



INTERVENTION AVATAR POUR LE TROUBLE DE L'USAGE DE **CANNABIS** CHEZ DES PATIENTS AYANT UN TROUBLE MENTAL SÉVÈRE

Stéphane Potvin, PhD

Sabrina Giguère, étudiante en sciences psychiatriques

Marie-Andrée Lapierre, infirmière coordonnatrice clinique

Département de psychiatrie et d'addictologie de l'Université de Montréal
Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Montréal



Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de l'Est-de-
l'Île-de-Montréal

Québec 



**CENTRE
DE RECHERCHE
DE L'IUSMM**
CENTRE AFFILIÉ À
L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Université 
de Montréal

Le contexte: La légalisation du cannabis



ÉCHEC DE LA PROHIBITION

- Rapports de l'UNICEF de 2013 et de 2007
 - Parmi les 27 pays de l'OCDE, c'est au Canada que la prévalence de la consommation de cannabis est la plus élevée
- Dossier criminel pour des offenses "mineures"
 - Enjeu de justice sociale
- Le crime organisé
 - Les profits et l'influence sociale
- Politique du "deux poids, deux mesures"
 - Alcool versus cannabis



Le secteur dont la croissance économique est la plus forte aux États-Unis

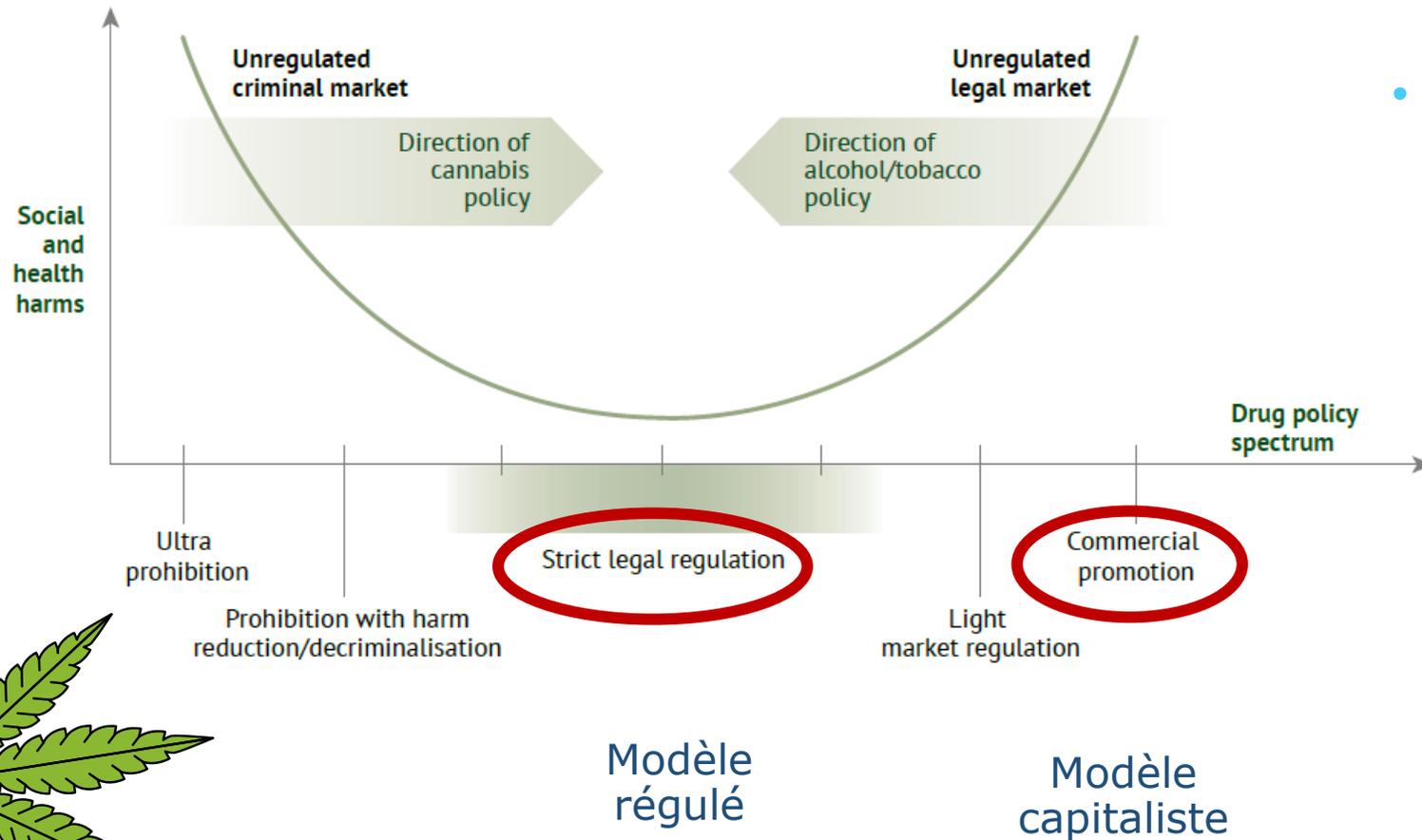


- Géants du tabac ?

- Les ventes (marché légal) ont **doublé** entre 2018 et 2021 ! (20.2 milliards)



« Comité aviseur sur la légalisation du cannabis au Canada »



• Objectifs

- Retirer une part du marché au crime organisé
- Réduire les arrestations pour possession simple
- Prévenir la consommation chez les jeunes
- Effectuer des campagnes de sensibilisation
- Contrôler la production, distribution & vente du cannabis
- Collecte de données



Les effets de la légalisation au Canada et aux États-Unis



LES PRINCIPAUX CONSTATS

- 1) *Augmentation de la consommation occasionnelle chez les adultes*; pas chez les jeunes
 - Consommation régulière ?
- 2) ↑ utilisation de services (Colorado ?)
- 3) ↑ accidents de la route (Colorado ?)
- 4) ↑ criminalité
- 5) ↑ alcool ↓ opioïdes
- Notre équipe: *Frontiers in Psychiatry* (2022): Revue systématique de 32 études

- **SQDC**
 - Part du marché:
55-60%



Qu'en est-il de la psychose ???



- 1) **Contexte**: L'une des 4 grandes priorités AVANT la légalisation
 - Jeunes / toxicomanie / accidents de la route / psychose
- 2) **Rappels**:
 - ✓ Le cannabis est un facteur de risqué (effet dose-réponse)
 - ✓ ~30 % des personnes qui font une psychose toxique vont éventuellement développer le trouble
 - ✓ 25-45% des PEP ont un trouble comorbide d'utilisation de cannabis
 - ✓ Le PEP survient environ 1-2 ans plus tôt chez les consommateurs/trices
 - ✓ La consommation de cannabis est associée à moins bon pronostic (observance)
 - ✓ Plus grande difficulté à parvenir à contrôler sa consommation

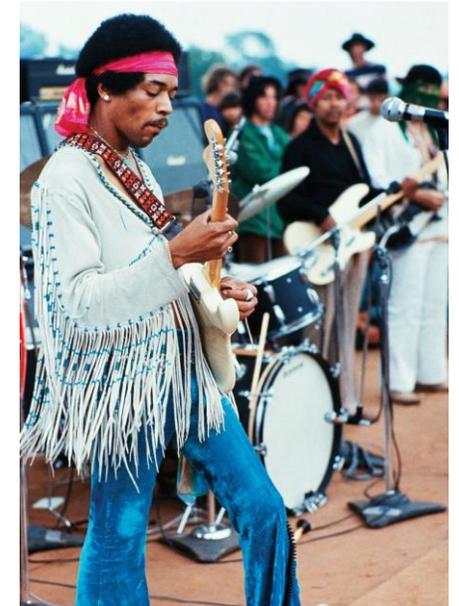


Cannabis & violence ???

Un sujet délicat et controversé...



- **1) Méta-analyse chez les jeunes (Dellazizzo, 2020)**
 - 30 études longitudinales; N=11,000
- **2) Méta-analyse chez des personnes avec TMG (Dellazizzo, 2019)**
 - 12 études; failles méthodologiques +++
- **3) Étude MacArthur (Potvin, 2017)**
 - N=1100 Troubles Mentaux Graves; Suivi d'1 an
- **4) Étude CATIE (Beaudoin, 2020)**
 - N=965 SCZ; suivi d'1 an
- **5) Études CANVI (Beaudoin, 2023)**
 - N=100 Troubles Mentaux Graves; Suivi d'1 an



Qu'en est-il de la psychose ???



- **Rappel**: L'une des 4 grandes priorités AVANT la légalisation
 - Jeunes / toxicomanie / accidents de la route / psychose
- **Plus de diagnostics de troubles psychotiques / schizophrénie ?**
 - Elser (2023); États-Unis; N=2003-2017; 64M; *Medicare*
 - PAS d'augmentation (**NON**)
- **Plus de visites à l'urgence avec des troubles psychotiques ?**
 - Callaghan (2022); Delling (2019); Moran (2022); Vignault (2021); Wang (2022)
 - 2/5 études montrent une augmentation (**OUI**)



Second enjeu: Les concentrations de THC



- Freeman (2021); El Sholy (2016, 2021); échelle *mondiale*
 - Concentrations de Δ^9 -THC
 - Années 1970 **1-2%**
 - Années 1980-1990 **4%**
 - Années 2000 **10%**
 - Année 2018 **15%**
 - Pas de changement des k de cannabidiol (<1%)
- **Canada**: De 1.5% en 1960 à **15-20%** en **2018** (INSPQ, 2015; Mahamad, 2020)
- *Société Québécoise du Cannabis (SQDC)*
 - Δ^9 -THC: Jusqu'à **30%**; CBD: Jusqu'à 16%



« Skunk » (sinsemilla) & Psychose

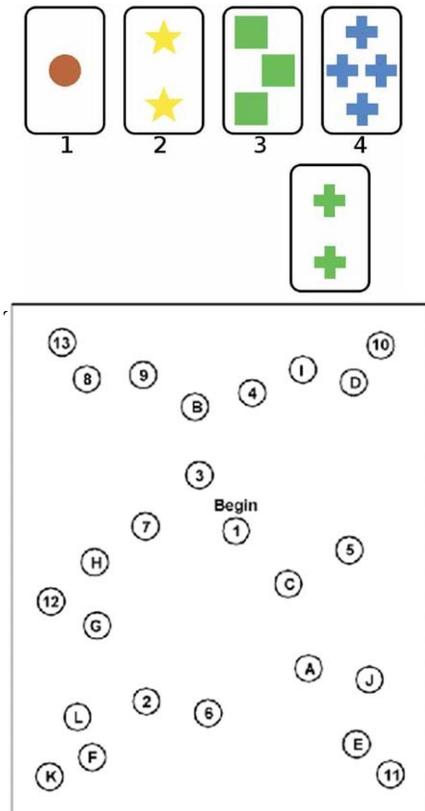


- Freeman (2021); *Lancet Psychiatry*
 - 8 études: 6 études sur des symptômes psychotiques (populations cliniques) & 2 études sur des expériences d'allure psychotique (population générale)
 - *Association entre sensimilla & symptômes psychotiques*
 - Pas d'association entre sensimilla & expériences d'allure psychotique
- Limite 1: L'oeuf et la poule (études transversales)
- Limite 2: La définition du *high-potency* cannabis: **>10%...**
- Nous: **22%...**
 - Consultation de la SQS: **90%** d'intérêt



« La schizophrénie, un trouble de la cognition »

- 70 à 75% des patients schizophrènes présentent des déficits cognitifs
- Scores: Déviation par rapport à la moyenne > 1 écart-type
- Déficiences → 7 domaines principaux
 - MATRICS (NIMH)
 - Domaines: Attention, cognition sociale, fonctions exécutives, mémoire de travail, mémoire verbale, mémoire visuelle & *vitesse de traitement de l'information*
- Déficiences cognitives = les meilleurs prédicteurs de l'intégration sociale des patients (Green, 2003)
 - > symptômes négatifs > symptômes positifs



Schizophrénie, cannabis & cognition



- n Potvin (2021): Effets aigus
 - o 52 études d'administration; randomisées; avec placebo
 - o N=1580; 50% des études= Δ^9 -THC; Fumé, oral, vaporisé > IV
 - o ↓ **mémoire verbale** & mémoire de travail (~6 heures)

- n Effets résiduels ?
 - o Oui, mais moindre que l'alcool, la cocaïne et les méthamphétamine
 - o Moins sévères, moins de domaine cognitifs, moins durables

- n Schizophrénie, cannabis & cognition ?
 - o Études transversales non-concluantes
 - o Étude longitudinale (CAMH): *Contingency management*; suivi de 3 mois
 - o Impacts néfastes au niveau de la **mémoire verbale**

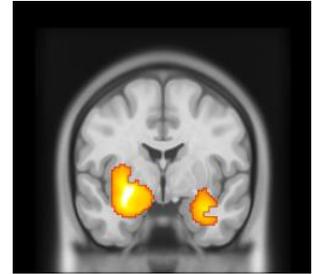


Des effets sur le fonctionnement du cerveau ?



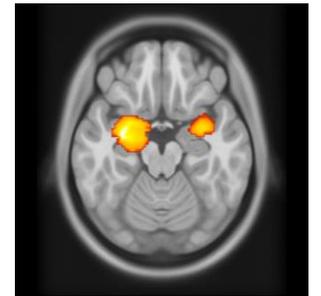
n Hypothèse de la saillance aberrante de la psychose

- *2 ingrédients*
 - Saillance émotionnelle aberrante & interprétation cognitive erronée
- Évidences
 - 1) Libération accrue de dopamine au niveau du striatum- (Howes, 2012)
 - 2) Réactivité limbique aberrante en réponse à des stimuli sans importance



n Potvin (2019); *Am J Psychiatry*

- Synthèse de 23 études en IRMf
- SCZ (stimuli *neutres/ambigus*) → *hyper-activations limbiques*
 - Amygdale G/D, hippocampe G/D, insula antérieure G & striatum G



Une nouvelle subvention



n **Cannabis**

- Présence de récepteurs CB₁ dans: Amygdale, hippocampe, insula & striatum
- Effets aigus & résiduels (Bhattacharyya, 2018; Yanes, 2021)
 - Tâches évoquant des émotions négatives (visages, peur)
 - Altérations: Amygdale, insula antérieure & striatum



n **Nouvelle étude**

- 55 patient(s) avec trouble psychotique; suivi d'1 an (25 volontaires sains)
- 4 séances d'IRMf; tâches émotionnelles (visages ambigus)
- Mesure de la consommation, des Sx, de la cognition et de la qualité de vie
- Quantification du THC dans l'urine & quantification du THC dans le cannabis consommé

- n **Objectif:** Montrer que le cannabis nuit au fonctionnement cérébral des personnes atteintes d'un trouble psychotique



Les options thérapeutiques dans la population générale



Aucun Rx approuvé



Méta-analyses (Nielsen, 2019):

- Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)
→ effet modéré
- Entretien motivationnel
→ effet modéré
- Thérapie de contingence
→ effet modéré
** pendant la durée de la thérapie
- Prévention de la rechute
→ effet faible



Effet : faible - modéré

Les options thérapeutiques chez les personnes avec un trouble mental grave



Aucun Rx approuvé

Revue systématique (Hunt, 2019)

- Vs traitement usuel
- TCC → aucun effet
- Entretien motivationnel
→ effet faible
- TCC + entretien motivationnel
→ aucun effet

Attention à la distinction
entre traitements vs services intégrés



Effet : aucun - faible



L'utilité de la réalité virtuelle en psychiatrie

Avantages

- Meilleure *validité écologique*
- Possibilité d'évoquer des *émotions* fortes dans un environnement *sécuritaire*
- Approches *individualisées*
- Accès à des *états mentaux* difficiles (hallucinations)

Meilleur niveau d'évidence (Dellazizzo, 2020)

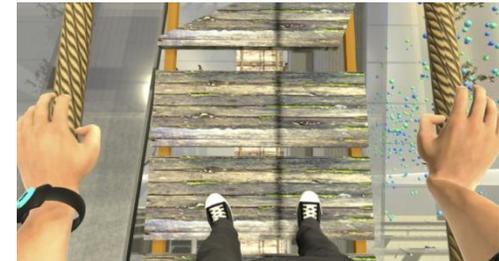
- Troubles anxieux (anxiété sociale, phobies, ESPT)
- Schizophrénie...

En développement

- TOC, troubles alimentaires, etc.
- *Toxicomanie ???*



fortcarsonmountaineer.com



Thérapie d'Exposition en Réalité Virtuelle (Trouble d'Utilisation de Substances)



Prémisse

- Base = la *Cue-Expose Therapy*
- *Cravings* = l'un des facteurs principaux à la rechute
- Principe d'extinction du conditionnement classique : **Exposition** répétée aux stimuli qui engendre des *cravings* (ex: environnements) va ↓ *cravings*

Études

Cigarettes

- Résultats mixtes: *Seule, l'exposition ne semble pas efficace*
- Résultats significatifs lorsque combiné à des éléments de la TCC

Limite majeure: *Les interactions avec les Avatars et les scénarios sont pré-enregistrés*

Cannabis

- Efficacité non-évaluée



Thérapie Avatar pour les hallucinations verbales...



1. Création de l'avatar

Création du visage et de la voix de la personne ou de l'entité considérée comme étant la voix suscitant le plus de détresse

2-3. Exposition

Reproduction de l'expérience hallucinatoire

4-5. Estime de soi

Estime de soi, affirmation de soi et dialogue sur les qualités du patient

6-9. Consolidation

Régulation des émotions et sentiment de contrôle

OBJECTIF: MODIFIER LA RELATION ENTRE L'ENTENDEUR DE VOIX ET LA VOIX

↑ **niveau de preuve**

- 4 essais contrôlés publiés: Leff (2013); du Sert (2018); Craig (2018); Dellazizzo (2021)

... adaptée pour les besoins de la toxicomanie



Avatar

- Le « *Démon* » est remplacé par une ou plusieurs personnes significatives dans la vie du ou de la patient(e)
- Voix, visage, vêtements
- Personne qui incite le/la patient(e) à consommer
- Personne qui provoque des émotions négatives chez le/la patient(e)

Choix parmi 3 environnements: Parc, salon ou bar



Cibles thérapeutiques

- Motivation au changement, gestion des cravings, gestion des émotions négatives, résolution de conflits interpersonnels, « *self-efficacy* » & identification d'activités alternatives

Deux essais cliniques

- 1 presque terminé; 1 qui démarre



PROGRESSION DU PROJET



ÉVALUATIONS



- ✓ Quantité et fréquence de consommation (*Time line follow-back*)
- ✓ Sévérité du trouble de l'usage de cannabis (*Cannabis use problems identification test*)
- ✓ Motivation aux changement (*Marijuana Ladder*)
- ✓ Symptômes psychiatriques (*Positive and Negative symptoms scale*)
- ✓ Qualité de vie (*Quality of life scale*)

SÉANCES D'INTERVENTION



Séance 1



- Historique et contextes de consommation
- Motivation et attente en lien avec l'intervention
- Discussion des Avatars potentiels

Séance 2



Psychoéducation

- Effets agréables et désagréables du cannabis

Création des Avatars

- Représente une personne significative en lien avec la consommation
- Création de la voix associée à l'Avatar

Séances 3 à 8



Pré immersion

- Retour sur la dernière semaine
- Discussion du scénario qui sera recréé en immersion

Séances immersives

- Apprentissage et pratique en temps réel des stratégies thérapeutiques proposées
- 15 à 20 minutes

Post immersion

- Retour sur l'immersion

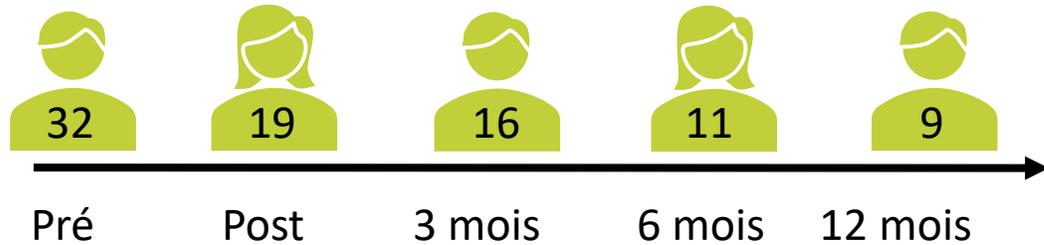


Le thérapeute





RÉSULTATS



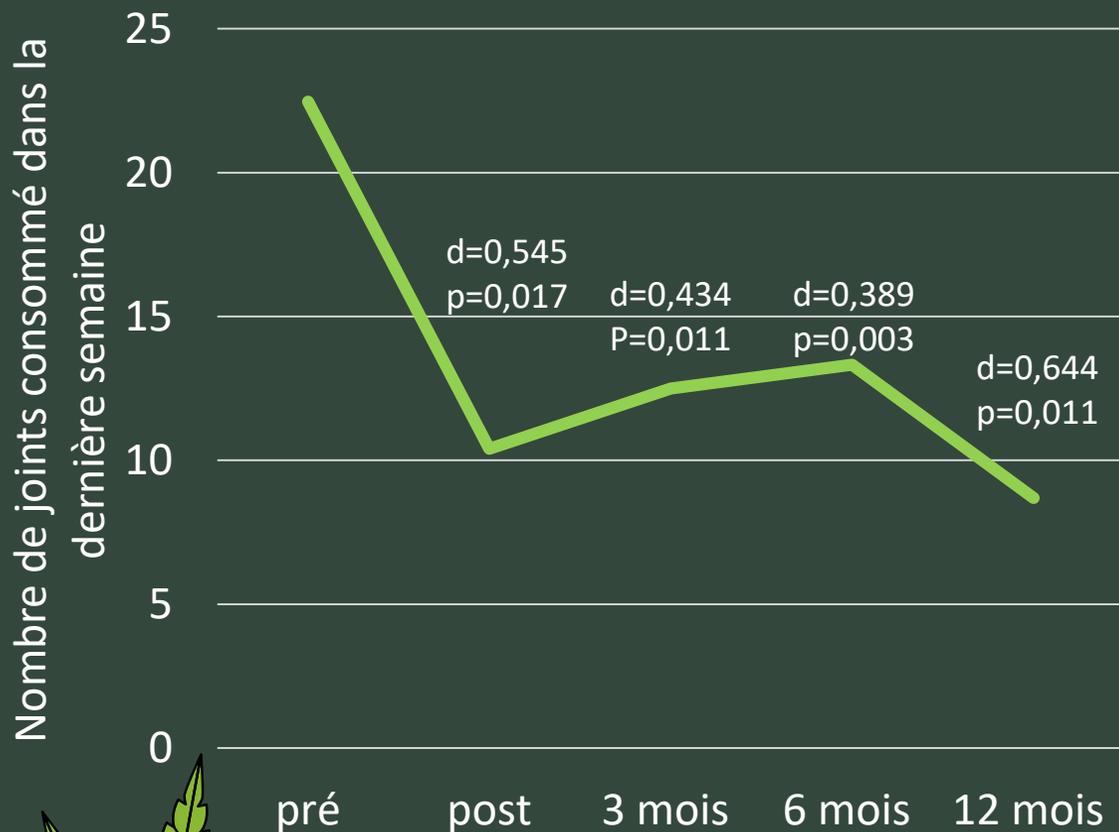
Caracteristiques	n = 32
Âge (années)	39 (23-58)
Sexe	
Hommes	27 (84,4)
Femmes	5 (15,6)
Ethnicité	
Caucasian	28 (87,5)
Minorité visible	4 (12,5)
Actuellement à l'emploi	10 (31,3)
Sévérité du trouble de l'usage de cannabis	
Modérée	2 (6,3)
Sévère	30 (93,7)
Autres trouble de l'usage d'une substance	
Alcool	11 (34,4)
Stimulant	18 (56,3)
Autres	4 (12,5)
Diagnostics	
Troubles psychotiques	25 (78,2)
Trouble bipolaire	2 (6,2)
Dépression majeure	5 (15,6)
Trouble de la personnalité	
Antisociale (n=19)	9 (47,4)
Limite (n=19)	7 (36,8)

Les données sont présentées en moyenne \pm déviation standard ou en %



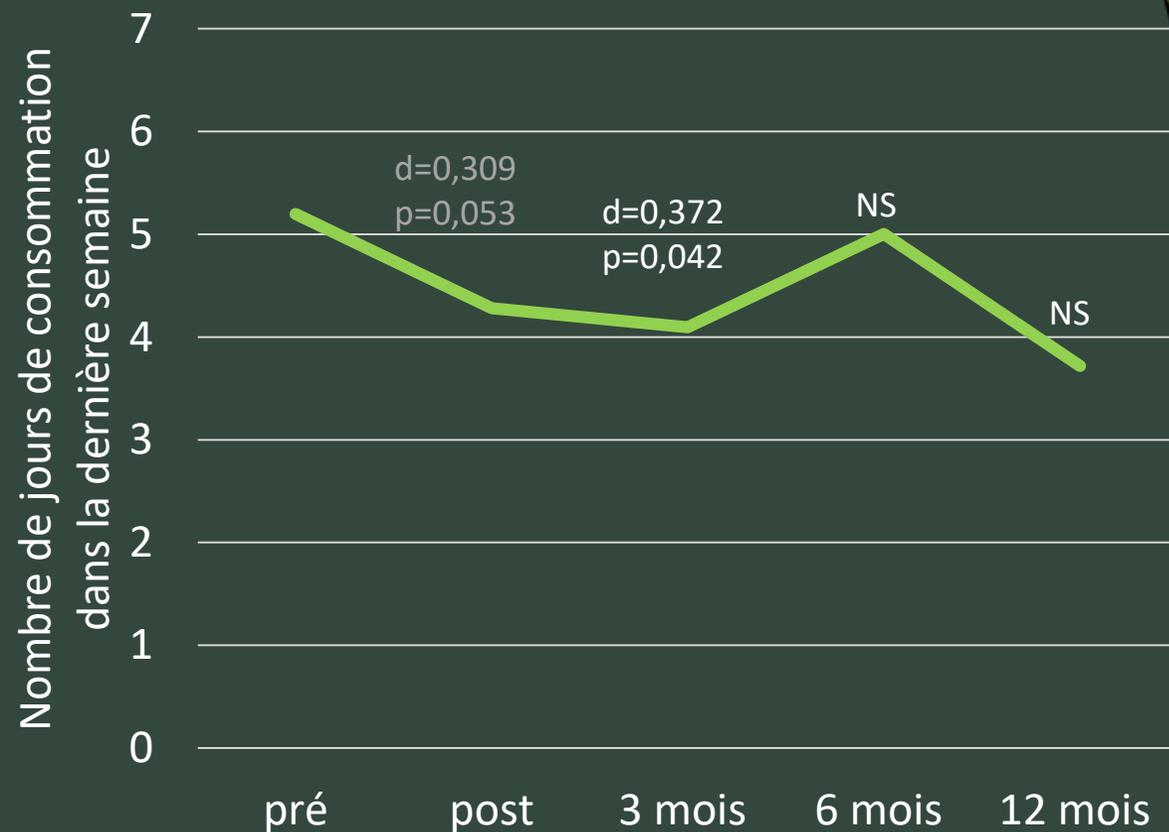
Quantité de cannabis consommé

TIME LINE FOLLOW-BACK QUANTITÉ



Fréquence d'usage de cannabis

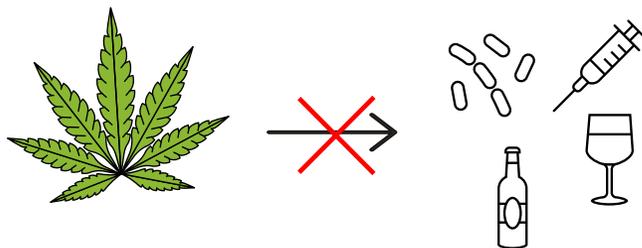
TIME LINE FOLLOW-BACK FRÉQUENCE



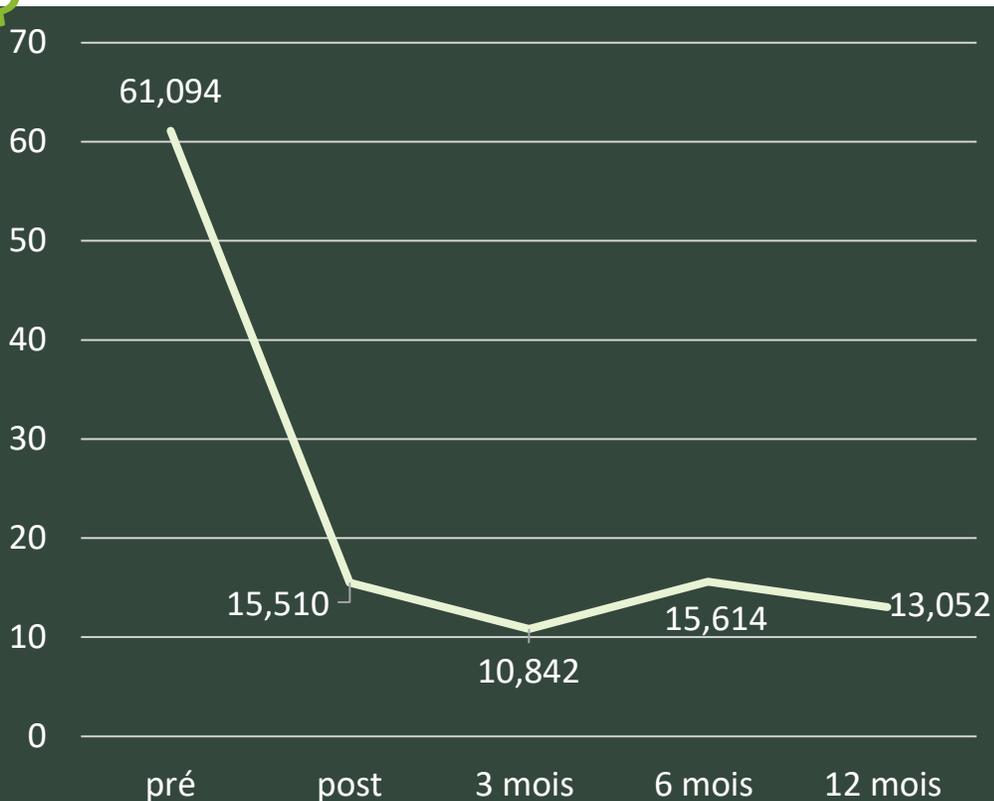
NS : non significatif; 1 joint = 0,5g



Contrôlé pour les autres substances



Coût de la consommation des autres substances dans la dernière semaine (dollar canadien)



Mesure auto rapporté **VALIDÉ** par la quantification du THC-COOH urinaires par chromatographie en phase liquide

Forte corrélation THC-COOH urinaire et TLFB $r=0,801$

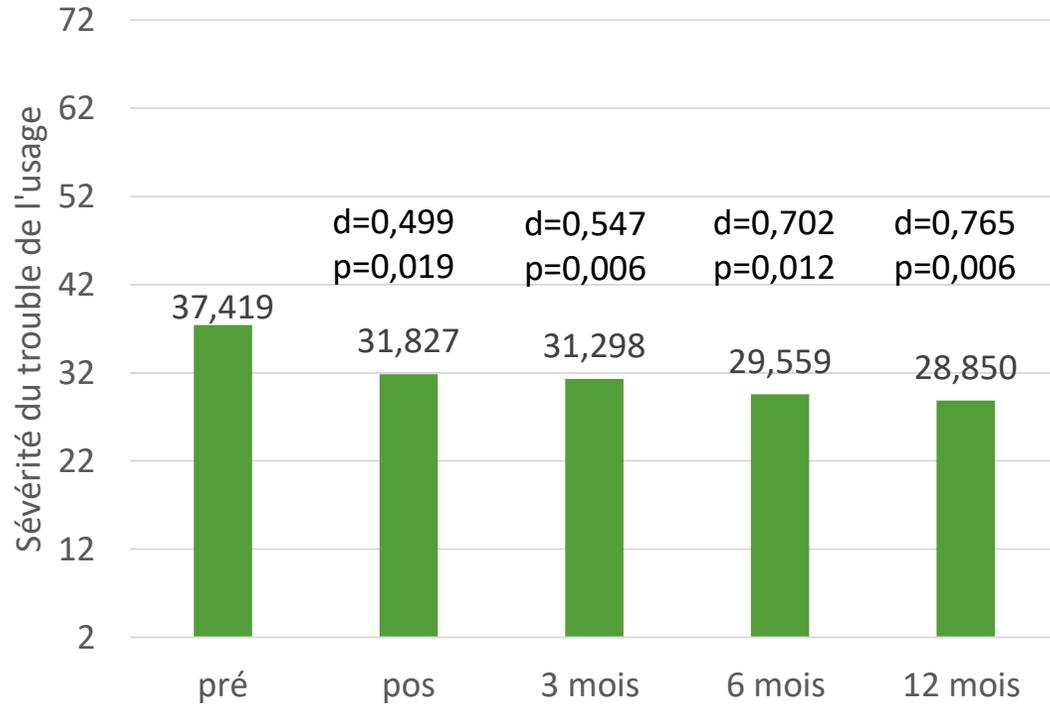
THC-COOH pré post intervention → Diminution significative ($p=0,037$)





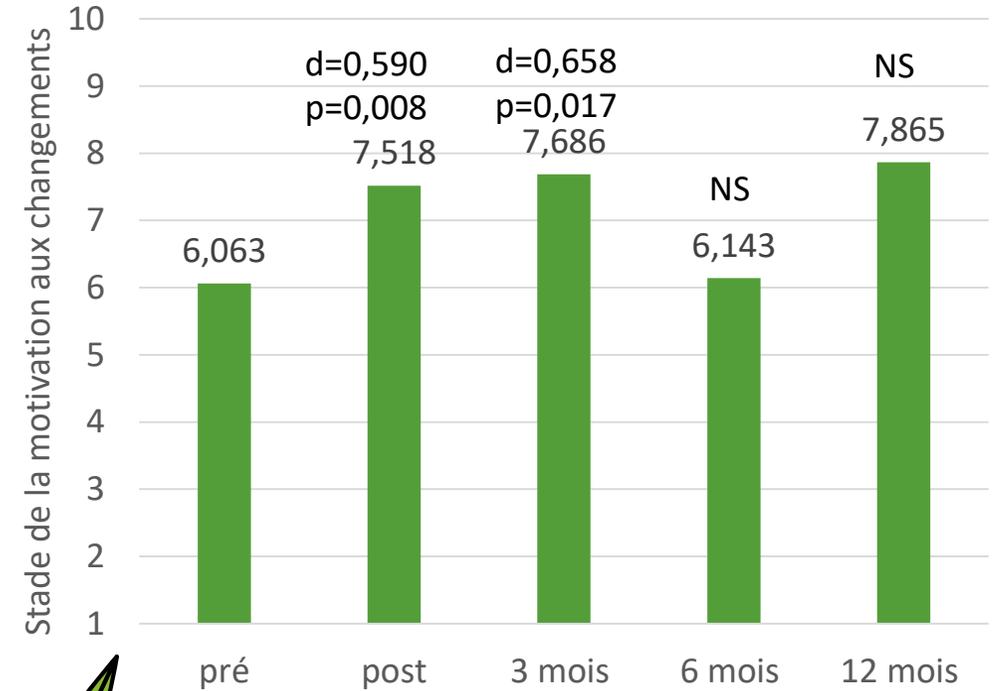
Sévérité du trouble de l'usage de cannabis

CANNABIS USE PROBLEMS IDENTIFICATION TEST

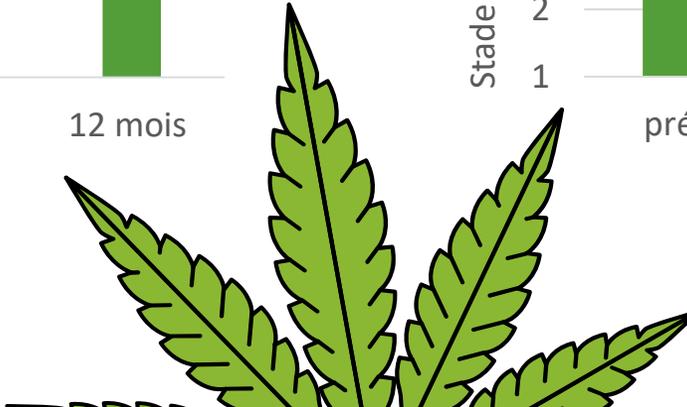


Motivation aux changements

MARIJUANA LADDER



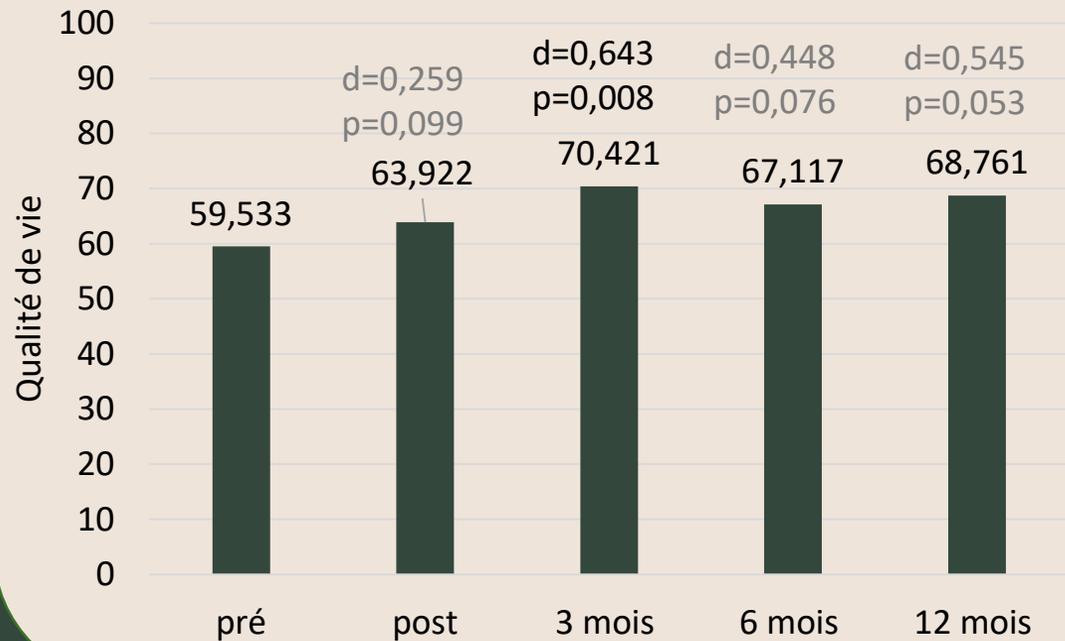
NS : non significatif



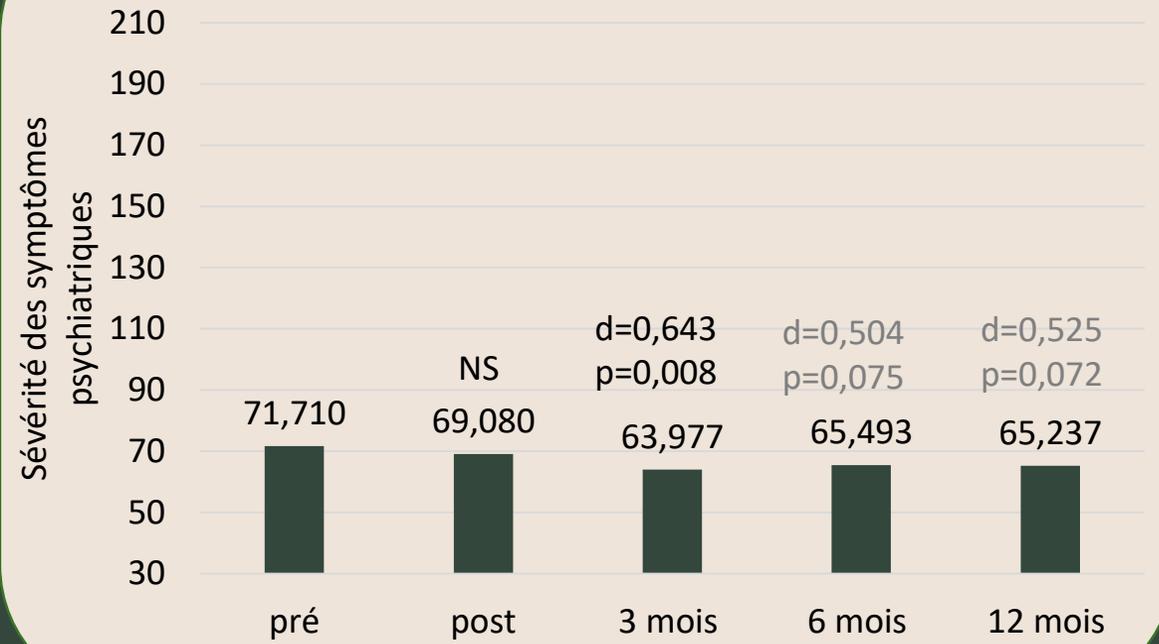


QUALITÉ DE VIE

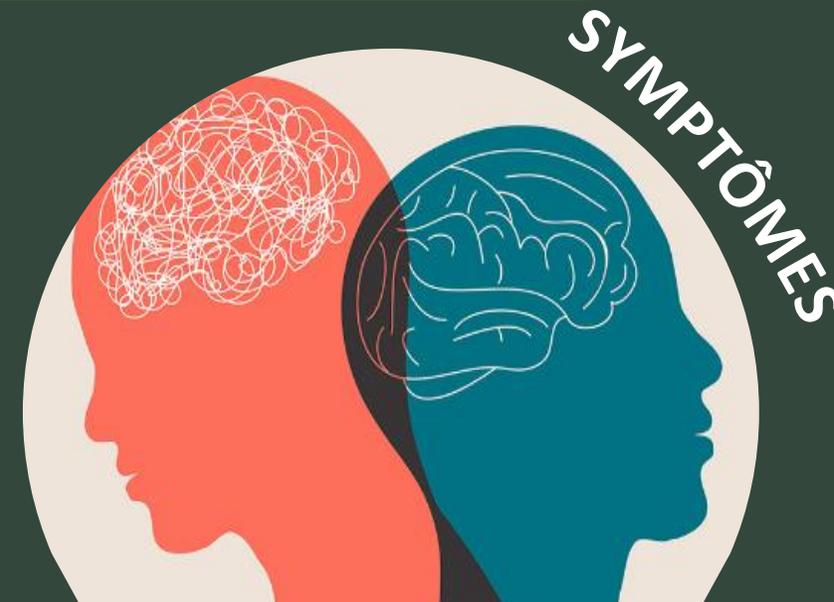
QUALITY OF LIFE SCALE



POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS SCALE



NS : non significatif



Prochaines étapes



→ Terminer et analyser les patients aux suivis 3-6 et 12-mois
Devrais-t-on proposer des booster sessions entre le 3e et 6e mois ?

→ Début d'un essai randomisé contrôlé à simple insu comparant
l'intervention Avatar à une intervention en toxicomanie



Phase 2: Essai contrôlé randomisé à simple insu comparant la l'intervention Avatar Cannabis à une intervention classique en toxicomanie



Objectif : Démontrer la supériorité de l'intervention Avatar cannabis à une intervention classique en toxicomanie



Cette étude est financée par les IRSC pour traiter 150 patients



Randomisation dans l'une des 2 interventions (au hasard)



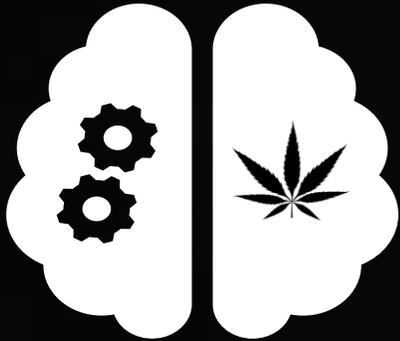
Période de recrutement : janvier 2023 à 2028



Évaluations cliniques à l'aveugle



Efficace chez des patients
avec un **double diagnostic**



Les symptômes partent en fumée

- ✓ ↓ **Quantité** de consommation de cannabis à court, moyen et long terme
Contrevalider par mesures objectives et contrôlé pour toutes les autres substances
- ✓ ↓ **Sévérité du trouble de l'usage** de cannabis à court, moyen et long terme
- ✓ ↑ **Motivation aux changements** à court et moyen terme
- ✓ Amélioration de la **qualité de vie** à moyen terme
- ✓ Amélioration des **symptômes psychiatriques** à moyen terme

Les mécanismes d'action de la thérapie Avatar: Une étude en IRMf



- **Rappel:** Impact positif de la thérapie Avatar sur la *détresse* associée à la voix
- **Hypothèse psychologique**
 - La thérapie Avatar favorise une meilleure *régulation émotionnelle*
- **Hypothèse neurophysiologique**
 - Réduction de l'activité des régions cérébrales impliquées dans le traitement des *émotions négatives* (peur)
 - Amygdale, CCA, hippocampe, insula & striatum
- **Le projet**
 - Examen d'*IRMf avant et après la thérapie Avatar*
 - Présentation de leur *Avatar dans le scanner*



Qu'est qui génère une hallucination verbale auditive ?

Études en IRMf

- Études de capture: Les patients indiquent lorsqu'ils sont en train de vivre une hallucination et quand ce n'est pas le cas
- Tâches: Lire une histoire, écouter des sons, etc.

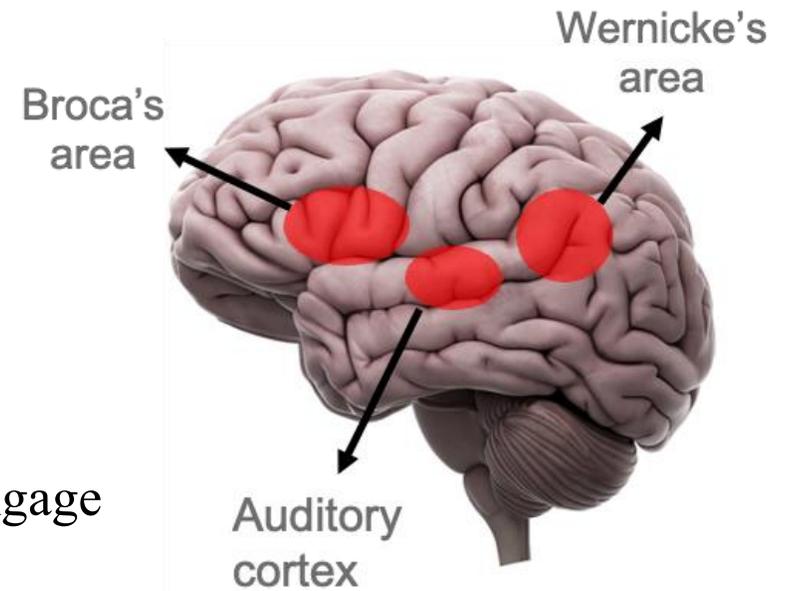
Hypothèses principales

- Cortex auditif et aires du langage

Méta-analyses de 42 études d'IRMf (Potvin, 2023)

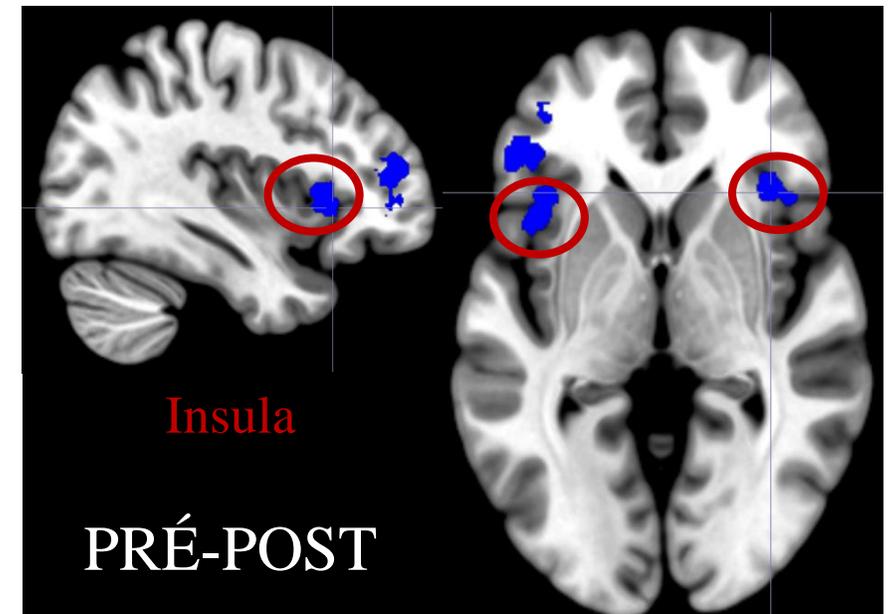
- HAV \leftrightarrow activations au niveau du cortex auditif et des aires du langage

PAS d'activation systématique au niveau du système limbique



Nos résultats préliminaires

- **Recrutement:** 18 patients au baseline, dont 11 (13) qui ont terminé la thérapie
- **Au baseline**
 - Activations robustes au niveau des aires auditives et du langage
 - Régions impliquées dans le traitement des émotions (ex: insula antérieure)
- **Après la thérapie ?**
 - Réduction de l'activité de l'insula antérieure (*émotions*) et du gyrus frontal inférieur gauche (*langage*)
- **La suite ?**
 - Recrutement / demandes de subvention / répondeurs





Essai contrôlé randomisé à simple insu comparant la l'intervention Avatar Cannabis à une intervention classique en toxicomanie

CRITÈRES D'INCLUSION

- ✓ ≥ 18 ans
- ✓ Diagnostic d'un trouble lié à l'utilisation cannabis (TLUC) d'intensité modérée
- ✓ Diagnostic de maladie mentale sévère
- ✓ Stabilisation de la médication depuis au moins 6 semaines

CRITÈRES D'EXCLUSION

- ✗ Troubles neurologiques
- ✗ À discuter si abstinents depuis moins de 6 mois
- ✗ Psychothérapie en cours (suivi long-court accepté)



Thérapie Avatar: une étude IRMf

CRITÈRES D'INCLUSION

- ✓ 18 ans et plus
- ✓ Diagnostic de schizophrénie ou un trouble schizo-affectif avec une persistance des hallucinations auditives verbales
- ✓ Résistant à au moins 2 antipsychotique
- ✓ Médication stable depuis 3 mois

CRITÈRES D'EXCLUSION

- X Troubles neurologiques
- X Trouble de l'usage de substance concomitant
- X Maladie physique grave et instable
- X avoir fait une TCC pour les psychoses dans les 12 derniers mois
- X contre-indications pour faire un scan IRM /être enceinte

La consommation de **cannabis** nuit-elle au fonctionnement du cerveau des personnes atteintes d'un trouble psychotique ?



CRITÈRES D'INCLUSION

- ✓ 18 ans à 30 ans
- ✓ Consommation actuelle de cannabis
Au moins 1 fois semaine dans le dernier mois
- ✓ Diagnostic d'un trouble psychotique



CRITÈRES D'EXCLUSION

- ✗ Troubles neurologiques
- ✗ Trouble de l'usage d'alcool dans les 12 derniers mois
- ✗ Consommation de stimulants durant l'étude (dépistage urinaire négatif)
- ✗ Maladie physique grave et instable
- ✗ Curatelle ou tutelle
- ✗ contre-indications pour faire un scan IRM /être enceinte

PROCÉDURE POUR RÉFÉRER UN PATIENT / PARTICIPER AUX ÉTUDES

Formulaire de participation:

<https://ciussestmtl.gouv.qc.ca/the-rapie-par-avatar>

Site internet du projet:

<https://avatar-intervention.ca/>



Appel sur le cellulaire du projet 438 580-7341

Ou



courriel: contact@avatar-intervention.ca



Validation de l'éligibilité avec notre équipe



Rendez-vous avec notre coordonnatrice pour la présentation du projet au patient



Début du protocole de l'étude

Des effets sur le fonctionnement du cerveau ?

