des niveaux similaires à la *vraie vie* [208, 217]. Les études ont démontré que la réalité virtuelle est aussi efficace que l'exposition *in vivo* pour induire une réponse émotionnelle [214, 217]. Aussi, la RV permet de surpasser les limites liées à la complexité, le manque de ressources professionnelles et la sécurité qui ne permettraient généralement pas aux thérapeutes de se déplacer dans les environnements liés au trouble du participant [208]. La RV permet la possibilité unique d'avoir accès à l'expérience mentale des participants en facilitant la compréhension des comportements, des pensées et des croyances puisqu'ils sont reproduits en immersion. L'approche peut être entièrement personnalisée puisque les environnements, les personnages virtuels (appelé avatars en RV) et les objets s'y trouvant sont entièrement mobilisables selon l'expérience du participant. Finalement, la RV permet de faire des apprentissages et d'appliquer les stratégies en temps réel au moment où les émotions sont d'intensité similaire à celle vécue au quotidien, permettant, par la suite, une meilleure transposition dans la vie réelle [218, 219].

À ce jour, cette modalité innovatrice a été utilisée pour de nombreux troubles psychiatriques [215, 220]. Par exemple, les interventions pour les troubles anxieux et le trouble de stress post-traumatique l'ont ajouté à leur thérapie d'exposition [221, 222]. En plus d'avoir montré une efficacité comparable aux thérapies d'exposition *in vivo*, la thérapie d'exposition en RV a été perçue par les participants comme plus tolérable [218, 222, 223]. Les thérapies relationnelles pour le traitement des hallucinations auditives chez les individus ayant un trouble psychotique

ont montré des bénéfices supérieurs aux thérapies relationnelles classiques où le participant devait imaginer son interlocuteur (c.-à-d. ses voix) [224-226]. Les troubles alimentaires, le trouble obsessionnel compulsif, les symptômes d'idées délirantes et la dépression ont également fait l'objet d'études [215, 219, 227].

Réalité virtuelle et trouble de l'usage d'une substance

Les traitements pour les troubles d'usage d'une substance n'en font pas exception et c'est la *cue-expose therapy* qui a incorporé la RV dans les séances [228]. Partant de la prémisse que le *craving* est un élément central dans la répétition de l'usage d'une substance et des rechutes, cette intervention est partie de la théorie du conditionnement classique. Cette théorie propose qu'en répétant l'exposition à un stimulus qui engendre un *craving*, mais non suivi d'une réponse attendue, soit avoir consommé la substance, le *craving* va diminuer pour finalement s'éteindre ou disparaître. Le but étant que lorsque la personne sera face à un stimulus rappelant la substance dans son quotidien, il ne lui procurera plus de *cravings* et la personne ne consommera pas [229, 230]. Cette hypothèse a été appuyée par des études qui ont montré que la RV permettait d'induire des *cravings* pour une substance (nicotine, alcool, cocaïne, cannabis) [231-235]. Particulièrement pour le TLUC, lorsqu'un avatar proposait du cannabis en plus d'être exposé à la substance, le *craving* augmentait de manière plus importante [228, 233]. Ensuite, il a été démontré que répéter l'exposition (à la nicotine ou à l'alcool), sans consommer, permettait l'extinction du comportement, ici une diminution des *cravings* [236-238]. Cependant, l'efficacité de ce type de thérapie n'a été évaluée que pour la nicotine. D'un côté, les thérapies ayant uniquement exposé le participant à la substance n'ont pas obtenu de résultats significatifs [239, 240]. D'un autre côté, une thérapie ayant utilisé la RV pour faire des apprentissages a obtenu des effets positifs significatifs [236]. En effet, cette étude, incluant 46 individus ayant un TLU à la nicotine, a comparé l'intervention *Virtual reality skills training* combinée à une thérapie de remplacement de la nicotine (timbre de nicotine) à un deuxième groupe ayant reçu que des timbres de nicotine. La *Virtual reality skills training* consistait à dix séances combinant des techniques de la TCC et de la *cue-expose therapy*. En utilisant la RV le participant était immergé dans des scénarios préétablis et le thérapeute, à ses côtés, aidait le participant à identifier les situations à risque de provoquer de forts *cravings*. Ensuite, le thérapeute enseignait des stratégies et des compétences efficaces pour faire face à ces situations. Les scénarios pouvaient devenir de plus en plus difficiles au fur et à mesure que le participant progressait. À la fin du traitement, le

groupe ayant fait l'intervention en RV a eu une plus grande diminution du nombre de cigarettes consommé comparé au groupe contrôle. Il en était ainsi aux suivis 1, 2 et 6 mois. Au suivi de 3 mois, une tendance non significative est observée en faveur de l'intervention en RV. La mesure autorapportée d'usage a été validée à l'aide du niveau de monoxyde de carbone expiré [236].

Ces résultats appuient l'importance de faire des apprentissages au moment où les émotions et les *cravings* sont ressentis afin de pouvoir les transposer ensuite dans le quotidien [218, 241]. En effet, considérant l'importance des *cravings* ainsi que de la régulation des émotions et du stress dans le maintien de la consommation et des rechutes, les interventions en toxicomanie en ont fait des cibles importantes [242-244]. Par exemple, l'intensité des *cravings* va jusqu'à prédire la sévérité du TLUC ainsi que la réponse aux traitements [18]. De ce fait, il est possible que l'intensité à laquelle les *cravings* sont ressentis lors de l'intervention ne soit pas assez similaire à la vie réelle afin que les stratégies pratiquées soient reproduites au quotidien [245]. Aussi, les scénarios préétablis pourraient ne pas être adaptés pour chaque participant et ne reproduiraient pas bien l'expérience du participant [236, 239]. De ce fait, le manque de personnalisation ne permettrait pas de reproduire une intensité émotionnelle à celle vécue au quotidien. De plus, les stratégies apprises et pratiquées en immersion ne seraient pas en lien direct avec les situations précipitant vers la consommation.

Intervention Avatar pour le trouble de l'usage de cannabis chez des individus ayant un trouble mental sévère

Afin de faire progresser l'efficacité des traitements du TLUC chez les personnes ayant un TMS, notre équipe a créé l'innovante intervention Avatar pour le TLUC. En plus d'être la première intervention pour le traitement du TLUC intégrant la RV, cette intervention va encore plus loin en ajoutant une importante composante relationnelle et en personnalisant l'expérience immersive pour chaque participant. Les participants créent des avatars qui représentent des personnes significatives en lien avec leurs consommations qui seront incarnées par le thérapeute lors de l'immersion. Les interactions entre les avatars et le participant permettront de reproduire ce qu'ils vivent dans leur quotidien et ainsi atteindre une intensité émotionnelle et des niveaux de *cravings* similaires à leurs vécus au quotidien. En effet, l'intervention Avatar pour le TLUC permet d'exposer le participant directement à la substance, aux situations à risque de consommation ainsi qu'aux contextes qui engendrent des *cravings*, des émotions négatives (ex., colère, tristesse,

déception, honte) et des stressors qui précipitent vers la consommation. Bien que la RV permette d'atteindre des niveaux de charge émotionnelle similaire à ceux de la vie quotidienne, le tout se déroule dans un environnement sécuritaire et supervisé par le thérapeute. En effet, le thérapeute joue le rôle d'un avatar, il est au cœur de l'interaction et permet une rétroaction en temps réelle. Au fil des huit séances d'intervention, les participants peuvent pratiquer des stratégies adaptées en immersion au moment où les émotions et les *cravings* sont d'intensité similaire au quotidien, ce qui permettra une meilleure généralisation des apprentissages dans la vie de tous les jours. Le tout, dans le but d'avoir un meilleur contrôle sur leur consommation de cannabis.

Déroulement de l'intervention Avatar

La première séance consiste à une première prise de contact avec le participant au cours de laquelle l'historique de la consommation et les objectifs en lien avec sa consommation, à son quotidien et à son plan de vie à plus long terme sont abordés. Aussi, le participant est invité à réfléchir aux potentiels avatars qu'il désire créer. Ces avatars représenteront une personne significative dans leur consommation de cannabis soit directement (ex., une personne avec qui il consomme) soit qui engendrent des émotions négatives (ex., colère, tristesse, anxiété) le précipitant vers la consommation (ex., conjoint, parents).

La deuxième séance est composée d'une partie éducative afin de renseigner le participant sur le cannabis et le TLUC en abordant les effets positifs et négatifs de la consommation ainsi que les impacts associés à leurs diagnostics. Ensuite, les avatars sont créés conjointement avec le participant qui décrit selon sa perception les caractéristiques morphologiques de la personne visée. Chaque trait du visage peut être façonné de manière que l'avatar ressemble le plus possible à la personne choisie. Puis, à l'aide d'un transformateur de voix, le thérapeute modifie sa voix afin qu'elle ressemble à celle de la personne représentée en avatar.

Les séances trois à huit incluent une portion immersive en RV, mais également une période avant et après l'immersion;

- 1) Avant l'immersion : sous forme d'un entretien semi-structuré, le thérapeute fait un retour sur la dernière semaine en tenant compte de l'état général et des événements significatifs dans la vie du participant ainsi que sur sa consommation. Ensuite, il est discuté et élaboré conjointement avec le participant le scénario qui sera reproduit en immersion.

- 2) Pendant l'immersion : la mise en situation, l'interaction avec l'avatar ainsi que l'avatar lui-même seront reproduits le plus fidèlement possible selon la perception du participant. Le participant est encouragé à dialoguer avec l'avatar qui est animé en temps réel par le thérapeute dans l'un des trois environnements spécialement conçus pour susciter le goût de consommer (figure 1). Dans l'objectif que les participants apprennent à avoir un contrôle sur leurs consommations, trois types de relation sont travaillés au fil des séances immersives; 1) la relation avec le cannabis, 2) la relation avec les autres et 3) la relation avec soi-même. Les cibles thérapeutiques comprennent l'affirmation de soi, l'apprentissage de techniques de refus à la consommation, la motivation aux changements, des alternatives à la consommation, la régulation des émotions, du stress et des *cravings*, l'estime de soi, la résolution de conflits ainsi que des stratégies de prévention de la rechute.
- 3) Après l'immersion : retour sur les impressions, les émotions et les difficultés rencontrées au cours de l'immersion.



Figure 1 Les environnements en réalité virtuelle. 1. le parc, 2. l'appartement et 3. le bar.

Objectifs et hypothèses

L'objectif du présent mémoire est d'abord de récolter des données préliminaires sur l'efficacité en estimant l'amplitude de l'effet (taille d'effet) de l'intervention Avatar. De plus, l'étude proposée permettra d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité de l'intervention Avatar pour le TLUC dans une population ayant un TMS.

Les hypothèses sont que l'intervention Avatar pour le TLUC apportera des bénéfices concernant :

- 1) la quantité et la fréquence de consommation de cannabis qui va diminuer ;
- 2) la concentration de THC-COOH dans les urines confirmera la diminution de la consommation ;
- 3) la sévérité du TLUC qui sera diminuée ;
- 4) la motivation aux changements, les symptômes psychiatriques ainsi que la qualité de vie qui vont être améliorés.

Concernant l'acceptabilité et la faisabilité de l'intervention Avatar pour le TLUC, les hypothèses sont que :

- 1) les participants seront satisfaits de l'intervention qu'ils ont reçue ;
- 2) le taux d'événements défavorables et le taux d'abandon durant l'intervention seront similaires aux autres interventions pour le TLUC chez des individus ayant un TMS.

Pour ce faire, nous avons recruté 35 participants ayant un TLUC de sévérité modérée ou sévère et ayant un TMS. Les mesures ont été effectuées lors d'une évaluation initiale (avant la thérapie) et après l'intervention. Les évaluations comprenaient des questionnaires sur la sévérité du TLUC mesuré avec le *Cannabis Use Problem identification test* et sur la fréquence et la quantité de consommation (*Time Line Follow Back*). Aussi, les symptômes psychotiques (*Positive and Negative Symptoms Scale*), le stade de changement de la consommation (*Marijuana Ladder*) ainsi que la qualité de vie (*Quality of Life Scale*) ont été évalués. La concentration de THC-COOH dans les prélèvements urinaires a été jaugée afin de valider les mesures autorapportées de consommation de cannabis. Le modèle linéaire mixte a permis d'évaluer si les changements étaient statistiquement significatifs. Le deuxième objectif étant d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de l'intervention, le point de vue des participants a été récolté à l'aide d'une entrevue ouverte après l'intervention. Aussi, les événements défavorables qui sont survenus

pendant l'intervention ont été répertoriés. Pour terminer, le taux d'abandon a été calculé et une analyse a été menée afin d'évaluer si un profil particulier de participant était sujet à cesser l'intervention.

Chapitre 2. Article : Avatar Intervention for cannabis use disorder in individuals with severe mental disorders: A pilot study

Auteurs : **Sabrina Giguère**, Stéphane Potvin, Mélissa Beaudoin, Laura Dellazizzo, Charles-Édouard Giguère, Alexandra Furtos, Karine Gilbert, Kingsada Phraxayavong et Alexandre Dumais.

Publié le 29 avril 2023 dans le *Journal of Personalized Medicine*, volume 13, numéro 5, page 766.

Abstract

Cannabis use disorder (CUD) is a complex issue, even more so when it is comorbid with a severe mental disorder (SMD). Available interventions are at best slightly effective, and their effects are not maintained over time. Therefore, the integration of virtual reality (VR) may increase efficacy; however, it has not yet been investigated in the treatment of CUD. A novel approach, avatar intervention for CUD, uses existing therapeutic techniques from other recommended therapies (e.g., cognitive behavioral methods, motivational interviewing) and allows participants to practice them in real-time. During immersive sessions, participants are invited to interact with an avatar representing a significant person related to their drug use. This pilot clinical trial aimed to evaluate the shortterm efficacy of avatar intervention for CUD on 19 participants with a dual diagnosis of SMD and CUD. Results showed a significant moderate reduction in the quantity of cannabis use (Cohen's $d = 0.611$, $p = 0.004$), which was confirmed via urinary quantification of cannabis use. Overall, this unique intervention shows promising results. Longer-term results, as well as comparison with classical interventions in a larger sample, are warranted through a future single-blind randomized controlled trial.

Keywords

Cannabis use disorder; virtual reality therapy; psychotic disorder; mood disorder; addiction intervention; relational therapy

Introduction

Over 4% of the global population has used cannabis in the previous year, making it the most-consumed drug in the world [1]. Particularly in North America, over 16% have used cannabis in the previous year based on data from 2017 and 2020 [2,3]. Prevalence has been increasing over the past decade, notably due to increased accessibility (e.g., legalization), isolation associated with COVID-19 lockdowns, and growing positive perceptions regarding its use [2,4–6]. Several factors can increase the likelihood of consuming cannabis, such as living with a severe mental disorder (SMD), including chronic psychotic (e.g., schizophrenia, schizoaffective disorder) and mood (e.g., bipolar disorder, major depression) disorders [7–10]. Multiple factors could explain this association. First, individuals from this population may have cravings of greater intensity due to their strong tendency to seek short-term rewards [11,12]. Second, there might be pre-existing common neurobiological vulnerability to SMD and substance dependence [13]. Lastly, widely spread beliefs about cannabis being harmless might prompt patients to use it in an attempt to temper some of their symptoms [14,15]. However, the literature tends to show the opposite. Notably, in the general population, cannabis use is associated with cognitive deficits and health-related issues [16–18]. In addition to these effects, cannabis use in individuals with SMD also leads to decreased medication compliance, higher rates of hospitalization, poorer quality of life, and higher risk of auto- and hetero-aggressive violence [19–26]. Studies have also shown that its use can lead to the exacerbation of psychiatric symptoms such as delusions and hallucinations, as well as precipitating or aggravating episodes of mania and depression [12,27–29]. Although the mechanisms are not fully understood, pharmacological and brain imaging studies suggest that psychotic and manic symptoms are partly due to dopaminergic hyperactivity. THC from cannabis binds to endocannabinoid receptors leading to a signaling cascade that decreases dopamine reuptake, which may promote dopaminergic activity and, consequently, exacerbate symptoms [27,30,31]. Despite all these negative consequences, up to 1 in 4 individuals with SMD will develop a CUD in their lifetime [8,10,32]. This problem is exacerbated by the fact that a CUD is more challenging to address in people with SMD than the general population [33,34]. That problematic raises major societal concerns regarding public health as well as direct and indirect costs (i.e., justice system, law enforcement, healthcare) [35,36]. In this sense, it is crucial to develop effective

interventions to reduce cannabis use in individuals with a dual of CUD and SMD. Psychosocial interventions are the first and only line of treatment of CUD since no pharmacological treatment has been approved for this use [37–40]. In the general population, motivational approaches and cognitive-behavioral therapy appear to have moderate effect sizes on cannabis use [41,42]. However, limited literature is available for those with a dual diagnosis of SMD and CUD. Based on the modest number of studies conducted on this population, no significant effects were observed for cognitive behavioral therapy, motivational interview or their combination [43–48]. Contingency management achieved a small but significant effect size regarding cessation of cannabis use, although it was not maintained over time [49,50]. Therefore, there is a crucial need for new interventional avenues in individuals with dual diagnosis. Over the past few years, virtual reality (VR) has been integrated as a therapeutic tool in the treatment of various mental disorders (e.g., anxiety and psychotic disorders), with promising results [51–55]. This modality allows patients to be exposed to immersive emotion-inducing life contexts while supervised by a therapist [51–56]. It has been shown that these virtual experiences can reach an emotional intensity similar to that of everyday life, thereby allowing the transfer of learned strategies into the real-life [56]. Moreover, VR has the advantage that a scenario can be repeated as many times as necessary to achieve a specific goal. As for its use in substance use treatments, VR has been shown to have a greater ecological validity compared to traditional interventions [57]. Notably, VR has the potential to effectively induce cravings for nicotine, alcohol, cocaine, and cannabis [58–62]. Moreover, it has been proposed that repeated exposure to nicotine and alcohol in VR may lead to the extinction of the behavior [63–65]. Because of its versatility and capacity to recreate scenarios, VR has mostly been integrated in cue-exposure psychotherapeutic interventions [57]. These approaches aim to extinguish the conditioning associated with the substance using repeated exposure [66,67]. Thus far, the efficacy of such interventions has only been evaluated in nicotine use disorder. While therapies that only exposed patients to the substance did not yield significant results, VR interventions recreating more elaborate contexts achieved significant substance use reductions [63,68–70]. Therefore, learning appears to be best achieved when emotions and cravings are at their strongest, which could allow patients to transfer their new skills into their daily life [71,72]. Nevertheless, one crucial limitation common

to all currently available VR interventions for substance use disorders (SUD) is that the interactions were limited (i.e., predefined situations and no dialogues in real time with avatar). In order to integrate VR into the treatment of individuals with a dual diagnosis of CUD and SMD, our research team developed avatar intervention for CUD. This dialogical intervention could be achieved with ease as members of the research team already had the professional skills and the appropriate VR equipment to offer this type of intervention. Indeed, a treatment psychotherapeutic intervention using VR aiming to treat patients with treatment-resistant schizophrenia was developed by our team and was proven to have significant benefits for patients [73,74]. This novel intervention allows the personalization of the experience by recreating contexts eliciting emotions and cravings related to cannabis use in VR. To do so, avatars representing people related to each participant's cannabis use (e.g., a person with whom they consume or a person generating emotions that precipitate cravings) are created and animated by the therapist. Therapeutic targets such as managing cravings and negative emotions, assertiveness, self-esteem, motivation for change, and relapse prevention are practiced in real time through dialogues between the participants and their avatars. This pilot clinical trial primarily aims to evaluate the efficacy of avatar intervention for the treatment of CUD in individuals with a comorbid SMD. Moreover, the secondary aims are to assess the acceptability and feasibility of the intervention as well as to estimate the amplitude of the observed effects to estimate the sample size needed in future, more extensive trials.

Methods

Participants

A total of 35 adult participants (32 outpatients and 3 inpatients) were recruited at psychiatric hospitals, the University Institute in Mental Health of Montreal and in the community. Of the 32 outpatients, the majority of them ($n = 22$) were referred by their clinical team and the rest referred themselves. All of them had a DSM-5 diagnosis of moderate or severe CUD as well as a DSM-5 diagnosis of a schizophrenia-spectrum disorder (i.e., schizophrenia, schizoaffective disorder, substance-induced psychotic disorder) and/or a mood disorder (i.e., bipolar disorder, major depression). The diagnoses were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM

5 [75]. For feasibility and follow-up purposes, participants were excluded if they had a neurological disease or an unstable serious physical illness. All participants provided informed written consent, and the trial was approved by the institutional ethics committee.

Design

This paper presents the results of a pilot clinical trial (Clinicaltrials.gov identifier: NCT03585127). Clinical evaluations were performed about one week before the beginning of the intervention (pre-intervention) as well as one week after the last interventional session (post-intervention). During the entire duration of the study, participants continued to receive their standard psychiatric care.

Avatar Intervention

Participants underwent at least 8 weekly sessions lasting between 60 and 90 min. The entire intervention was delivered by an experienced psychiatrist (AD) with 10 years of experience working with this complex population. The first session focused primarily on case formulation. The therapist started by drawing up a general portrait of the participant, including their consumption history, motivations, objectives, and expectations. The second session started with psychoeducation, notably by discussing the positive and negative effects of cannabis use. Then, the participant was invited to create avatar(s) in the VR environment representing people with a key role in their cannabis consumption (e.g., a friend, a drug dealer, or people who induce cravings and/or negative emotions). With the help of the therapist and a master's student (SG), participants could personalize their avatar's physical appearance and voice (e.g., pitch). Finally, the remaining six sessions incorporated VR immersions during which participants could enter a dialogue with their avatar (animated by the therapist). The immersive sessions were separated into 3 phases, each lasting around 30 min: (1) Pre-immersion: Summary of the preceding week and determination of the objective(s) of this therapy session. The participant and the therapist decided together the aim of the scenario, the avatar that would be used for the dialogue and the VR environment (i.e., in a bar, an apartment, or a park). (2) Immersion: The participant sat in an adjacent room and was invited to enter a dialogue with their avatar in the VR environment. The therapist, who could see the participant through a one-way mirror, animated the avatar by having

his voice modified in realtime as well as by controlling the avatar's facial expression (i.e., angry, sad, joyful, fearful). During these interactions, participants were encouraged to practice their coping mechanisms and diverse skills. (3) Post-immersion: Debriefing of the participant's experience, including the feelings that arose during the immersion. Throughout the intervention, participants had the opportunity to work on these three main themes: (1) Relation to cannabis: Participants were invited to practice their self-affirmation, refusal techniques, and alternatives to consumption (e.g., new activities and hobbies). (2) Relationships with others: Participants worked on managing negative emotions (e.g., stress) and conflict resolution methods. (3) Relation to oneself: This intervention focused on the improvement of one's self-esteem by targeting the participant's internal negative discourse, ambivalence, motivation for change, and perception of a future without cannabis use.

Set up Material

Participants underwent VR immersion facilitated by an Oculus Rift head-mounted display (Meta Quest, California, United States of America) The VR environment was created using a custom-made Unity 3D game engine, including unique avatars generated with the Morph3D Character System. While SALSA with Random Eyes Unity 3D extension was used to synchronize the avatar's lips with its speech, a voice transformer (Roland AIRA VT-3) (Rolland Corporation, Osaka, Japan) was used to simulate a voice chosen by the participant in real time. Furthermore, the avatar's facial expressions were programmed to reflect diverse emotions based on the Facial Action Coding system [76]. Prior to this study, this equipment was already being used to create realistic dialogues in a virtual context in order to treat individuals with treatment-resistant schizophrenia [73,74].

Clinical Assessments

Clinical assessments were administered before and after avatar intervention for CUD by a trained psychiatric nurse. The primary outcomes were the quantity and the frequency of cannabis consumption, both of which were assessed using the Timeline Follow-Back (TLFB), a self-reported questionnaire evaluating substance use in the previous week (e.g., cannabis, alcohol, cocaine). This tool has strong interrater reliability [77,78]. To ensure that cannabis had not been replaced

by another substance, the use of alcohol and other recreational drugs was monitored. Therefore, a non-significant result would indicate that there is no increase in the consumption of other drugs. All quantities were converted into selling prices as reported by participants to have a comparable unit of measurement. Secondary outcomes included the severity of problematic cannabis use, motivation for change, psychiatric symptoms, and quality of life. The severity of problematic cannabis use was assessed using the cannabis use problems identification test (CUPIT), a self-reported questionnaire with good to excellent test–retest reliability and internal consistency. This tool was chosen because of its excellent ability to discriminate severity subgroups longitudinally: non-problematic (score < 12), risky use (12–20), and problematic use (>20) [79]. Participants’ motivation to change their cannabis use habits was measured using the Marijuana Ladder, a tool with good concurrent and predictive validity assessing their readiness to change (pre-contemplation, contemplation, preparation, action, maintenance) [80]. Life satisfaction was assessed using the Heinrichs’ Quality of Life Scale (QLS), a 21-items tool covering different spheres of quality of life [81]. Symptoms of schizophrenia were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Evaluators were trained to administer the latter clinical scale by using a series of gold-standard videotapes and by conducting consensus ratings to ensure interrater reliability. This tool has been shown to have good interrater reliability, appropriate test–retest reliability, and high internal consistency [82,83]. Moreover, to confirm the self-report data on the amounts of cannabis consumed by the participants, urine levels of 11-nor-9-Carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC-COOH) were quantified as tertiary outcomes [84]. A reversed-phase chromatography separation coupled to tandem mass spectrometry detection on a Xevo TQ triple quadrupole instrument (Billerica, MA, USA) was developed for THC-COOH quantification with THC-COOH d3 as an internal standard [84]. The overall method had a coefficient of variation lower than 4%, a quantification limit of 119 ng/mL, and a dynamic range of up to 700 ng/mL. All THC-COOH concentrations obtained via this approach were creatinine-normalized. The intervention’s acceptability and feasibility were evaluated by collecting feedback from a subset of participants. To do so, semi-structured interviews were conducted using a series of questions derived from Feeley and Cossette’s research (2015) [85]. These questions were designed to obtain the participants’ opinions on various aspects of the intervention, such as the content, frequency,

number and sequence of the sessions, adequacy as well as use of VR. These interviews aimed to gather valuable insights into the participants' perspectives and experiences. Additionally, possible adverse events related to the intervention were monitored. All adverse events were presented to two independent team members to determine if each was attributable to the avatar intervention for CUD.

Analyses

Changes in reported outcomes during the assessment periods pre–post intervention were assessed using a linear mixed-effects model with maximum-likelihood estimations for missing data. Quantification of THC-COOH in urine was performed by applying the creatinine concentration ratio. Changes in THC-COOH were assessed using Wilcoxon for paired variables. In order to assess whether there was a patient profile associated with patients who completed the intervention versus those who dropped out, baseline sociodemographic and clinical characteristics as well as outcome at pre intervention were analyzed. For continuous variables, a t-test was performed for normally distributed data and a Wilcoxon–Mann–Whitney for non-normally distributed data. For dichotomous variables, a Pearson's chi-squared test was used to assess categorical outcomes differences. In the case one cell or more in the contingency table had a frequency under 5, Fisher's exact test was used as it is more applicable to smaller samples [86]. The statistical threshold for significance was set at $p < 0.05$. Effect sizes were categorized as small (0.2–0.5), medium (0.5–0.8), and large (>0.8) effects. All statistical analyses were performed using IBM's Statistical Program for Social Sciences (SPSS) for Windows (Version 25, IBM, Armonk, NY, United States).

Results

Sample Characteristics

Sample characteristics are found in Table 1. Overall, participants were mostly men (78.9%), white (89.5%), and unemployed (68.5%). The age ranged between 24 to 55 years old. Almost all participants had severe CUD (89.5%), and the remainder had a moderate CUD. The average age of cannabis initiation was 14.6 years old. More than one-third of participants had another SUD,

notably alcohol (42.1%) and stimulants (e.g., cocaine, amphetamine; 52.6%). Most participants had a primary diagnosis of a schizophrenia spectrum disorder (84.2%) as well as a personality disorder (antisocial or borderline; 64.7% of $n = 17$).

Tableau 1 Baseline sociodemographic and clinical characteristics. ($n = 19$).

Characteristics	Mean (SD) or n (%)
Age (years)	39.4 (9.86)
Sex	
Male	15 (78.9)
Female	4 (21.1)
Ethnicity	
White	17 (89.5)
Visible minorities	2 (10.5)
Current employ	6 (31.5)
Severity of cannabis use disorder	
Moderate	2 (10.5)
Severe	17 (89.5)
Age of onset of cannabis use	14.6 (1.58)
Other current substance use disorder	
Alcohol	8 (42.1)
Stimulants (cocaine, amphetamine)	10 (52.6)
Kétamine	1 (5.26)
Dual diagnosis	
Psychotic disorder	16 (84.2)
Bipolar disorder	1 (5.3)
Major depressive disorder	2 (10.5)
Personality disorder ($n = 17$)^a	
Antisocial	8 (42.1)
Borderline	6 (31.6)

SD: standard deviation; n: number of participants. ^a This measurement was added to baseline clinical evaluations later on during the trial; therefore, the first 13 participants were not assessed for personality disorders.

Intervention Efficacy

As presented in Table 2, several statistically significant improvements were observed between the baseline and the post-intervention evaluations. Notably, the quantity of cannabis use (number of grams/joints), assessed with the TLFB, moderately significantly decreased by 50% ($d = 0.611$, $p = 0.004$). The urinary THC-COOH quantification confirmed this reduction in 12 participants from whom urine samples were taken ($p = 0.037$). Additionally, there was a strong

correlation between THC-COOH quantification and self-reported amounts of cannabis ($r = 0.763$, $p = 0.01$). A slight decreasing tendency was observed in the frequency of cannabis use, from 5.2 to 4.2 days per week ($d = 0.313$, $p = 0.052$). Moreover, cannabis use was not replaced by the use of another substance, as the amount of money spent on all other substances combined (alcohol and drugs, excluding cannabis) decreased from CAD 88.1 to CAD 17.3 on average ($d = 0.397$; $p = 0.217$). Regarding the severity of cannabis use measured with the CUPIT, there was a significant improvement following the intervention ($d = 0.474$, $p = 0.046$). Motivation for change assessed with the Marijuana Ladder went from an average stage of contemplation to preparation ($d = 0.523$, $p = 0.046$), and the quality of life seemed to be slightly increased but not significant ($d = 0.220$, $p = 0.146$). Therapy had no significant influence on psychotic symptoms, which remained stable.

Tableau 2 Outcome at pre- and post-intervention.

	Pre-Intervention ($n = 19$)		Post-Intervention ($n = 19$)		Timepoint Comparisons	
	Mean	SD	Mean	SD	p -Value	Cohen's d
TLFB cannabis quantity number of joints in last week	28.8	32.9	11.7	19.6	0.004	0.611
TLFB cannabis frequency days/in last week	5.16	2.76	4.21	3.24	0.052	0.313
CUPIT	38.5	10.7	33.0	12.4	0.021	0.474
Marijuana Ladder	6.5	2.23	7.70	2.22	0.046	0.523
QLS	60.8	19.4	64.8	17.6	0.146	0.220
PANSS	70.1	11.4	67.1	16.1	0.286	0.214
Money spent on drugs and alcohol (CAD per week) Of note: cannabis use was excluded	88.1	252	17.3	33.6	0.217	0.397

Linear mixed models with maximum-likelihood estimation were used to estimate p -values and effect sizes. Statistically significant differences (p -value < 0.05) are in bold. SD: standard deviation; TLFB: timeline follow-back, CUPIT: cannabis use problem identification test, QLS: quality of life scale, PANSS: positive and negative symptoms scale

Acceptability and Feasibility of Interventions

From the initial sample of 32 participants, 13 withdrew their participation during the intervention. From this number, seven decided to stop the therapy before the first immersive session. Reasons for withdrawal included lack of motivation and temporary cessation of the intervention during the COVID-19 pandemic. As the trial started, the dropout rate was noted to be very high (only 7 out of the first 18 participants completed the intervention; rate: 61%). In response to this, the recruitment methods were slightly changed in order to ensure the inclusion of participants motivated for intrinsic rather than extrinsic reasons (e.g., monetary gain, permission to go out despite the lockdown). Following these measures, a large decrease in the dropout rate was observed (12 of the last 14 participants completed the intervention; rate: 14%). The overall attrition rate was 38.7 (see Figure 1). There were no statistically significant sociodemographic or clinical differences between therapy completers (n = 19) and non-completers (n = 13). Regarding substance use profiles at baseline, severity of CUD, amount and frequency of cannabis use as well as motivation to change cannabis use were not significant. However, an amphetamine SUD was significantly associated with quitting ($p = 0.003$), while alcohol and cocaine SUDs were not. Finally, the type of referral, being by a clinical team or by self-referral, was not significant.

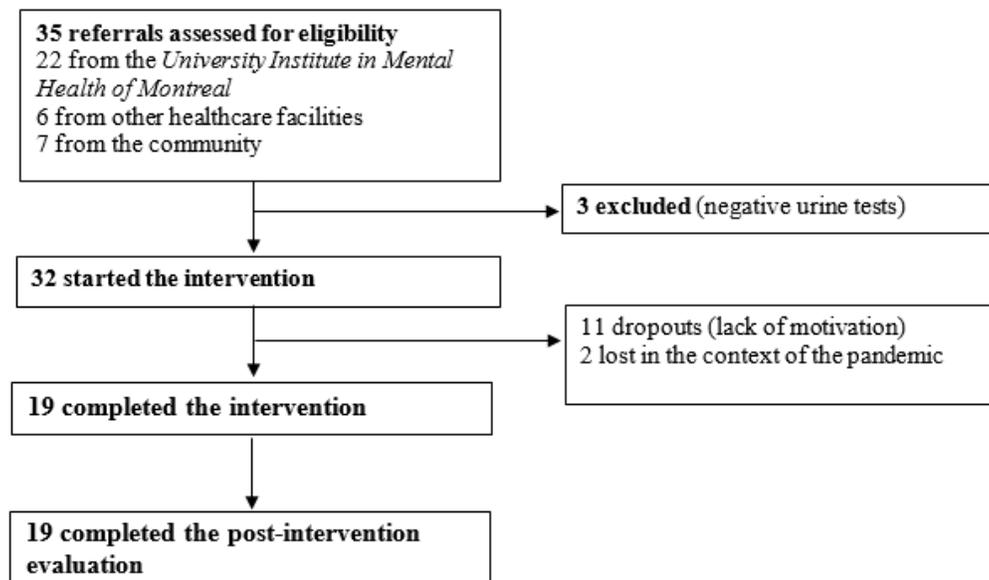


Figure 1 Trial profile of participants who underwent avatar intervention for CUD. There were 35 referrals provided by clinical teams and the community, 32 of whom were eligible.

Regarding potential adverse events, it is of note that none of the participants who discontinued therapy has done so because of concerns regarding the adverse effects of therapy. During the duration of the intervention, two participants were hospitalized: one was determined to be attributable to factors unrelated to the intervention, and the other occurred before the first immersive session. Moreover, one participant visited a psychiatric emergency department. This event was partially related to the intervention, although many other factors came into play. Nevertheless, the participant ended up being stable enough to be discharged rapidly. Finally, one suicidal act and one case of suicidal ideation were reported to our team by the participants. However, these were not related to the intervention as acknowledged by the participants themselves and who are also known for a long-term history of episodes of chronic despair. Of the five participants who experienced these events, four completed the intervention once their psychiatric symptoms stabilized. Semi-structured interviews were conducted until data saturation, i.e., 11 participants to inquire about their perspectives regarding the intervention. Overall, all of them found their intervention adequate in terms of content, frequency, number, and sequence of the sessions. Moreover, they were all satisfied regarding VR use (see Table 3). Additionally, participants reported that the intervention changed their perceptions (e.g., “Confrontation helped me a lot. It made me change my way of seeing and doing things”). Moreover, many of them also mentioned that the intervention helped them find new coping strategies (e.g., “It helped me to put things into practice, managing my environment in order not to consume”).

Tableau 3 Participants’ satisfaction with each component of the intervention.

Components	Mean (SD)
Content of the sessions	4.45 (0.69)
Frequency of the sessions	4.45 (0.69)
Number of sessions	4.27 (0.79)
Adequacy	4.72 (0.65)
Sequence of the sessions	4.72 (0.65)
Use of virtual reality	4.45 (1.04)

The score varies from 0 (unsatisfied) and 5 (very satisfied) ($n = 11$). SD: standard deviation.

Among the 19 participants who completed the therapy, the average number of sessions was 10.2 (range: 8–15), of which 7.4 sessions included VR immersion. As this was a pilot project, the

therapist remained flexible and adapted the number of sessions to each participant. That allowed our team to assess the minimal and maximal number of sessions required to meet therapeutic targets in a future larger clinical trial.

Discussion

In the context of the current rise in VR use to enhance conventional interventional approaches, the present pilot clinical trial evaluated a novel VR intervention to treat CUD in individuals with a dual diagnosis of SMD. This intervention integrates several pre-existing approaches (e.g., motivational approach, cognitive-behavioral, relapse prevention) while using VR as a therapeutic tool. Notably, VR allowed participants to work on their dysfunctional relationships leading to cannabis use (i.e., with cannabis, others, and self) in real-time. This intervention's relational and immersive aspects are hypothesized to enable the transposition of learnings into everyday life [71], which would lead to significant improvements. Results showed significant reductions in the quantity of cannabis consumed as well as in the severity of CUD. Moreover, an increase in the motivation for change and a trend towards a decrease in the frequency of use were observed. Results indicate that the participants have an easier time decreasing their number of joints per day rather than not consuming for an entire day, as the quantity dropped to a greater extent than frequency. In order to confirm this decrease in self-reported cannabis use, a cross-validation was performed using quantitative urinalysis as well as by ensuring that other substances did not replace cannabis. As observed in other studies using similar quantification methods, a strong correlation was observed between urinary and self-reported measures [87,88]. Furthermore, although the amount of money spent on other substances decreased by 75%, this difference was not statistically significant. Nevertheless, this result confirms that participants did not substitute their cannabis use for another substance. Thus far, most studies investigating different interventions in this comorbid population did not show reductions in cannabis use. The only exception was for contingency management, which showed a small but significant effect regarding cessation of cannabis use [49,50]. Lastly, a trend towards an improvement in quality of life was observed, though the result was not significant; psychiatric symptoms remained stable. However, it should be considered that it might take longer than one week after the end of the intervention for significant effects to be observed on participants' quality of life and psychiatric

symptoms. To the best of our knowledge, the impact of any intervention on these aspects has never been investigated in this population. However, a study conducted in the general adult population showed no difference in quality of life after 12 weeks of either decreasing or increasing cannabis consumption [89]. Regarding psychiatric symptoms, it can be hypothesized that decreasing cannabis use might improve them, as heavier consumption is associated with more severe symptoms [28]. Most importantly, this pilot clinical trial showed that the implementation of this intervention is both feasible and acceptable for participants. Findings related to the adverse events were similar to those observed when evaluating other psychosocial interventions [47]; however, adverse events were not reported in the vast majority of studies investigating the effects of interventions for CUD in this population. Given the complexity of this population and the unstable mental status of many participants, it was not surprising that there were episodes of disorganization during the duration of the study. To confirm that this would have happened regardless of the intervention, comparing with a group receiving no intervention (treatment as usual) or with another intervention would be relevant in a future study. Nevertheless, no incidents were primarily attributed to the immersion sessions. Due to the validation of the motivation to undertake such an intervention at the time of recruitment, a drastic reduction in drop out was observed. These changes lead to a rate similar to those obtained in other studies involving this complex population [90]. It can also be hypothesized that participants did not drop out because of the new treatment modality (VR), as nearly 50% of them decided to stop the intervention before the first immersive session. These results emphasize the importance of questioning participants about the reasons motivating them to undergo such an intervention [91,92]. In our study, apart from an amphetamine SUD, it was not possible to identify which profile of participants would be likely to complete the intervention or not. A meta-analysis likewise identified SUD to stimulants as an element that influences the drop rate in a population with SMD [90]. Nevertheless, our results could not be generalized due to the small sample. Although many interventions using VR have emerged in psychiatry, very few studies have been conducted to evaluate the associated cost–benefits [93]. Considering that cannabis use leads to increased hospitalization in our population and the large costs associated with each day of hospitalization, it may be cost-effective to use VR for the treatment of CUD in a population with

SMD [94–96]. Additionally, technological advances in recent years have made VR equipment more affordable, which could eventually make it easily available and accessible in clinics, especially since therapists seem to be open to its use [56,97,98]. A future cost-effective study would confirm this. Avatar intervention for CUD shows promising results in a small sample of individuals with a dual diagnosis of SMD. Nevertheless, this pilot clinical trial has some limitations deserving recognition. Firstly, this study did not include a control group. In order to justify the use of VR, it will be essential to conduct a randomized trial comparing Avatar intervention for CUD to another classical intervention. Secondly, only short-term results were analyzed; however, participants who have completed the intervention are currently being followed-up for up to a year following the end of the intervention. Thus, a future analysis will be conducted to assess whether observed changes are maintained over time. Thirdly, the sample size was small, and the large attrition rate further reduced the number of participants. This might have led to a lack of statistical power; therefore, several associations might become significant by analyzing a larger sample. To address these issues, a larger single-blind randomized controlled trial comparing the Avatar intervention for CUD to a traditional substance abuse intervention is underway (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05704582). Finally, the THC/CBD ratio was not considered, mainly because participants were generally unaware of what they were consuming. A potential solution to this problem would be to analyze a sample of each participant's cannabis; however, this raises ethical concerns which might be complex to address. In conclusion, this novel VR intervention was shown to induce moderate reductions in cannabis use in individuals with a dual diagnosis of SMD and CUD. Although this is a small pilot trial, this new avenue is promising since this population's options are currently very limited. Considering the increase in cannabis use as well as in the THC content in cannabis over the last few years, it is crucial to develop effective interventions for CUD [99,100]. That is even more important for individuals with SMD, for whom cannabis use greatly impacts several spheres of their life (e.g., symptoms, functioning, quality of life). In order to validate the superiority of this intervention over the existing ones, as well as to determine whether it has an impact on symptoms and quality of life, a larger single-blind randomized control trial will be conducted.

Author Contributions

The study was designed by A.D., S.P. and K.P. Quantitative analyses were directed and performed by S.G., M.B., C.-É.G. and A.D. Quantitative urinalysis were performed by K.G. and A.F. The manuscript was written by S.G., M.B. and L.D. and revised by A.D. and S.P. All the authors have made substantial contributions. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

1. World Drug Report 2022. In Booklet 2, Global Overview of Drug Demand and Drug Supply United Nations Office on Drugs and Crime; United Nations Publication: Vienna, Austria, 2022.
2. World Drug Report 2022. In Booklet 3, Drug Market Trends: Opioids, Cannabis; United Nations Vienna: Vienna, Austria, 2022.
3. Peacock, A.; Leung, J.; Larney, S.; Colledge, S.; Hickman, M.; Rehm, J.; Giovino, G.A.; West, R.; Hall, W.; Griffiths, P.; et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018, 113, 1905–1926.
4. World Drug Report 2021. In Booklet 3, Drug Market Trends: Opioids, Cannabis; United Nations Publication: Vienna, Austria, 2021.
5. Mennis, J.; McKeon, T.P.; Stahler, G.J. Recreational cannabis legalization alters associations among cannabis use, perception of risk, and cannabis use disorder treatment for adolescents and young adults. *Addict. Behav.* 2023, 138, 107552.
6. Carliner, H.; Brown, Q.L.; Sarvet, A.L.; Hasin, D.S. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. *Prev. Med.* 2017, 104, 13–23.
7. Feingold, D.; Weinstein, A. Cannabis and Depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021, 1264, 67–80.
8. Pinto, J.V.; Medeiros, L.S.; Santana da Rosa, G.; Santana de Oliveira, C.E.; Crippa, J.A.S.; Passos, I.C.; Kauer-Sant'Anna, M. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019, 101, 78–84.
9. Urits, I.; Gress, K.; Charipova, K.; Li, N.; Berger, A.A.; Cornett, E.M.; Hasoon, J.; Kassem, H.; Kaye, A.D.; Viswanath, O. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 2020, 50, 56–67.
10. Hunt, G.E.; Large, M.M.; Cleary, M.; Lai, H.M.X.; Saunders, J.B. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018, 191, 234–258.

11. Schnell, T.; Becker, T.; Thiel, M.C.; Gouzoulis-Mayfrank, E. Craving in patients with schizophrenia and cannabis use disorders. *Can. J. Psychiatry* 2013, 58, 646–649.
12. Lowe, D.J.E.; Sasiadek, J.D.; Coles, A.S.; George, T.P. Cannabis and mental illness: A review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019, 269, 107–120.
13. Masroor, A.; Khorochkov, A.; Prieto, J.; Singh, K.B.; Nnadozie, M.C.; Abdal, M.; Shrestha, N.; Abe, R.A.M.; Mohammed, L. Unraveling the Association Between Schizophrenia and Substance Use Disorder-Predictors, Mechanisms and Treatment Modifications: A Systematic Review. *Cureus* 2021, 13, e16722.
14. Rup, J.; Freeman, T.P.; Perlman, C.; Hammond, D. Cannabis and Mental Health: Adverse Outcomes and Self-Reported Impact of Cannabis Use by Mental Health Status. *Subst. Use Misuse* 2022, 57, 719–729.
15. Tyler, E.; Jones, S.; Black, N.; Carter, L.A.; Barrowclough, C. The relationship between bipolar disorder and cannabis use in daily life: An experience sampling study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0118916.
16. Dellazizzo, L.; Potvin, S.; Giguère, S.; Dumais, A. Evidence on the acute and residual neurocognitive effects of cannabis use in adolescents and adults: A systematic meta-review of meta-analyses. *Addiction* 2022, 117, 1857–1870.
17. Underner, M.; Urban, T.; Perriot, J.; de Chazeron, I.; Meurice, J.C. Cannabis smoking and lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* 2014, 31, 488–498.
18. Volkow, N.D.; Baler, R.D.; Compton, W.M.; Weiss, S.R. Adverse health effects of marijuana use. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 2219–2227.
19. de la Fuente-Tomás, L.; Arranz, B.; Velasco, A.; Sierra, P.; Sanchez-Autet, M.; García-Blanco, A.; Safont, G.; García-Portilla, M.P. Sex differences in bipolar disorder: Impact of lifetime cannabis use on clinical course, functioning, and quality of life in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2020, 266, 258–262.
20. Aspis, I.; Feingold, D.; Weiser, M.; Rehm, J.; Shoval, G.; Lev-Ran, S. Cannabis use and mental health-related quality of life among individuals with depressive disorders. *Psychiatry Res.* 2015, 230, 341–349.
21. Bruins, J.; Pijnenborg, G.H.M.; Visser, E.; Castelein, S. The association of cannabis use with quality of life and psychosocial functioning in psychosis. *Schizophr. Res.* 2021, 228, 229–234.
22. van Rossum, I.; Boomsma, M.; Tenback, D.; Reed, C.; van Os, J. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009, 197, 35–40.
23. Patel, R.S.; Sreeram, V.; Vadukapuram, R.; Baweja, R. Do cannabis use disorders increase medication non-compliance in schizophrenia? : United States Nationwide inpatient cross-sectional study. *Schizophr. Res.* 2020, 224, 40–44.

24. Hoblyn, J.C.; Balt, S.L.; Woodard, S.A.; Brooks, J.O., 3rd. Substance use disorders as risk factors for psychiatric hospitalization in bipolar disorder. *Psychiatr. Serv.* 2009, 60, 50–55.
25. Sorkhou, M.; Johnstone, S.; Kivlichan, A.E.; Castle, D.J.; George, T.P. Does cannabis use predict aggressive or violent behavior in psychiatric populations? A systematic review. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2022, 48, 631–643.
26. Bartoli, F.; Crocamo, C.; Carrà, G. Cannabis use disorder and suicide attempts in bipolar disorder: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019, 103, 14–20.
27. Gibbs, M.; Winsper, C.; Marwaha, S.; Gilbert, E.; Broome, M.; Singh, S.P. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015, 171, 39–47.
28. Hindley, G.; Beck, K.; Borgan, F.; Ginestet, C.E.; McCutcheon, R.; Kleinloog, D.; Ganesh, S.; Radhakrishnan, R.; D'Souza, D.C.; Howes, O.D. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020, 7, 344–353.
29. Gobbi, G.; Atkin, T.; Zytynski, T.; Wang, S.; Askari, S.; Boruff, J.; Ware, M.; Marmorstein, N.; Cipriani, A.; Dendukuri, N.; et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019, 76, 426–434.
30. Sarkar, J.; Murthy, P.; Singh, S.P. Psychiatric morbidity of cannabis abuse. *Indian J. Psychiatry* 2003, 45, 182–188.
31. D'Souza, D.C.; Abi-Saab, W.M.; Madonick, S.; Forselius-Bielen, K.; Doersch, A.; Braley, G.; Gueorguieva, R.; Cooper, T.B.; Krystal, J.H. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 2005, 57, 594–608.
32. Onaemo, V.N.; Fawehinmi, T.O.; D'Arcy, C. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J. Affect Disord.* 2021, 281, 467–475.
33. Denis, C.; Lavie, E.; Fatséas, M.; Auriacombe, M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, 3, Cd005336.
34. Hjorthøj, C.; Fohlmann, A.; Nordentoft, M. Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders-a systematic review. *Addict. Behav.* 2009, 34, 520–525.
35. Canadian Substance Use Costs and Harms Scientific Working Group. Canadian Substance Use Costs and Harms 2015–2017; (Prepared by the Canadian Institute for Substance Use Research and the Canadian Centre on Substance Use and Addiction.); Canadian Centre on Substance Use and Addiction: Ottawa, ON, USA, 2020; ISBN 978-1-77178-669-0.
36. Gryczynski, J.; Schwartz, R.P.; O'Grady, K.E.; Restivo, L.; Mitchell, S.G.; Jaffe, J.H. Understanding Patterns Of High-Cost Health Care Use Across Different Substance User Groups. *Health Aff.* 2016, 35, 12–19.

37. Connor, J.P.; Stjepanović, D.; Le Foll, B.; Hoch, E.; Budney, A.J.; Hall, W.D. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021, 7, 16.
38. Brezing, C.A.; Levin, F.R. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2018, 43, 173–194.
39. Bahji, A.; Meyyappan, A.C.; Hawken, E.R.; Tibbo, P.G. Pharmacotherapies for cannabis use disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Drug. Policy*. 2021, 97, 103295.
40. Nielsen, S.; Gowing, L.; Sabioni, P.; Le Foll, B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 1, Cd008940.
41. Calomarde-Gómez, C.; Jiménez-Fernández, B.; Balcells-Oliveró, M.; Gual, A.; López-Pelayo, H. Motivational Interviewing for Cannabis Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Addict. Res.* 2021, 27, 413–427.
42. Magill, M.; Ray, L.A. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Stud. Alcohol. Drugs* 2009, 70, 516–527. [CrossRef] [PubMed]
43. Edwards, J.; Elkins, K.; Hinton, M.; Harrigan, S.M.; Donovan, K.; Athanasopoulos, O.; McGorry, P.D. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006, 114, 109–117.
44. Bonsack, C.; Gibellini Manetti, S.; Favrod, J.; Montagrin, Y.; Besson, J.; Bovet, P.; Conus, P. Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: A randomized controlled trial. *Psychother. Psychosom.* 2011, 80, 287–297.
45. Martino, S.; Carroll, K.M.; Nich, C.; Rounsaville, B.J. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing for patients with psychotic and drug use disorders. *Addiction* 2006, 101, 1479–1492.
46. Baker, A.; Bucci, S.; Lewin, T.J.; Kay-Lambkin, F.; Constable, P.M.; Carr, V.J. Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 2006, 188, 439–448.
47. Craig, T.K.; Johnson, S.; McCrone, P.; Afuwape, S.; Hughes, E.; Gournay, K.; White, I.; Wanigaratne, S.; Leese, M.; Thornicroft, G. Integrated care for co-occurring disorders: Psychiatric symptoms, social functioning, and service costs at 18 months. *Psychiatr. Serv.* 2008, 59, 276–282.
48. Madigan, K.; Brennan, D.; Lawlor, E.; Turner, N.; Kinsella, A.; O'Connor, J.J.; Russell, V.; Waddington, J.L.; O'Callaghan, E. A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness. *Schizophr. Res.* 2013, 143, 138–142.
49. Sigmon, S.C.; Steingard, S.; Badger, G.J.; Anthony, S.L.; Higgins, S.T. Contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness: A feasibility study. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 8, 509–517.

50. Sigmon, S.C.; Higgins, S.T. Voucher-based contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness. *J. Subst. Abuse Treat.* 2006, 30, 291–295.
51. Cieślik, B.; Mazurek, J.; Rutkowski, S.; Kiper, P.; Turolla, A.; Szczepańska-Gieracha, J. Virtual reality in psychiatric disorders: A systematic review of reviews. *Complement. Ther. Med.* 2020, 52, 102480.
52. Wiebe, A.; Kannen, K.; Selaskowski, B.; Mehren, A.; Thöne, A.K.; Pramme, L.; Blumenthal, N.; Li, M.; Asché, L.; Jonas, S.; et al. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2022, 98, 102213.
53. Eshuis, L.V.; van Gelderen, M.J.; van Zuiden, M.; Nijdam, M.J.; Vermetten, E.; Olf, M.; Bakker, A. Efficacy of immersive PTSD treatments: A systematic review of virtual and augmented reality exposure therapy and a meta-analysis of virtual reality exposure therapy. *J. Psychiatr. Res.* 2021, 143, 516–527.
54. Monaghesh, E.; Samad-Soltani, T.; Farhang, S. Virtual reality-based interventions for patients with paranoia: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2022, 307, 114338.
55. Dellazizzo, L.; Giguère, S.; Léveillé, N.; Potvin, S.; Dumais, A. A systematic review of relational-based therapies for the treatment of auditory hallucinations in patients with psychotic disorders. *Psychol. Med.* 2022, 52, 2001–2008.
56. Freeman, D.; Reeve, S.; Robinson, A.; Ehlers, A.; Clark, D.; Spanlang, B.; Slater, M. Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol. Med.* 2017, 47, 2393–2400.
57. Segawa, T.; Baudry, T.; Bourla, A.; Blanc, J.V.; Peretti, C.S.; Mouchabac, S.; Ferreri, F. Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 1409.
58. Thompson-Lake, D.G.; Cooper, K.N.; Mahoney, J.J., 3rd; Bordnick, P.S.; Salas, R.; Kosten, T.R.; Dani, J.A.; De La Garza, R., 2nd. Withdrawal Symptoms and Nicotine Dependence Severity Predict Virtual Reality Craving in Cigarette-Deprived Smokers. *Nicotine. Tob. Res.* 2015, 17, 796–802.
59. García-Rodríguez, O.; Weidberg, S.; Gutiérrez-Maldonado, J.; Secades-Villa, R. Smoking a virtual cigarette increases craving among smokers. *Addict. Behav.* 2013, 38, 2551–2554.
60. Bordnick, P.S.; Traylor, A.; Copp, H.L.; Graap, K.M.; Carter, B.; Ferrer, M.; Walton, A.P. Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addict. Behav.* 2008, 33, 743–756.
61. Ryan, J.J.; Kreiner, D.S.; Chapman, M.D.; Stark-Wroblewski, K. Virtual reality cues for binge drinking in college students. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 2010, 13, 159–162.
62. Saladin, M.E.; Brady, K.T.; Graap, K.; Rothbaum, B.O. A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Addict. Behav.* 2006, 31, 1881–1894.
63. Bordnick, P.S.; Traylor, A.C.; Carter, B.L.; Graap, K.M. A Feasibility Study of Virtual Reality-Based Coping Skills Training for Nicotine Dependence. *Res. Soc. Work. Pract.* 2012, 22, 293–300.

64. Pericot-Valverde, I.; García-Rodríguez, O.; Gutiérrez-Maldonado, J.; Secades-Villa, R. Individual variables related to craving reduction in cue exposure treatment. *Addict. Behav.* 2015, 49, 59–63.
65. Choi, Y.J.; Lee, J.-H. The effect of virtual covert sensitization on reducing alcohol craving in heavy social drinkers. *Virtual Reality* 2015, 19, 111–117.
66. Kiyak, C.; Simonetti, M.E.; Norton, S.; Deluca, P. The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict. Behav.* 2023, 139, 107578.
67. Hone-Blanchet, A.; Wensing, T.; Fecteau, S. The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Front. Hum. Neurosci.* 2014, 8, 844.
68. Park, C.B.; Choi, J.S.; Park, S.M.; Lee, J.Y.; Jung, H.Y.; Seol, J.M.; Hwang, J.Y.; Gwak, A.R.; Kwon, J.S. Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 2014, 17, 262–267.
69. Pericot-Valverde, I.; Secades-Villa, R.; Gutiérrez-Maldonado, J. A randomized clinical trial of cue exposure treatment through virtual reality for smoking cessation. *J. Subst. Abuse Treat.* 2019, 96, 26–32.
70. Girard, B.; Turcotte, V.; Bouchard, S.; Girard, B. Crushing virtual cigarettes reduces tobacco addiction and treatment discontinuation. *Cyberpsychol. Behav.* 2009, 12, 477–483.
71. Morina, N.; Ijntema, H.; Meyerbröker, K.; Emmelkamp, P.M. Can virtual reality exposure therapy gains be generalized to real-life? A meta-analysis of studies applying behavioral assessments. *Behav. Res. Ther.* 2015, 74, 18–24.
72. Mellentin, A.I.; Skøt, L.; Nielsen, B.; Schippers, G.M.; Nielsen, A.S.; Stenager, E.; Juhl, C. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2017, 57, 195–207.
73. Dellazizzo, L.; Potvin, S.; Phraxayavong, K.; Dumais, A. One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2021, 7, 9.
74. du Sert, O.P.; Potvin, S.; Lipp, O.; Dellazizzo, L.; Laurelli, M.; Breton, R.; Lalonde, P.; Phraxayavong, K.; O'Connor, K.; Pelletier, J.F.; et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr. Res.* 2018, 197, 176–181.
75. Shankman, S.A.; Funkhouser, C.J.; Klein, D.N.; Davila, J.; Lerner, D.; Hee, D. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Int. J. Methods. Psychiatr. Res.* 2018, 27, e1590.
76. Ekman, P.; Friesen, W.V.; Hager, J.C. Facial Action Coding System. In *Environmental Psychology & Nonverbal Behavior; The Manual Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA*, 2002.
77. Robinson, S.M.; Sobell, L.C.; Sobell, M.B.; Leo, G.I. Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use. *Psychol. Addict. Behav.* 2014, 28, 154–162.

78. Norberg, M.M.; Mackenzie, J.; Copeland, J. Quantifying cannabis use with the timeline followback approach: A psychometric evaluation. *Drug Alcohol Depend.* 2012, 121, 247–252.
79. Bashford, J.; Flett, R.; Copeland, J. The Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT): Development, reliability, concurrent and predictive validity among adolescents and adults. *Addiction* 2010, 105, 615–625.
80. Slavet, J.D.; Stein, L.A.; Colby, S.M.; Barnett, N.P.; Monti, P.M.; Golembeske, C., Jr.; Lebeau-Craven, R. The Marijuana Ladder: Measuring motivation to change marijuana use in incarcerated adolescents. *Drug Alcohol Depend.* 2006, 83, 42–48.
81. Heinrichs, D.W.; Hanlon, T.E.; Carpenter, W.T., Jr. The Quality of Life Scale: An instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr. Bull.* 1984, 10, 388–398. [CrossRef]
82. Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987, 13, 261–276.
83. Kay, S.R.; Opler, L.A.; Lindenmayer, J.P. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* 1988, 23, 99–110.
84. Skopp, G.; Pötsch, L. Stability of 11-nor-delta(9)-carboxy-tetrahydrocannabinol glucuronide in plasma and urine assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2002, 48, 301–306.
85. Feeley, N.C.S. *Complex Interventions in Health: An Overview of Research Methods*; Richards, D.A., Hallberg, I.R., Eds.; Routledge: London, UK, 2015.
86. Kim, H.Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher’s exact test. *Restor. Dent. Endod.* 2017, 42, 152–155.
87. Metz, T.D.; McMillin, G.A.; Silver, R.M.; Allshouse, A.A.; Heard, K.; Jensen, T.L.; Wymore, E.M.; Stickrath, E.; Conageski, C.; Kinney, G.L.; et al. Quantification of prenatal marijuana use: Evaluation of the correlation between self-report, serum, urine and umbilical cord assays among women delivering at two urban Colorado hospitals. *Addiction* 2022, 117, 172–181.
88. Hjorthøj, C.R.; Fohlmann, A.; Larsen, A.M.; Arendt, M.; Nordentoft, M. Correlations and agreement between delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) in blood plasma and timeline follow-back (TLFB)-assisted self-reported use of cannabis of patients with cannabis use disorder and psychotic illness attending the CapOpus randomized clinical trial. *Addiction* 2012, 107, 1123–1131.
89. Hser, Y.I.; Mooney, L.J.; Huang, D.; Zhu, Y.; Tomko, R.L.; McClure, E.; Chou, C.P.; Gray, K.M. Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life. *J. Subst. Abuse Treat.* 2017, 81, 53–58.
90. Bouchard, M.; Lecomte, T.; Cloutier, B.; Herrera-Roberge, J.; Potvin, S. Dropout Rates in Psychosocial Interventions for People With Both Severe Mental Illness and Substance Misuse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 2022, 13, 842329.

91. Andersson, H.W.; Steinsbekk, A.; Walderhaug, E.; Otterholt, E.; Nordfjærn, T. Predictors of Dropout From Inpatient Substance Use Treatment: A Prospective Cohort Study. *Subst. Abuse* 2018, 12, 1–10.
92. Melike Simsek, M.D.K.Ö. Determinants of the addiction treatment drop-out rates in an addiction counseling centre: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.* 2019, 29, 446–454. [CrossRef]
93. Geraets, C.N.W.; van der Stouwe, E.C.D.; Pot-Kolder, R.; Veling, W. Advances in immersive virtual reality interventions for mental disorders: A new reality? *Curr. Opin. Psychol.* 2021, 41, 40–45.
94. Maloney-Hall, B.; Wallingford, S.C.; Konefal, S.; Young, M.M. Psychotic disorder and cannabis use: Canadian hospitalization trends, 2006-2015. *Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can.* 2020, 40, 176–183.
95. Stensland, M.; Watson, P.R.; Grazier, K.L. An examination of costs, charges, and payments for inpatient psychiatric treatment in community hospitals. *Psychiatr. Serv.* 2012, 63, 666–671.
96. Gonçalves-Pinho, M.; Bragança, M.; Freitas, A. Psychotic disorders hospitalizations associated with cannabis abuse or dependence: A nationwide big data analysis. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2020, 29, e1813.
97. Colombo, D.; Díaz-García, A.; Fernandez-Álvarez, J.; Botella, C. Virtual reality for the enhancement of emotion regulation. *Clin. Psychol. Psychother.* 2021, 28, 519–537.
98. Wray, T.B.; Emery, N.N. Feasibility, Appropriateness, and Willingness to Use Virtual Reality as an Adjunct to Counseling among Addictions Counselors. *Subst. Use Misuse* 2022, 57, 1470–1477.
99. Mahamad, S.; Wadsworth, E.; Rynard, V.; Goodman, S.; Hammond, D. Availability, retail price and potency of legal and illegal cannabis in Canada after recreational cannabis legalisation. *Drug Alcohol Rev.* 2020, 39, 337–346.
100. Freeman, T.P.; Craft, S.; Wilson, J.; Stylianou, S.; ElSohly, M.; Di Forti, M.; Lynskey, M.T. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: Systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021, 116, 1000–1010.

Chapitre 3. Discussion

Le TLUC est une problématique complexe d'autant plus lorsqu'il est comorbide avec un TMS. Pour le moment, aucune molécule pharmacologique n'a été approuvée pour le traitement du TLUC et les psychothérapies ont montré au mieux un petit effet à court terme chez les individus ayant une dépression et aucun effet significatif chez les individus ayant un trouble dans la lignée des troubles psychotiques ou un trouble bipolaire qui semblent résistants aux interventions psychosociales actuelles [195, 196, 200, 203]. Dans le cadre de la légalisation du cannabis au Canada, il est primordial d'améliorer les avenues de traitement associé à l'usage de cannabis. Voyant la nécessité d'augmenter l'efficacité des approches conventionnelles, cette étude est la première à ma connaissance qui utilise la RV en tant qu'outil thérapeutique dans le traitement des TLUC chez une population ayant un TMS. L'objectif de ce présent mémoire fut d'évaluer l'efficacité ainsi que la faisabilité et l'acceptabilité d'une nouvelle intervention utilisant la RV pour le TLUC chez des individus ayant un TMS.

Effacité de l'intervention

Dans un échantillon de 19 individus ayant un TLUC modéré à sévère comorbide à un diagnostic d'un TMS, l'intervention Avatar pour le TLUC a montré de nombreux bénéfices.

Usage de cannabis

La quantité en nombre de joints consommés dans la dernière semaine a diminué significativement passant d'une moyenne de 29 à 12 joints, ce qui représente une taille d'effet modérée ($d=0,611$; $p=0,04$). En comparaison aux interventions proposées dans une population ayant un diagnostic de TMS, les interventions peu importe la modalité ont montré au mieux un petit effet ($d=0,23$; $CI=0,05-0,24$) comparé au traitement usuel [195]. Ce résultat dépasse largement les interventions psychosociales disponibles dans une population atteinte de TMS [195, 196, 200, 203]. En effet, les études ayant inclus une population ayant un trouble dépressif ont obtenu une petite diminution significative dans la consommation [195, 203]. Toutefois,

aucune étude ayant inclus un échantillon dont le diagnostic est une forme chronique de la lignée des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif) ou un trouble bipolaire n'a obtenu de résultats significatifs, et ce, incluant toute approche de thérapie [196, 199, 200, 204]. En fait, l'intervention Avatar pour le TLUC permet d'atteindre des niveaux d'efficacité similaire aux interventions qui fonctionnent le mieux en population générale [185, 187].

La fréquence de la consommation (nombre de jours de consommation dans la dernière semaine) montre une tendance non significative ($d=0,313$; $p=0,052$) passant de 5 jours à 4 jours de consommation par semaine. Ces résultats semblent démontrer que nos participants ont plus de facilité à réduire le nombre de joints par jours que de modifier le nombre de jours de consommation. En comparaison aux autres études, cette hypothèse semble plus mitigée. D'un côté, l'étude de Hides et coll. (2010) ayant évalué une thérapie comprenant diverses techniques (TCC, entretien motivationnel, pleine conscience et réduction des méfaits) chez des individus ayant une dépression majeure ont rapporté des résultats dans le même sens que les nôtres. En effet, ils ont observé une diminution significative de la quantité, mais aucune réduction significative de la fréquence de l'usage [203]. D'un autre côté, l'étude de González-Ortega et coll. (2022) ont obtenu une diminution significative autant de la quantité que de la fréquence d'usage dans un échantillon d'individus ayant leur premier épisode psychotique comparant une TCC au traitement usuel [198]. Toutefois, cette étude n'a pas utilisé une quantification de mesures similaire pouvant comparer la taille d'effet entre la réduction de la quantité et de l'usage de cannabis ne permettant pas d'évaluer si l'ordre de grandeur est différent.

Bien que le TLFB détient une bonne validité, la diminution de cannabis autorapportée a été contre validée par des analyses urinaires quantitatives [246, 247]. La corrélation de l'analyse du THC-COOH urinaire et du TLFB est forte et appuie la diminution de la consommation autorapportée par les participants. Les études ayant utilisé cette méthode de quantification de THC-COOH ont obtenu une corrélation similaire [248, 249].

L'analyse du cout des autres substances a diminué de 75 %, cependant la différence pré et post intervention n'est pas significative. Cela peut être expliqué par la grande disparité entre le cout des substances (ex., 1 bière coute 2,75 \$ tandis qu'un gramme de cocaïne coute 80 \$). Toutefois,

cela confirme que les patients n'ont pas substitué leur consommation de cannabis pour une autre substance.

Dans la lignée des recommandations actuelles concernant les objectifs de traitement du TLUC, nous avons favorisé des mesures visant la réduction de la quantité et de la fréquence de consommation au-delà de l'abstinence puisqu'il s'agit d'une condition chronique où les rechutes font partie du processus de rétablissement [24, 250, 251]. De plus, nous avons priorisé l'objectif que chaque participant voulait apporter à sa consommation. En effet, les études ont montré que les participants ayant choisi leur objectif personnel ont permis une meilleure prédiction d'atteindre le but prédéterminé [252].

Sévérité du trouble de l'usage de cannabis et motivation aux changements

La sévérité du TLUC a diminué significativement ($d=0,474$; $p=0,021$). Considérant que la sévérité du TLUC s'établit entre autres en fonction du contrôle que l'individu exerce sur sa consommation ainsi que l'impact de la consommation sur son fonctionnement, une diminution de la sévérité du TLUC permet d'évaluer l'effet que la réduction des répercussions de la consommation a sur la vie de l'individu [44, 253].

Concernant la motivation aux changements, une taille d'effet modéré a été obtenue ($d=0,523$; $p=0,046$) passant du stade de la contemplation (en réflexion d'apporter des changements) à la préparation (s'engager et se préparer à changer). Considérant que la motivation joue un rôle important dans le processus de rétablissement et permet de meilleurs résultats thérapeutiques, et ce, d'autant plus dans une population qui a montré une moindre motivation à apporter des modifications à leur consommation, il s'agit d'un résultat intéressant [131, 206, 207, 254]. Une seule étude a mesuré la motivation aux changements dans une population similaire à la nôtre comparant l'entretien motivationnel au traitement usuel. Ils n'ont pas obtenu de changement significatif entre les deux groupes [196].

Symptômes psychiatriques

En comparaison entre avant et après l'intervention, les symptômes psychiatriques sont restés stables. Les études ont montré que l'usage de cannabis exacerbe les symptômes psychiatriques, mais est-ce une relation réversible ? [154, 157, 159] Des études ayant évalué l'effet sur les symptômes psychiatriques après une période d'abstinence ont montré différents résultats selon la durée de l'abstinence. D'un côté, parmi 19 participants adultes ayant la schizophrénie, 8 ont été abstinents au cannabis 28 jours tandis que 11 ont continué de consommer. Aucun changement significatif de la sévérité des symptômes positifs, négatifs et généraux n'a été observé à travers le temps entre les deux groupes [255]. D'un autre côté, deux autres études, ayant analysé l'effet sur une période d'abstinence prolongée de 3 et 5 ans, ont montré une amélioration des symptômes positifs et généraux [169, 256]. Ainsi, ces études suggèrent que l'abstinence de cannabis pourrait améliorer certains symptômes psychiatriques après une période suffisamment longue. Il serait intéressant d'analyser sur une période intermédiaire (ex., 3 à 24 mois) afin d'évaluer à partir de combien de temps, les effets deviennent cliniquement significatifs. Aussi, il serait pertinent d'évaluer si la diminution de l'usage de cannabis est suffisante pour observer des bénéfices sur les symptômes psychiatriques ou si une abstinence est nécessaire.

Qualité de vie

La qualité de vie n'est pas significativement différente après l'intervention. Il est envisageable que plus de temps soit nécessaire après la thérapie pour que des effets significatifs se répercutent sur la qualité de vie des participants. Aucune étude évaluant l'effet d'une intervention pour le TLUC chez une population ayant un TMS n'a mesuré la qualité de vie rendant impossible la comparaison de nos résultats dans une population similaire à la nôtre. En comparant avec des études à l'extérieur du cadre d'une intervention et dans un échantillon sans TMS, l'effet de la diminution ou de la cessation de l'usage de cannabis sur la qualité de vie est mitigé [257, 258]. D'un côté, une étude chez 302 adultes a analysé la trajectoire de consommateur de cannabis, soit l'un des groupes a diminué sa consommation et le deuxième groupe a augmenté sa consommation. Les

auteurs n'ont pas observé de changements significatifs de la qualité de vie dans les groupes à travers les temps de suivis de 4, 8 et 12 semaines, qui étaient relativement courts. [257]. D'un autre côté, une deuxième étude dans un échantillon ayant un TLUC a montré une amélioration significative de la qualité de vie chez les participants ayant cessé la consommation ou ayant diminué leur fréquence (nombre de jours) dans les deux dernières semaines, mais pas chez ceux ayant diminué la quantité globale consommée [258]. Toutefois, comme il s'agit d'études faites en incluant des participants sans TMS, il est possible que les individus ayant un TMS soient affectés différemment. Ces personnes ont déjà une qualité de vie appauvrie due à leur condition psychiatrique (ex., symptômes, effets secondaires de la médication) limitant les améliorations possibles liées à la réduction de la consommation. Il est aussi possible que les changements ne soient pas entièrement captés par notre questionnaire quantitatif [259]. Une analyse qualitative pourrait détecter des gains plus subtils, mais qui seraient de grands bénéfices pour les participants [260]. Par exemple, des analyses qualitatives, parmi des individus ayant un diagnostic de schizophrénie réfractaire qui ont fait la thérapie Avatar pour le traitement des hallucinations auditives, ont permis d'observer des bénéfices selon la perspective des participants afin d'avoir un regard plus fin et riche qu'un questionnaire quantitatif [260, 261]. En effet, les entrevues ont permis d'observer une augmentation de l'estime de soi, du sentiment de bien-être ainsi qu'une augmentation des activités et des interactions interpersonnelles. Par exemple, un participant a mentionné qu'il était très difficile pour lui de sortir de la maison et d'aller dans un endroit public avant la thérapie. Il rapporte qu'après la thérapie, cela est beaucoup moins ardue ce qui lui permet de faire des activités de plaisir (danse, poterie) [260].

Modalité de l'intervention

L'intervention Avatar pour le TLUC lie plusieurs concepts préexistants (ex., approche motivationnelle, cognitivo-comportementale, prévention de la rechute), mais permet de pratiquer des stratégies mieux adaptées au moment où les *cravings* et les émotions sont présents en intensité similaire à celle du quotidien. La régulation des émotions ainsi que la gestion des *cravings* et du stress étant des éléments clés dans le maintien de la consommation, l'intervention

Avatar pour le TLUC cible ces composantes en temps réel [51, 55, 63]. Elle reproduit des situations du quotidien qui engendrent aux participants le goût de consommer afin qu'ils apprennent à leur faire face en utilisant des techniques alternatives à la consommation. En effet, la variété des améliorations observées pourrait être expliquée par le fait qu'elle va au-delà de l'exposition répétée à la substance et que la charge émotionnelle et l'intensité des *cravings* sont similaires à ceux vécus au quotidien et permettrait une meilleure transposition des techniques adaptées dans la vraie vie [214, 217, 230, 262].

D'autres conditions psychiatriques ont également utilisé ces techniques thérapeutiques qui ont montré des bénéfices. Par exemple, le *Virtual reality skills training* pour l'usage de la nicotine a combiné l'exposition à la substance en RV à des pratiques de techniques de la TCC pour la gestion des *cravings*. Ces principes ont également été utilisés pour le traitement de troubles alimentaires tels que la boulimie et l'hyperphagie boulimique qui cible les *cravings* pour des aliments [213, 263].

Une autre spécificité de cette intervention est qu'en plus d'ajouter la RV afin de personnaliser l'expérience concrète de la vie de tous les jours du participant, il y a une forte composante relationnelle. En effet, le participant entre en dialogue et interagit avec des avatars représentant une personne significative dans sa consommation. La composante relationnelle a l'objectif de modifier les relations avec les autres, avec le cannabis ainsi qu'avec eux-mêmes qui mène à la consommation de la substance. Le principe est similaire aux thérapies pour le traitement des hallucinations auditives qui dans ce cas est de modifier la relation entre l'entendeur de voix et ces voix persécutrices [224, 225]. L'ajout d'un avatar significatif dans la consommation permet de reproduire les interactions du participant qui, en plus de permettre une meilleure fidélité du quotidien, permet d'atteindre des niveaux de *cravings* au-delà de l'exposition à la substance seule [264].

Faisabilité et acceptabilité de l'intervention

Le deuxième objectif était d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de l'intervention. Pour ce faire, le point de vue des participants a été récolté et les événements défavorables qui sont survenus pendant l'intervention ont été répertoriés. De plus, le taux d'abandon a été calculé et une analyse a été menée afin d'évaluer si un profil particulier de participant était sujet à cesser l'intervention. Le point de vue des professionnels en intervention en toxicomanie concernant son usage a été répertorié. Pour terminer, les couts associés à l'utilisation de la RV seront discutés.

Point de vue des participants

Les entrevues qualitatives, évaluant l'acceptabilité de l'intervention en fonction de différentes composantes de l'intervention (ex., nombre de séances, contenu des séances, l'utilisation de la RV), chez les 11 premiers participants ayant complété l'intervention Avatar pour le TLUC, ont permis d'observer un niveau de satisfaction au-delà de 90 %. Cependant, ce résultat n'a pas été comparé à un autre groupe ayant fait une intervention classique, ce qui sera nécessaire dans de futures recherches.

Événements défavorables pendant l'essai pilote

Concernant les résultats relatifs aux effets indésirables, notre essai a montré un niveau similaire à ceux observés lors de l'évaluation d'autres interventions psychosociales [200]. Toutefois, les effets indésirables n'ont pas été signalés dans la grande majorité des études portant sur les effets de ce type d'interventions pour le TLUC dans cette population. La vulnérabilité de l'état mental préexistante de la population à l'étude laissait envisager le recensement d'épisode de désorganisation au cours des semaines d'intervention. Toutefois, aucun incident n'a été directement attribué aux séances d'immersions. Aussi, d'autres thérapies utilisant la RV dans un échantillon d'individus ayant un TMS dans le cadre d'un traitement pour les hallucinations auditives n'ont pas observé d'effets indésirables attribués à l'intervention [224, 225]. Pour le confirmer spécifiquement pour le traitement du TLUC, une comparaison avec un groupe ne

recevant aucune intervention (traitement habituel) ou avec une autre intervention serait pertinente dans le cadre d'une étude future.

Taux d'abandon

Constatant une forte prévalence d'abandon dans la première moitié de notre recrutement (61.11 %), nous avons décidé d'être plus sélectifs afin de nous assurer que la motivation soit le moins possible extrinsèque (ex., gain monétaire, autorisation de sortie d'une ressource d'hébergement dû aux restrictions de la COVID). Ceci a mené à une grande diminution du taux d'abandon (14.29 %) résultant à un taux similaire obtenu dans une méta-analyse récente incluant le même type de population [205]. Puisque près de 50 % des participants qui ont décidé d'interrompre l'intervention avant la première séance immersive (séance 3), on peut également émettre l'hypothèse qu'ils n'ont pas cessé l'intervention due à la nouvelle modalité de RV. Ces résultats montrent l'importance de préciser le niveau de motivation des participants avant d'entreprendre une intervention pour le TLUC [265, 266].

L'analyse des variables avant l'intervention n'a pas permis d'identifier un profil particulier de participants étant propices à ne pas adhérer, outre d'avoir un TLU d'amphétamines. Une méta-analyse ayant analysé le taux d'abandon lors d'intervention en toxicomanie dans une population ayant un TMS et un TLU ont également montré que le TLU d'amphétamines influence à la hausse le taux d'abandon [205]. Les variables sociodémographiques ainsi que cliniques n'ont pas révélé être significativement associées à un abandon. Ces résultats sont encourageants, montrant que peu importe la sévérité du TLUC, la sévérité des symptômes psychiatriques, la quantité de la consommation initiale, l'âge ou le sexe du participant, il ne semble pas y avoir de prédisposition à abandonner l'intervention. Toutefois, la petite taille d'échantillon pourrait avoir limité notre capacité de détecter des résultats significatifs.

Coûts associés à la RV

Bien que plusieurs interventions en santé mentale aient incorporé la RV, très peu d'étude a analysé les coûts-bénéfice de son usage. Concernant un traitement pour TLU qui est actuellement

à une étape initiale en recherche en comparaison à d'autres troubles psychiatriques (ex., anxiété, hallucination auditive), aucune étude d'estimation des couts-bénéfice n'a été répertoriée. Cependant, un essai randomisé contrôlé utilisant la RV et des techniques de TCC visant le traitement de symptômes de paranoïa et d'anxiété chez des individus ayant un trouble psychotique a montré avoir un bon rapport cout-bénéfice en comparaison à une liste d'attente [267]. Aussi, considérant que les couts attribuables à l'usage de cannabis (c.-à-d., services psychiatriques reçus et hospitalisation, perte de productivité, frais de justice liés aux comportements criminels) sont une préoccupation de la santé publique, lesquelles sont estimées à plusieurs milliards chaque année, il est envisageable que l'usage de la RV pour le traitement du TLUC dans une population ayant un TMS soit un avantage sur le plan financier [112, 268]. De plus, les avancées technologiques des dernières années ont fait en sorte que l'équipement de RV est devenu abordable et pourrait être disponible et accessible en clinique [208, 214, 215, 269]. Afin d'être confirmée, une future étude devra être entreprise pour préciser les couts.

Point de vue des professionnels en intervention en toxicomanie

Concernant le point de vue des professionnels, un sondage auprès de 101 intervenants en toxicomanie aux États-Unis a montré que 82 % disent être favorables à utiliser la RV dans leur pratique et 81 % croient qu'il serait approprié de l'utiliser pour la majorité de leurs patients [269].

En somme, l'intervention Avatar pour le TLUC chez des individus ayant un TMS a montré que son implantation est faisable et acceptable pour les participants. De plus, le taux d'événements défavorables et d'abandon sont similaires aux autres interventions classiques. Des études devront être entreprises concernant le cout-bénéfice spécifiquement pour les TLU dans une population ayant un TMS afin de valider les avantages. Pour terminer, les intervenants en toxicomanie semblent favorables à incorporer la RV dans leur pratique et considère que son usage serait approprié pour leur clientèle.

Limites

Nos résultats suggèrent que l'intervention Avatar pour le TLUC semble être une avenue prometteuse chez les individus ayant un TMS et un TLUC. Toutefois, le présent essai comporte quelques limites importantes à souligner. Premièrement, bien que la majorité des mesures soit autorapportée, le PANSS nécessite un jugement clinique. Le fait que l'évaluateur ne soit pas à l'aveugle lors de cette évaluation des changements des symptômes psychiatriques pourrait avoir sous-estimé ou surestimé le résultat. Deuxièmement, cette étude ne comporte pas de groupe témoins à des fins de comparaison. Afin de justifier l'usage de la RV, il sera essentiel de mener un essai randomisé contrôlé comparant l'intervention Avatar pour le TLUC à une autre intervention classique en toxicomanie. Troisièmement, la taille de l'échantillon étant petite, cela a pu mener à un manque de puissance statistique afin de détecter des associations. Un échantillon plus important pourrait mener à la détection d'association significative aux résultats ayant montré une tendance ($p < 0,1$) (ex., PANSS et QLS). Afin de pallier ces limitations, un essai randomisé contrôlé à simple insu avec une projection de recrutement de 150 participants comparant l'intervention Avatar pour le TLUC à une intervention classique en toxicomanie est actuellement débuté. Quatrièmement, uniquement, les résultats à court terme ont été analysés. Cependant, les participants sont en cours de suivi, soit à 3, 6 et 12 mois après avoir terminé l'intervention. Ces futures analyses permettront d'analyser si les changements se maintiennent dans le temps. Cinquièmement, le rapport THC/CBD n'a pas été pris en compte, principalement parce que les participants ne savaient généralement pas ce qu'ils consommaient exactement. Une solution potentielle à ce problème consisterait à analyser un échantillon du cannabis de chaque participant; toutefois, cela soulève des questions éthiques et juridiques qui pourraient être complexes à résoudre. Pour terminer, il est possible que les restrictions et l'isolement dû à la pandémie aient affecté nos résultats. Considérant que certains participants ont débuté l'intervention avant la pandémie et l'ont terminée pendant, il est probable que la qualité de vie et les symptômes psychiatriques ont été affectés négativement [270, 271]. Par exemple, une étude au Canada en population générale a montré, en comparaison à la période pré-pandémie, que le

sentiment de bien-être et la qualité de vie étaient significativement plus faibles [270]. Il en est de même dans une population ayant un TMS qui rapporte une détérioration dans la satisfaction de leur vie et une dégradation de leur symptomatologie. Plus particulièrement, une hausse d'automutilation, d'idéation suicidaire, de symptômes anxieux, dépressif et psychotique fut observée en début de pandémie [271]. Aussi, les études ont montré que l'usage de cannabis a augmenté chez les consommateurs préexistants durant cette période, ce qui pourrait avoir eu un impact sur nos résultats [43, 87-89].

Implications pour la pratique clinique

Nos résultats présentent plusieurs points forts ainsi que des implications pertinentes pour la pratique clinique. Considérant la forte proportion d'individus ayant un TMS qui ont également un TLU, il est nécessaire de développer de nouvelle modalité thérapeutique afin de traiter cette population qui semble réfractaire aux interventions actuelles. L'utilisation de la RV pourrait pallier plusieurs lacunes observées dans la littérature et mener à des thérapies efficaces pour cette population difficile.

Prochaines étapes

Essai pilote

Dans un premier temps, des analyses des suivis à 3, 6 et 12 mois seront effectuées lorsque les participants les auront complétés afin d'établir si les mesures liées à la consommation (quantité, fréquence, motivation aux changements, sévérité du TLUC) se maintiennent à moyen et long terme. Ces suivis permettront également de déterminer si une période prolongée après la réduction ou la cessation d'usage de cannabis permet un changement de qualité de vie et des symptômes psychiatriques. Concernant la qualité de vie et les symptômes psychiatriques, il serait également intéressant d'analyser les données qualitatives afin d'avoir la perception des participants qui permettrait de détecter des changements qui pourraient ne pas être perceptibles avec nos questionnaires quantitatifs. Afin d'identifier les éléments qui permettent une réponse

au traitement, il serait pertinent d'investiguer le processus thérapeutique en analysant le discours des avatars et des participants pendant les périodes d'immersion.

Essai randomisé contrôlé à simple insu

Comme mentionné précédemment, un essai randomisé contrôlé à simple insu comparant l'intervention Avatar pour le TLUC à une intervention classique en toxicomanie est en cours. Une projection de recrutement de 150 participants sur une période de cinq ans est prévue. L'essai pilote a permis d'identifier différentes mesures manquantes d'évaluation qui ont été intégrées à l'essai randomisé. En effet, considérant que la régulation des émotions fait partie intégrante de notre intervention, un questionnaire a été ajouté afin d'évaluer cette composante. Aussi, la littérature a montré que l'usage de cannabis affecte négativement les symptômes dépressifs et anxieux, mais serait réversible lors de la réduction ou la cessation de la consommation. Afin d'analyser ces symptômes, des questionnaires ont été ajoutés [257, 272].

Considérant que la littérature suggère que les femmes seraient plus résistantes au traitement, lorsque la taille d'échantillon nous le permettra, il serait intéressant de valider cette proposition [129]. Également, il est suggéré que selon les différents types de diagnostic de TMS, la réponse au traitement pourrait être différente [195, 196]. En effet, les interventions actuelles ont montré un bénéfice concernant l'usage de cannabis chez des individus ayant un trouble dépressif majeur, ce qui n'est pas le cas dans un échantillon d'individus ayant la schizophrénie, un trouble schizoaffectif ou un trouble bipolaire [200, 203, 273]. Il serait ainsi pertinent d'analyser si l'intervention Avatar pour le TLUC obtient une réponse au traitement différente selon le diagnostic.

Chapitre 4. Conclusion

Dans le contexte où les traitements pour le TLUC reposent entièrement sur les psychothérapies, cette nouvelle intervention utilisant la RV en tant qu'outil thérapeutique a montré une réduction modérée dans l'usage de cannabis ainsi que pour la sévérité du TLUC chez des individus ayant un double diagnostic de TMS et TLUC. Bien qu'il s'agisse d'un petit essai pilote, cette nouvelle modalité semble être une avenue prometteuse considérant que les options actuelles thérapeutiques dans cette population offrent une efficacité limitée. L'augmentation de l'usage de cannabis ainsi que la hausse de la teneur en THC dans les dernières années font en sorte qu'il est primordial de développer une intervention efficace pour le TLUC. Il est d'autant plus crucial chez les individus ayant un TMS considérant les impacts majeurs de l'usage de cannabis (ex., symptômes, adhésion aux traitements pharmacologiques, services en santé mentale et hospitalisations) et des coûts importants associés dans cette population. Dans l'objectif de valider la supériorité de l'intervention Avatar pour le TLUC en comparaison avec une intervention existante, un essai randomisé contrôlé à simple insu est débuté (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT05704582). En effet, en plus de valider son efficacité pour l'usage de cannabis, l'impact sur les symptômes ainsi que la qualité de vie seront analysés et comparés à une intervention classique en toxicomanie.

Références bibliographiques

1. Brochu, S., Fallu Jean-Sébastien, & Pelletier, M., *Cannabis*. 2019: Presses de l'Université de Montréal.
2. Atakan, Z., *Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals*. Ther Adv Psychopharmacol, 2012. **2**(6): p. 241-54.
3. Tegen, M. and L.E. Klumpers, *Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ (8) -THC): Comparative pharmacology with Δ (9) -THC*. Br J Pharmacol, 2022. **179**(15): p. 3915-3933.
4. Karila, L., et al., *Acute and long-term effects of cannabis use: a review*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(25): p. 4112-8.
5. D'Souza, D.C., et al., *The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(8): p. 1558-72.
6. Murray, R.M., et al., *Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact*. Neuropharmacology, 2017. **124**: p. 89-104.
7. Peng, J., et al., *A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD)*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022. **130**(4): p. 439-456.
8. Pennypacker, S.D. and E.A. Romero-Sandoval, *CBD and THC: Do They Complement Each Other Like Yin and Yang?* Pharmacotherapy, 2020. **40**(11): p. 1152-1165.
9. Larsen, C. and J. Shahinas, *Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials*. J Clin Med Res, 2020. **12**(3): p. 129-141.
10. Cristino, L., T. Bisogno, and V. Di Marzo, *Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders*. Nat Rev Neurol, 2020. **16**(1): p. 9-29.
11. Lu, H.-C. and K. Mackie, *Review of the endocannabinoid system*. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2021. **6**(6): p. 607-615.
12. Lu, H.C. and K. Mackie, *Review of the Endocannabinoid System*. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2021. **6**(6): p. 607-615.
13. Hoch, E., et al., *How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2019. **269**(1): p. 87-105.
14. Wilkinson, S.T., R. Radhakrishnan, and D.C. D'Souza, *A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications*. J Clin Psychiatry, 2016. **77**(8): p. 1050-64.
15. Crocq, M.A., *History of cannabis and the endocannabinoid system*. ^P_{SEP}Dialogues Clin Neurosci, 2020. **22**(3): p. 223-228.
16. Zou, M., et al., *Role of the endocannabinoid system in neurological disorders*. Int J Dev Neurosci, 2019. **76**: p. 95-102.
17. Spanagel, R., *Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: From mechanisms to interventions*. Dialogues in clinical neuroscience, 2022.
18. Kroon, E., et al., *Heavy cannabis use, dependence and the brain: a clinical perspective*. Addiction, 2020. **115**(3): p. 559-572.
19. Etkin, A., C. Büchel, and J.J. Gross, *The neural bases of emotion regulation*. Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(11): p. 693-700.

20. Ben Amar, M., et Léonard Louis, *Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie*. 2002: Presses de l'Université de Montréal.
21. Pertwee, R.G., *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin*. Br J Pharmacol, 2008. **153**(2): p. 199-215.
22. Ferland, J.N. and Y.L. Hurd, *Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder*. Nat Neurosci, 2020. **23**(5): p. 600-610.
23. Zehra, A., et al., *Cannabis addiction and the brain: a review*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2018. **13**: p. 438-452.
24. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(8): p. 760-773.
25. Hirvonen, J., et al., *Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers*. Mol Psychiatry, 2012. **17**(6): p. 642-9.
26. Ceccarini, J., et al., *[18F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users*. Addict Biol, 2015. **20**(2): p. 357-67.
27. Bloomfield, M.A., et al., *Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms*. Biol Psychiatry, 2014. **75**(6): p. 470-8.
28. Bhattacharyya, S., et al., *Induction of psychosis by Δ 9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(1): p. 27-36.
29. Robinson, T.E. and K.C. Berridge, *Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2008. **363**(1507): p. 3137-46.
30. Filbey, F.M. and S.J. DeWitt, *Cannabis cue-elicited craving and the reward neurocircuitry*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012. **38**(1): p. 30-5.
31. Charboneau, E.J., et al., *Cannabis cue-induced brain activation correlates with drug craving in limbic and visual salience regions: preliminary results*. Psychiatry Res, 2013. **214**(2): p. 122-31.
32. Fattore, L., et al., *Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction*. Mol Cell Endocrinol, 2008. **286**(1-2 Suppl 1): p. S97-s107.
33. Cooper, S., A.J. Robison, and M.S. Mazei-Robison, *Reward Circuitry in Addiction*. Neurotherapeutics, 2017. **14**(3): p. 687-697.
34. Cooper, Z.D. and R.M. Craft, *Sex-Dependent Effects of Cannabis and Cannabinoids: A Translational Perspective*. Neuropsychopharmacology, 2018. **43**(1): p. 34-51.
35. Micale, V. and F. Drago, *Endocannabinoid system, stress and HPA axis*. Eur J Pharmacol, 2018. **834**: p. 230-239.
36. D'Souza, D.C., et al., *Rapid Changes in CB1 Receptor Availability in Cannabis Dependent Males after Abstinence from Cannabis*. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2016. **1**(1): p. 60-67.
37. World Drug Report, *Booklet 3: Drug Market Trends: Opioids, Cannabis*. 2022, United Nations publication, 2022.
38. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, *Key substance use and mental health indicators*

- in the United States: Results from the 2021 National Survey on Drug Use and Health*. 2022.
39. Gouvernement du Canada, *Canadian Cannabis Survey 2020: Summary*. 2020.
 40. World Drug Report, *Booklet 3 : Drug Market Trends: Opioids, Cannabis 2021*, United Nations publication, 2021.
 41. Chapman, C., et al., *Evidence for Sex Convergence in Prevalence of Cannabis Use: A Systematic Review and Meta-Regression*. *J Stud Alcohol Drugs*, 2017. **78**(3): p. 344-352.
 42. SAMHSA, *National Survey on Drug Use and Health: Women, Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, Editor. 2018, Center for Behavioral Health Statistics and Quality: Rockville, MA.
 43. World Drug Report, *Booklet 2 : Global overview of drug demand and drug supply 2022*, United Nations Office on Drugs and Crime.
 44. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : dsm-5-tr (Fifth edition, text revision)*. 2022: American Psychiatric Association Publishing.
 45. Connor, J.P., et al., *Cannabis use and cannabis use disorder*. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. **7**(1): p. 16.
 46. Leung, J., et al., *What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? a systematic review and meta-analysis*. *Addict Behav*, 2020. **109**: p. 106479.
 47. Marel, C., et al., *Conditional probabilities of substance use disorders and associated risk factors: Progression from first use to use disorder on alcohol, cannabis, stimulants, sedatives and opioids*. *Drug Alcohol Depend*, 2019. **194**: p. 136-142.
 48. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators, *The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet Psychiatry*, 2018. **5**(12): p. 987-1012.
 49. Verweij, K.J., et al., *Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies*. *Addiction*, 2010. **105**(3): p. 417-30.
 50. Suárez-Maldonado, M.T., T. Domínguez-Martínez, and C. Benjet, *Why Do Some People Become More Involved in Cannabis Use Than Others? A Systematic Narrative Review on Cannabis Use Transition Predictors*. *J Stud Alcohol Drugs*, 2022. **83**(6): p. 781-792.
 51. Cavalli, J.M. and A. Cservenka, *Emotion Dysregulation Moderates the Association Between Stress and Problematic Cannabis Use*. *Front Psychiatry*, 2020. **11**: p. 597789.
 52. Hyman, S.M. and R. Sinha, *Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment*. *J Subst Abuse Treat*, 2009. **36**(4): p. 400-13.
 53. Myers, B., et al., *Associations between childhood adversity, adult stressful life events, and past-year drug use disorders in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC)*. *Psychol Addict Behav*, 2014. **28**(4): p. 1117-26.
 54. van der Pol, P., et al., *Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study*. *Drug Alcohol Depend*, 2013. **133**(2): p. 352-9.
 55. Sofis, M.J., et al., *Greater delay discounting and cannabis coping motives are associated with more frequent cannabis use in a large sample of adult cannabis users*. *Drug Alcohol Depend*, 2020. **207**: p. 107820.
 56. Bresin, K. and Y. Mekawi, *Do marijuana use motives matter? Meta-analytic associations with marijuana use frequency and problems*. *Addict Behav*, 2019. **99**: p. 106102.

57. Pickard, H., *Responsibility without Blame for Addiction*. Neuroethics, 2017. **10**(1): p. 169-180.
58. Sinha, R., *New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability*. Curr Psychiatry Rep, 2011. **13**(5): p. 398-405.
59. Spradlin, A. and C. Cuttler, *Problems associated with using cannabis to cope with stress*. Cannabis, 2019. **2**(1): p. 29-38.
60. Estévez, A., et al., *Attachment and emotion regulation in substance addictions and behavioral addictions*. J Behav Addict, 2017. **6**(4): p. 534-544.
61. Stellern, J., et al., *Emotion regulation in substance use disorders: a systematic review and meta-analysis*. Addiction, 2023. **118**(1): p. 30-47.
62. Dorard, G., et al., *Affect dysregulation in cannabis abusers: a study in adolescents and young adults*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2008. **17**(5): p. 274-82.
63. Lucke, H.R., et al., *Higher Emotion Dysregulation and Coping Motives in Alcohol and Marijuana Users*. Subst Use Misuse, 2021. **56**(7): p. 950-961.
64. Bonn-Miller, M.O., A.A. Vujanovic, and M.J. Zvolensky, *Emotional dysregulation: association with coping-oriented marijuana use motives among current marijuana users*. Subst Use Misuse, 2008. **43**(11): p. 1653-65.
65. Zimmermann, K., et al., *Emotion regulation deficits in regular marijuana users*. Hum Brain Mapp, 2017. **38**(8): p. 4270-4279.
66. Chen, C.Y., C.L. Storr, and J.C. Anthony, *Early-onset drug use and risk for drug dependence problems*. Addict Behav, 2009. **34**(3): p. 319-22.
67. Lynskey, M.T., et al., *Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls*. Jama, 2003. **289**(4): p. 427-33.
68. Stinson, F.S., et al., *Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and comorbidity*. Psychol Med, 2006. **36**(10): p. 1447-60.
69. Silins, E., et al., *Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis*. Lancet Psychiatry, 2014. **1**(4): p. 286-93.
70. Khan, S.S., et al., *Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions*. Drug Alcohol Depend, 2013. **130**(1-3): p. 101-8.
71. Calakos, K.C., et al., *Mechanisms Underlying Sex Differences in Cannabis Use*. Curr Addict Rep, 2017. **4**(4): p. 439-453.
72. Crocker, C.E., et al., *When Cannabis Use Goes Wrong: Mental Health Side Effects of Cannabis Use That Present to Emergency Services*. Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 640222.
73. Bonnet, U. and U.W. Preuss, *The cannabis withdrawal syndrome: current insights*. Subst Abuse Rehabil, 2017. **8**: p. 9-37.
74. Sherman, B.J., N.L. Baker, and A.L. McRae-Clark, *Gender differences in cannabis use disorder treatment: Change readiness and taking steps predict worse cannabis outcomes for women*. Addict Behav, 2016. **60**: p. 197-202.
75. Robinson, T., et al., *Identifying risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and development of cannabis use disorder: A systematic review and meta-analysis*. Drug Alcohol Depend, 2022. **238**: p. 109582.

76. Pinto, J.V., et al., *The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. **101**: p. 78-84.
77. Hunt, G.E., et al., *Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis*. *Drug Alcohol Depend*, 2018. **191**: p. 234-258.
78. Hunt, G.E., et al., *Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990-2019: Systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2020. **266**: p. 288-304.
79. Hasin, D.S., D. Shmulewitz, and A.L. Sarvet, *Time trends in US cannabis use and cannabis use disorders overall and by sociodemographic subgroups: a narrative review and new findings*. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2019. **45**(6): p. 623-643.
80. Rotermann, M., *Analysis of trends in the prevalence of cannabis use and related metrics in Canada*. *Health Rep*, 2019. **30**(6): p. 3-13.
81. Hall, W., et al., *Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use*. *Lancet*, 2019. **394**(10208): p. 1580-1590.
82. Myran, D.T., et al., *Access to legal cannabis market in Canada over the four years following non-medical cannabis legalisation*. *Drug Alcohol Rev*, 2023.
83. Leung, J.C., V. Chan, G. C. K. Stjepanović, D. et Hall. W. D. , *What Have Been the Public Health Impacts of Cannabis Legalisation in the USA? A Review of Evidence on Adverse and Beneficial Effects*. *Current Addiction Reports*, 2019. **6**: p. 418-428.
84. Chiu, V., et al., *Public health impacts to date of the legalisation of medical and recreational cannabis use in the USA*. *Neuropharmacology*, 2021. **193**: p. 108610.
85. Carliner, H., et al., *Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review*. *Prev Med*, 2017. **104**: p. 13-23.
86. Rotermann, M., *Looking back from 2020, how cannabis use and related behaviours changed in Canada*. *Health Rep*, 2021. **32**(4): p. 3-14.
87. Bartel, S.J., S.B. Sherry, and S.H. Stewart, *Self-isolation: A significant contributor to cannabis use during the COVID-19 pandemic*. *Subst Abus*, 2020. **41**(4): p. 409-412.
88. Chong, W.W., et al., *A Scoping Review on the Medical and Recreational Use of Cannabis During the COVID-19 Pandemic*. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2022. **7**(5): p. 591-602.
89. Imtiaz, S., et al., *Cannabis Use During the COVID-19 Pandemic in Canada: A Repeated Cross-sectional Study*. *J Addict Med*, 2021. **15**(6): p. 484-490.
90. Petrilli, K., et al., *Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review*. *Lancet Psychiatry*, 2022. **9**(9): p. 736-750.
91. Wilson, J., T.P. Freeman, and C.J. Mackie, *Effects of increasing cannabis potency on adolescent health*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019. **3**(2): p. 121-128.
92. Callaghan, R.C., M. Sanches, and S.J. Kish, *Quantity and frequency of cannabis use in relation to cannabis-use disorder and cannabis-related problems*. *Drug Alcohol Depend*, 2020. **217**: p. 108271.
93. Freeman, T.P., et al., *Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis*. *Addiction*, 2021. **116**(5): p. 1000-1010.

94. ElSohly, M.A., et al., *A Comprehensive Review of Cannabis Potency in the United States in the Last Decade*. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2021. **6**(6): p. 603-606.
95. Mennis, J., T.P. McKeon, and G.J. Stahler, *Recreational cannabis legalization alters associations among cannabis use, perception of risk, and cannabis use disorder treatment for adolescents and young adults*. *Addict Behav*, 2023. **138**: p. 107552.
96. Nguyen, N., et al., *Changes in perceived harms of tobacco and cannabis and their correlations with use: A panel study of young adults 2014-2020*. *Addict Behav*, 2023. **144**: p. 107758.
97. Schuermeyer, J., et al., *Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003-11*. *Drug Alcohol Depend*, 2014. **140**: p. 145-55.
98. Lowe, D.J.E., et al., *Cannabis and mental illness: a review*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019. **269**(1): p. 107-120.
99. Borges, G., C.L. Bagge, and R. Orozco, *A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality*. *J Affect Disord*, 2016. **195**: p. 63-74.
100. Gobbi, G., et al., *Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Psychiatry*, 2019. **76**(4): p. 426-434.
101. Ghossoub, E., et al., *Association between Cannabis Use Disorder and Self- and Other-Directed Aggression*. *J Am Acad Psychiatry Law*, 2022. **50**(4): p. 590-599.
102. Beaudoin, M., et al., *Is There a Dose-Response Relationship Between Cannabis Use and Violence? A Longitudinal Study in Individuals with Severe Mental Disorders*. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2023.
103. Dellazizzo, L., et al., *Evidence on the acute and residual neurocognitive effects of cannabis use in adolescents and adults: a systematic meta-review of meta-analyses*. *Addiction*, 2022. **117**(7): p. 1857-1870.
104. Volkow, N.D., et al., *Adverse health effects of marijuana use*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(23): p. 2219-27.
105. Goldenberg, M., W.W. IsHak, and I. Danovitch, *Quality of life and recreational cannabis use*. *Am J Addict*, 2017. **26**(1): p. 8-25.
106. Morais, P.R., et al., *Mental health and quality of life in a population of recreative cannabis users in Brazil*. *J Psychiatr Res*, 2022. **146**: p. 11-20.
107. Brook, J.S., et al., *Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence*. *Subst Abus*, 2013. **34**(3): p. 298-305.
108. Fergusson, D.M. and J.M. Boden, *Cannabis use and later life outcomes*. *Addiction*, 2008. **103**(6): p. 969-76; discussion 977-8.
109. Rabipour, S., et al., *A review on the cannabinoids impacts on psychiatric disorders*. *Chemical Review and Letters*, 2022. **5**(4): p. 234-240.
110. Rhee, T.G. and R.A. Rosenheck, *Associations of Current and Remitted Cannabis Use Disorder With Health-related Quality of Life and Employment Among US Adults*. *J Addict Med*, 2022. **16**(3): p. 286-294.
111. Schaefer, J.D., et al., *Associations between adolescent cannabis use and young-adult functioning in three longitudinal twin studies*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021. **118**(14).

112. Canadian Substance Use Costs and Harms Scientific Working Group, *Canadian substance use costs and harms 2015–2017*. , in *Canadian substance use cost and harms*. 2020, Canadian Centre on Substance Use and Addiction. : Ottawa, Ontario.
113. Schoeler, T., J. Ferris, and A.R. Winstock, *Rates and correlates of cannabis-associated psychotic symptoms in over 230,000 people who use cannabis*. *Transl Psychiatry*, 2022. **12**(1): p. 369.
114. Hindley, G., et al., *Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry*, 2020. **7**(4): p. 344-353.
115. Masonbrink, A.R., et al., *Trends in Adolescent Cannabis-Related Hospitalizations by State Legalization Laws, 2008-2019*. *J Adolesc Health*, 2021. **69**(6): p. 999-1005.
116. Maloney-Hall, B., et al., *Psychotic disorder and cannabis use: Canadian hospitalization trends, 2006-2015*. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2020. **40**(5-6): p. 176-183.
117. Leadbeater, B.J., M.E. Ames, and A.N. Linden-Carmichael, *Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression and anxiety in adolescents and adults*. *Addiction*, 2019. **114**(2): p. 278-293.
118. Di Forti, M., et al., *High-potency cannabis and the risk of psychosis*. *Br J Psychiatry*, 2009. **195**(6): p. 488-91.
119. Marconi, A., et al., *Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis*. *Schizophr Bull*, 2016. **42**(5): p. 1262-9.
120. Tijssen, M.J., et al., *Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community*. *Acta Psychiatr Scand*, 2010. **122**(3): p. 255-66.
121. Henquet, C., et al., *Cannabis use and expression of mania in the general population*. *J Affect Disord*, 2006. **95**(1-3): p. 103-10.
122. Lev-Ran, S., et al., *The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *Psychol Med*, 2014. **44**(4): p. 797-810.
123. National Institute of Mental Health. *Mental Illness*. 2023; Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness>.
124. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), *Plan d'action en santé mentale 2005-2010 – La force des liens*. 2005, Québec: Gouvernement du Québec.
125. Hasin, D. and C. Walsh, *Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review*. *J Clin Med*, 2020. **10**(1).
126. Onaemo, V.N., T.O. Fawehinmi, and C. D'Arcy, *Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys*. *J Affect Disord*, 2021. **281**: p. 467-475.
127. Koskinen, J., et al., *Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis*. *Schizophr Bull*, 2010. **36**(6): p. 1115-30.
128. Agrawal, A., et al., *Major depressive disorder, suicidal thoughts and behaviours, and cannabis involvement in discordant twins: a retrospective cohort study*. *Lancet Psychiatry*, 2017. **4**(9): p. 706-714.
129. Casanovas, F., F. Fonseca, and A. Mané, *Substance use specificities in women with psychosis: A critical review*. *Curr Neuropharmacol*, 2022.

130. Kozak, K., et al., *A systematic review and meta-analysis of sex differences in cannabis use disorder amongst people with comorbid mental illness*. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2021. **47**(5): p. 535-547.
131. Horsfall, J., et al., *Psychosocial treatments for people with co-occurring severe mental illnesses and substance use disorders (dual diagnosis): a review of empirical evidence*. *Harv Rev Psychiatry*, 2009. **17**(1): p. 24-34.
132. Dekker, N., D.H. Linszen, and L. De Haan, *Reasons for cannabis use and effects of cannabis use as reported by patients with psychotic disorders*. *Psychopathology*, 2009. **42**(6): p. 350-60.
133. Gregg, L., C. Barrowclough, and G. Haddock, *Reasons for increased substance use in psychosis*. *Clinical psychology review*, 2007. **27**(4): p. 494-510.
134. Power, R.A., et al., *Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis*. *Mol Psychiatry*, 2014. **19**(11): p. 1201-4.
135. Khokhar, J.Y., et al., *The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis*. *Schizophr Res*, 2018. **194**: p. 78-85.
136. Verweij, K.J., et al., *Short communication: Genetic association between schizophrenia and cannabis use*. *Drug Alcohol Depend*, 2017. **171**: p. 117-121.
137. Sherva, R., et al., *Genome-wide Association Study of Cannabis Dependence Severity, Novel Risk Variants, and Shared Genetic Risks*. *JAMA Psychiatry*, 2016. **73**(5): p. 472-80.
138. Johnson, E.C., et al., *A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder*. *Lancet Psychiatry*, 2020. **7**(12): p. 1032-1045.
139. Masroor, A., et al., *Unraveling the Association Between Schizophrenia and Substance Use Disorder-Predictors, Mechanisms and Treatment Modifications: A Systematic Review*. *Cureus*, 2021. **13**(7): p. e16722.
140. Howes, O.D., et al., *The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2017. **81**(1): p. 9-20.
141. Vafaie, N. and H. Kober, *Association of Drug Cues and Craving With Drug Use and Relapse: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Psychiatry*, 2022. **79**(7): p. 641-650.
142. Dondé, C., et al., *A meta-analysis of craving studies in schizophrenia spectrum disorders*. *Schizophr Res*, 2020. **222**: p. 49-57.
143. Barrowclough, C., et al., *Treatment development for psychosis and co-occurring substance misuse: A descriptive review*. *Journal of Mental Health*, 2006. **15**(6): p. 619-632.
144. Sarvet, A.L., et al., *Self-medication of mood and anxiety disorders with marijuana: Higher in states with medical marijuana laws*. *Drug and alcohol dependence*, 2018. **186**: p. 10-15.
145. Rup, J., et al., *Cannabis and Mental Health: Adverse Outcomes and Self-Reported Impact of Cannabis Use by Mental Health Status*. *Subst Use Misuse*, 2022. **57**(5): p. 719-729.
146. De Prisco, M., et al., *Defining clinical characteristics of emotion dysregulation in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022. **142**: p. 104914.
147. Sharma, A. and J. McClellan, *Emotional and Behavioral Dysregulation in Severe Mental Illness*. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2021. **30**(2): p. 415-429.
148. Berking, M. and P. Wupperman, *Emotion regulation and mental health: recent findings, current challenges, and future directions*. *Curr Opin Psychiatry*, 2012. **25**(2): p. 128-34.

149. Wojtalik, J.A., et al., *Cognitive Enhancement Therapy Improves Frontolimbic Regulation of Emotion in Alcohol and/or Cannabis Misusing Schizophrenia: A Preliminary Study*. Front Psychiatry, 2015. **6**: p. 186.
150. Sloan, E., et al., *Emotion regulation as a transdiagnostic treatment construct across anxiety, depression, substance, eating and borderline personality disorders: A systematic review*. Clin Psychol Rev, 2017. **57**: p. 141-163.
151. Weidberg, S., et al., *Emotion dysregulation in relation to cannabis use and mental health among young adults*. Addict Behav, 2023. **144**: p. 107757.
152. Blanchard, J.J., et al., *Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model*. Clin Psychol Rev, 2000. **20**(2): p. 207-34.
153. Evans, S., et al., *The impact of mental illness on quality of life: A comparison of severe mental illness, common mental disorder and healthy population samples*. Qual Life Res, 2007. **16**(1): p. 17-29.
154. Schoeler, T., et al., *Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(3): p. 215-25.
155. Bruins, J., et al., *The association of cannabis use with quality of life and psychosocial functioning in psychosis*. Schizophr Res, 2021. **228**: p. 229-234.
156. Aspis, I., et al., *Cannabis use and mental health-related quality of life among individuals with depressive disorders*. Psychiatry Res, 2015. **230**(2): p. 341-9.
157. Feingold, D., J. Rehm, and S. Lev-Ran, *Cannabis use and the course and outcome of major depressive disorder: A population based longitudinal study*. Psychiatry Res, 2017. **251**: p. 225-234.
158. Langlois, C., et al., *Down and High: Reflections Regarding Depression and Cannabis*. Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 625158.
159. van Rossum, I., et al., *Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis*. J Nerv Ment Dis, 2009. **197**(1): p. 35-40.
160. Kim, S.W., et al., *Impact of Cannabis Use on Long-Term Remission in Bipolar I and Schizoaffective Disorder*. Psychiatry Investig, 2015. **12**(3): p. 349-55.
161. Smolkina, M., et al., *Cannabis and depression: a twin model approach to co-morbidity*. Behavior genetics, 2017. **47**: p. 394-404.
162. Hosseini, S. and M. Oremus, *The effect of age of initiation of cannabis use on psychosis, depression, and anxiety among youth under 25 years*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2019. **64**(5): p. 304-312.
163. Manrique-Garcia, E., et al., *Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use*. Psychological medicine, 2014. **44**(12): p. 2513-2521.
164. Zorrilla, I., et al., *Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes?* Acta Psychiatr Scand, 2015. **131**(2): p. 100-10.
165. D'Souza, D.C., et al., *Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(6): p. 594-608.
166. Sarkar, J., P. Murthy, and S.P. Singh, *Psychiatric morbidity of cannabis abuse*. Indian J Psychiatry, 2003. **45**(3): p. 182-8.
167. Satre, D.D., et al., *Psychiatric disorders and comorbid cannabis use: How common is it and what is the clinical impact?* The Journal of clinical psychiatry, 2018. **79**(5): p. 15892.

168. Ouellet-Plamondon, C., et al., *Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis: 2-year functional and symptomatic outcomes*. Psychological medicine, 2017. **47**(14): p. 2461-2471.
169. Clausen, L., et al., *Change in cannabis use, clinical symptoms and social functioning among patients with first-episode psychosis: a 5-year follow-up study of patients in the OPUS trial*. Psychological Medicine, 2014. **44**(1): p. 117-126.
170. Foti, D.J., et al., *Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization*. American Journal of Psychiatry, 2010. **167**(8): p. 987-993.
171. Patel, R.S., et al., *Do cannabis use disorders increase medication non-compliance in schizophrenia?: United States Nationwide inpatient cross-sectional study*. Schizophr Res, 2020. **224**: p. 40-44.
172. Kreyenbuhl, J., I.R. Nossel, and L.B. Dixon, *Disengagement from mental health treatment among individuals with schizophrenia and strategies for facilitating connections to care: a review of the literature*. Schizophr Bull, 2009. **35**(4): p. 696-703.
173. Ho, S.C., et al., *Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review*. Journal of affective disorders, 2016. **193**: p. 1-10.
174. González-Pinto, A., et al., *Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder*. Pharmacopsychiatry, 2010. **43**(7): p. 263-70.
175. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. New England journal of medicine, 2005. **353**(5): p. 487-497.
176. Mongkhon, P., et al., *Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies*. BMJ Qual Saf, 2018. **27**(11): p. 902-914.
177. Oladunjoye, A.F., et al., *Cannabis use and medication nonadherence in bipolar disorder: A nationwide inpatient sample database analysis*. J Affect Disord, 2022. **299**: p. 174-179.
178. Athanassiou, M., et al., *A systematic review of longitudinal studies investigating the impact of cannabis use in patients with psychotic disorders*. Expert Rev Neurother, 2021. **21**(7): p. 779-791.
179. Bahji, A., et al., *Pharmacotherapies for cannabis use disorder: A systematic review and network meta-analysis*. Int J Drug Policy, 2021. **97**: p. 103295.
180. Nielsen, S., et al., *Pharmacotherapies for cannabis dependence*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **1**(1): p. Cd008940.
181. Tanner-Smith, E.E., et al., *Effects of brief substance use interventions delivered in general medical settings: a systematic review and meta-analysis*. Addiction, 2022. **117**(4): p. 877-889.
182. Imtiaz, S., et al., *Brief Interventions for Cannabis Use in Healthcare Settings: Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Trials*. J Addict Med, 2020. **14**(1): p. 78-88.
183. Winters, K.C., et al., *Interventions for cannabis use disorder*. Curr Opin Psychol, 2021. **38**: p. 67-74.
184. Smedslund, G., et al., *Motivational interviewing for substance abuse*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(5): p. Cd008063.
185. Calomarde-Gómez, C., et al., *Motivational Interviewing for Cannabis Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Eur Addict Res, 2021. **27**(6): p. 413-427.

186. Ray, L.A., et al., *Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(6): p. e208279.
187. Magill, M. and L.A. Ray, *Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Stud Alcohol Drugs, 2009. **70**(4): p. 516-27.
188. Boumparis, N., et al., *Short- and long-term effects of digital prevention and treatment interventions for cannabis use reduction: A systematic review and meta-analysis*. Drug Alcohol Depend, 2019. **200**: p. 82-94.
189. Bolívar, H.A., et al., *Contingency Management for Patients Receiving Medication for Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(10): p. 1092-1102.
190. Ariss, T. and C.E. Fairbairn, *The effect of significant other involvement in treatment for substance use disorders: A meta-analysis*. Journal of consulting and clinical psychology, 2020. **88**(6): p. 526.
191. Verstraete, A.G., *Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid*. Therapeutic drug monitoring, 2004. **26**(2): p. 200-205.
192. Vandevenne, M., H. Vandebussche, and A. Verstraete, *Detection time of drugs of abuse in urine*. Acta Clinica Belgica, 2000. **55**(6): p. 323-333.
193. Hjorthøj, C., A. Fohlmann, and M. Nordentoft, *Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders - a systematic review*. Addict Behav, 2009. **34**(6-7): p. 520-5.
194. Hunt, G.E., et al., *Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **12**(12): p. Cd001088.
195. Satre, D.D., et al., *A randomized clinical trial of Motivational Interviewing to reduce alcohol and drug use among patients with depression*. J Consult Clin Psychol, 2016. **84**(7): p. 571-9.
196. Bonsack, C., et al., *Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: a randomized controlled trial*. Psychother Psychosom, 2011. **80**(5): p. 287-97.
197. Edwards, J., et al., *Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis*. Acta Psychiatr Scand, 2006. **114**(2): p. 109-17.
198. González-Ortega, I., et al., *Cognitive Behavioral Therapy Program for Cannabis Use Cessation in First-Episode Psychosis Patients: A 1-Year Randomized Controlled Trial*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(12).
199. Baker, A., et al., *Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 2006. **188**: p. 439-48.
200. Craig, T.K., et al., *Integrated care for co-occurring disorders: psychiatric symptoms, social functioning, and service costs at 18 months*. Psychiatr Serv, 2008. **59**(3): p. 276-82.
201. Madigan, K., et al., *A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness*. Schizophr Res, 2013. **143**(1): p. 138-42.
202. Kay-Lambkin, F.J., et al., *Clinician-assisted computerised versus therapist-delivered treatment for depressive and addictive disorders: a randomised controlled trial*. Med J Aust, 2011. **195**(3): p. S44-50.

203. Hides, L., et al., *Outcomes of an integrated cognitive behaviour therapy (CBT) treatment program for co-occurring depression and substance misuse in young people*. Journal of affective disorders, 2010. **121**(1-2): p. 169-174.
204. Sigmon, S.C. and S.T. Higgins, *Voucher-based contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness*. J Subst Abuse Treat, 2006. **30**(4): p. 291-5.
205. Bouchard, M., et al., *Dropout Rates in Psychosocial Interventions for People With Both Severe Mental Illness and Substance Misuse: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Psychiatry, 2022. **13**: p. 842329.
206. Oliveira, H.P. and A. Malbergier, *Comorbid psychiatric disorders and stages of change in cannabis-dependent, treatment-seeking patients*. Braz J Psychiatry, 2014. **36**(2): p. 101-5.
207. Bahorik, A.L., et al., *Motivation deficits and use of alcohol and illicit drugs among individuals with schizophrenia*. Psychiatry Res, 2017. **253**: p. 391-397.
208. Bell, I.H., et al., *Virtual reality as a clinical tool in mental health research and practice*. ^P_{SEP}Dialogues Clin Neurosci, 2020. **22**(2): p. 169-177.
209. Cieślík, B., et al., *Virtual reality in psychiatric disorders: A systematic review of reviews*. Complement Ther Med, 2020. **52**: p. 102480.
210. Wiebe, A., et al., *Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review*. Clin Psychol Rev, 2022. **98**: p. 102213.
211. Riva, G., et al., *Transforming Experience: The Potential of Augmented Reality and Virtual Reality for Enhancing Personal and Clinical Change*. Front Psychiatry, 2016. **7**: p. 164.
212. Riva, G., J. Waterworth, and D. Murray, *Interacting with Presence: HCI and the Sense of Presence in Computer-mediated Environments*. 2014: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
213. Riva, G., C. Malighetti, and S. Serino, *Virtual reality in the treatment of eating disorders*. Clin Psychol Psychother, 2021. **28**(3): p. 477-488.
214. Freeman, D., et al., *Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders*. Psychol Med, 2017. **47**(14): p. 2393-2400.
215. Emmelkamp, P.M.G. and K. Meyerbröker, *Virtual Reality Therapy in Mental Health*. Annu Rev Clin Psychol, 2021. **17**: p. 495-519.
216. Riva, G., *Virtual reality in psychotherapy: review*. Cyberpsychol Behav, 2005. **8**(3): p. 220-30; discussion 231-40.
217. Colombo, D., et al., *Virtual reality for the enhancement of emotion regulation*. Clin Psychol Psychother, 2021. **28**(3): p. 519-537.
218. Morina, N., et al., *Can virtual reality exposure therapy gains be generalized to real-life? A meta-analysis of studies applying behavioral assessments*. Behav Res Ther, 2015. **74**: p. 18-24.
219. Dellazizzo, L., et al., *Evidence on Virtual Reality-Based Therapies for Psychiatric Disorders: Meta-Review of Meta-Analyses*. J Med Internet Res, 2020. **22**(8): p. e20889.
220. Valmaggia, L.R., et al., *Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: An systematic review of recent evidence*. Psychiatry Res, 2016. **236**: p. 189-195.
221. Eshuis, L.V., et al., *Efficacy of immersive PTSD treatments: A systematic review of virtual and augmented reality exposure therapy and a meta-analysis of virtual reality exposure therapy*. J Psychiatr Res, 2021. **143**: p. 516-527.

222. Carl, E., et al., *Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials*. J Anxiety Disord, 2019. **61**: p. 27-36.
223. Garcia-Palacios, A., et al., *Comparing acceptance and refusal rates of virtual reality exposure vs. in vivo exposure by patients with specific phobias*. Cyberpsychology & behavior, 2007. **10**(5): p. 722-724.
224. Craig, T.K., et al., *AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial*. Lancet Psychiatry, 2018. **5**(1): p. 31-40.
225. Dellazizzo, L., et al., *One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia*. NPJ Schizophr, 2021. **7**(1): p. 9.
226. Dellazizzo, L., et al., *A systematic review of relational-based therapies for the treatment of auditory hallucinations in patients with psychotic disorders*. Psychol Med, 2022. **52**(11): p. 2001-2008.
227. Monaghesh, E., T. Samad-Soltani, and S. Farhang, *Virtual reality-based interventions for patients with paranoia: A systematic review*. Psychiatry Res, 2022. **307**: p. 114338.
228. Segawa, T., et al., *Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review*. Front Neurosci, 2019. **13**: p. 1409.
229. Kiyak, C., et al., *The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review*. Addict Behav, 2023. **139**: p. 107578.
230. Hone-Blanchet, A., T. Wensing, and S. Fecteau, *The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 844.
231. Thompson-Lake, D.G., et al., *Withdrawal Symptoms and Nicotine Dependence Severity Predict Virtual Reality Craving in Cigarette-Deprived Smokers*. Nicotine Tob Res, 2015. **17**(7): p. 796-802.
232. García-Rodríguez, O., et al., *Smoking a virtual cigarette increases craving among smokers*. Addict Behav, 2013. **38**(10): p. 2551-4.
233. Bordnick, P.S., et al., *Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues*. Addict Behav, 2008. **33**(6): p. 743-56.
234. Ryan, J.J., et al., *Virtual reality cues for binge drinking in college students*. Cyberpsychol Behav Soc Netw, 2010. **13**(2): p. 159-62.
235. Saladin, M.E., et al., *A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals*. Addict Behav, 2006. **31**(10): p. 1881-94.
236. Bordnick, P.S., et al., *A Feasibility Study of Virtual Reality-Based Coping Skills Training for Nicotine Dependence*. Res Soc Work Pract, 2012. **22**(3): p. 293-300.
237. Pericot-Valverde, I., et al., *Individual variables related to craving reduction in cue exposure treatment*. Addict Behav, 2015. **49**: p. 59-63.
238. Choi, Y.J., Lee, Jang-Han, *The effect of virtual covert sensitization on reducing alcohol craving in heavy social drinkers*. Virtual Reality, 2015. **19**: p. 111–117.

239. Park, C.B., et al., *Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence*. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 2014. **17**(4): p. 262-7.
240. Pericot-Valverde, I., R. Secades-Villa, and J. Gutiérrez-Maldonado, *A randomized clinical trial of cue exposure treatment through virtual reality for smoking cessation*. *J Subst Abuse Treat*, 2019. **96**: p. 26-32.
241. Mellentin, A.I., et al., *Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review*. *Clin Psychol Rev*, 2017. **57**: p. 195-207.
242. Suzuki, S., et al., *Regulation of Craving and Negative Emotion in Alcohol Use Disorder*. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020. **5**(2): p. 239-250.
243. Zamboni, L., et al., *The Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy Techniques for the Treatment of Substance Use Disorders: A Narrative Review of Evidence*. *J Nerv Ment Dis*, 2021. **209**(11): p. 835-845.
244. McHugh, R.K., B.A. Hearon, and M.W. Otto, *Cognitive behavioral therapy for substance use disorders*. *Psychiatric Clinics*, 2010. **33**(3): p. 511-525.
245. Kavanagh, D.J., J. Andrade, and J. May, *Beating the urge: Implications of research into substance-related desires*. *Addictive Behaviors*, 2004. **29**(7): p. 1359-1372.
246. Robinson, S.M., et al., *Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use*. *Psychol Addict Behav*, 2014. **28**(1): p. 154-62.
247. Norberg, M.M., J. Mackenzie, and J. Copeland, *Quantifying cannabis use with the timeline followback approach: a psychometric evaluation*. *Drug Alcohol Depend*, 2012. **121**(3): p. 247-52.
248. Metz, T.D., et al., *Quantification of prenatal marijuana use: evaluation of the correlation between self-report, serum, urine and umbilical cord assays among women delivering at two urban Colorado hospitals*. *Addiction*, 2022. **117**(1): p. 172-181.
249. Hjorthøj, C.R., et al., *Correlations and agreement between delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in blood plasma and timeline follow-back (TLFB)-assisted self-reported use of cannabis of patients with cannabis use disorder and psychotic illness attending the CapOpus randomized clinical trial*. *Addiction*, 2012. **107**(6): p. 1123-31.
250. Loflin, M.J.E., et al., *The state of clinical outcome assessments for cannabis use disorder clinical trials: A review and research agenda*. *Drug Alcohol Depend*, 2020. **212**: p. 107993.
251. McLellan, A.T., et al., *Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation*. *Jama*, 2000. **284**(13): p. 1689-95.
252. Lozano, B.E., R.S. Stephens, and R.A. Roffman, *Abstinence and moderate use goals in the treatment of marijuana dependence*. *Addiction*, 2006. **101**(11): p. 1589-97.
253. Bashford, J., R. Flett, and J. Copeland, *The Cannabis Use Problems Identification Test (CUPIT): development, reliability, concurrent and predictive validity among adolescents and adults*. *Addiction*, 2010. **105**(4): p. 615-25.
254. DiClemente, C.C., M. Nidecker, and A.S. Bellack, *Motivation and the stages of change among individuals with severe mental illness and substance abuse disorders*. *J Subst Abuse Treat*, 2008. **34**(1): p. 25-35.
255. Rabin, R.A., et al., *Effects of extended cannabis abstinence on clinical symptoms in cannabis dependent schizophrenia patients versus non-psychiatric controls*. *Schizophr Res*, 2018. **194**: p. 55-61.

256. van der Meer, F.J. and E. Velthorst, *Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: a 3-year follow-up study*. Psychol Med, 2015. **45**(9): p. 1977-88.
257. Hser, Y.I., et al., *Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life*. J Subst Abuse Treat, 2017. **81**: p. 53-58.
258. Brezing, C.A., et al., *Abstinence and reduced frequency of use are associated with improvements in quality of life among treatment-seekers with cannabis use disorder*. Am J Addict, 2018. **27**(2): p. 101-107.
259. Hoseinipalangi, Z., et al., *Global health-related quality of life in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. BMJ Support Palliat Care, 2022. **12**(2): p. 123-131.
260. Beaudoin, M., et al., *Changes in Quality of Life in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Undergoing Avatar Therapy: A Content Analysis*. J Pers Med, 2023. **13**(3).
261. Dellazizzo, L., et al., *[Improving Quality of Life in Patients with Refractory Schizophrenia After Virtual Reality-assisted Therapy: A Content Analysis]*. Sante Ment Que, 2021. **46**(1): p. 157-174.
262. Tsamitros, N., et al., *Virtual reality-based treatment approaches in the field of substance use disorders*. Current Addiction Reports, 2021. **8**: p. 399-407.
263. Ciężyńska, J. and J. Maciaszek, *Various Types of Virtual Reality-Based Therapy for Eating Disorders: A Systematic Review*. J Clin Med, 2022. **11**(17).
264. Ghiță, A. and J. Gutiérrez-Maldonado, *Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review*. Addict Behav, 2018. **81**: p. 1-11.
265. Andersson, H.W., et al., *Predictors of Dropout From Inpatient Substance Use Treatment: A Prospective Cohort Study*. Subst Abuse, 2018. **12**: p. 1178221818760551.
266. Şimşek, M., M. Dinç, and K. Ögel, *Determinants of the addiction treatment drop-out rates in an addiction counseling centre: a cross-sectional study*. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2019. **29**(4): p. 446-454.
267. Pot-Kolder, R., et al., *Cost-Effectiveness of Virtual Reality Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis: Health-Economic Evaluation Within a Randomized Controlled Trial*. J Med Internet Res, 2020. **22**(5): p. e17098.
268. Gryczynski, J., et al., *Understanding Patterns Of High-Cost Health Care Use Across Different Substance User Groups*. Health Aff (Millwood), 2016. **35**(1): p. 12-9.
269. Wray, T.B. and N.N. Emery, *Feasibility, Appropriateness, and Willingness to Use Virtual Reality as an Adjunct to Counseling among Addictions Counselors*. Subst Use Misuse, 2022. **57**(9): p. 1470-1477.
270. Wen, J., et al., *Self-reported health-related quality of life of the general population in Alberta, Canada during the COVID-19 pandemic*. J Patient Rep Outcomes, 2022. **6**(1): p. 109.
271. Barrett, E.A., et al., *The COVID-19 pandemic impact on wellbeing and mental health in people with psychotic and bipolar disorders*. Brain Behav, 2022. **12**(5): p. e2559.
272. Moitra, E., B.J. Anderson, and M.D. Stein, *Reductions in cannabis use are associated with mood improvement in female emerging adults* Depress Anxiety, 2016. **33**(4): p. 332-8.

273. Baker, A.L., L. Hides, and D.I. Lubman, *Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: a systematic review*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(3): p. 247-54.