

ÉCOLE DOCTORALE 519

Sciences Humaines et Sociales – Perspectives Européennes

Laboratoire de Psychologie des Cognitions (UR4440)

Laboratoire ICube (UMR 7357)

THÈSE

présentée par :

Thomas LEHOUX

Soutenue le : 13 Novembre 2024

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Psychologie**

**L'induction de *craving* subjectif par exposition en
réalité virtuelle aux stimuli d'usage de cocaïne :**

***Fondations empiriques et perspectives cliniques vers la thérapie
par exposition en réalité virtuelle pour le trouble d'usage de
cocaïne.***

THÈSE dirigée par :

WEINER Luisa

Professeure des Universités, Université de Strasbourg

CAPOBIANCO Antonio

Professeur des Universités, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

AURIACOMBE Marc

Professeur des Universités, Université de Bordeaux

BROUSSE Georges

Professeur des Universités, Université Clermont Auvergne

AUTRES MEMBRES DU JURY :

LOUVET Eva

Professeure des Universités, Université de Strasbourg

ROMO Lucia

Professeure des Universités, Université Paris Nanterre

Il bêchait son jardin, il bêchait également son esprit, ramenant laborieusement à la surface la substance de ses pensées.

Le Meilleur des mondes – Aldous Huxley

1. Résumé de thèse

La cocaïne est une substance psychoactive stimulante et la 2ème substance illicite la plus consommée d'Europe. De surcroît, 16% de ses nouveaux usagers développeront un trouble d'usage de cocaïne (TUC), *i.e.*, une perte de contrôle problématique sur sa consommation pouvant conduire à des complications sanitaires ou sociales. Le *craving* de cocaïne se caractérise par une forte envie irrépressible de consommer et est un symptôme central du TUC. Le *craving* peut être associé et déclenché de façon automatique en présence de stimuli contextuels d'usage de substance. Par conséquent, l'induction de *craving* par exposition peut être d'intérêt dans la prise en charge du TUC puisque sa mesure auto-rapportée constituerait un marqueur prédictif du risque d'usage et du TUC. D'autre part, la réduction, ou extinction, du *craving* induit en thérapie par exposition aux stimuli (TES) pourrait expliquer son efficacité à réduire l'usage de cocaïne. Dans ce contexte, plusieurs études suggèrent l'intérêt d'exposer l'usager à des stimuli contrôlables, extéroceptifs et représentatifs d'une situation réelle d'usage dans l'optique de mesurer et de traiter une réponse de *craving* particulièrement précipitante de la rechute. La réalité virtuelle (RV) permet l'expérience immersive d'un environnement en 3D généré par ordinateur et représentatif d'une situation réelle d'usage de cocaïne. C'est pourquoi l'exposition par RV (ERV) serait une alternative d'intérêt aux méthodes d'exposition classiques dans l'évaluation et la prise en charge du *craving* induit dans le trouble d'usage de substance (TUS). Cependant, aucune étude ne s'est centrée sur la faisabilité d'induire en RV un *craving* de cocaïne dans l'usage de cocaïne, ce qui est un préalable à l'utilisation clinique du *craving* induit dans le TUC.

De surcroît, la faisabilité de l'induction de *craving* par ERV aux stimuli d'usage de cocaïne demeure conditionnelle au développement d'environnements de RV spécifiques à cet effet, dont il n'existe à ce jour aucune offre libre d'accès. Par ailleurs, il n'existe aucune étude quantitative de l'effet général de l'ERV à des stimuli d'usage dans l'induction de *craving* de substance. Une telle méta-analyse permettrait de conclure sur le besoin ou non de conduire de futures études centrées sur la capacité de l'ERV aux stimuli d'induire un *craving* de substance, et notamment, de cocaïne. Enfin, bien que plusieurs études suggèrent les bénéfices potentiels de la thérapie par ERV (TERV) dans le traitement du TUS, il n'existe aucune étude centrée sur la faisabilité et l'efficacité de la TERV dans le traitement du TUC. Ainsi, les objectifs principaux de cette thèse étaient de : **1)** Développer un environnement de RV libre d'accès permettant l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne en général ; **2)** Evaluer la faisabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne à induire un *craving* de cocaïne ; **3)** Evaluer au niveau méta-analytique l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage de substance dans l'induction de *craving* chez tous types de substances ; **4)** Développer et ouvrir un essai contrôlé randomisé (ECR) visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de la TERV dans la réduction du *craving* induit de cocaïne chez des patients hospitalisés pour TUC.

Dans une 1ère étude publiée (Gervilla, Lecuyer, **Lehoux** and al., 2022), nous présentons le design d'un environnement d'ERV à des stimuli d'usage de cocaïne développé dans le cadre de ce projet doctoral. Plus particulièrement, l'environnement développé permet une ERV immersive et interactive à des stimuli de préparation et d'usage de cocaïne sniffable, fumable et injectable en présence de

pairs consommateurs. L'évaluation pilote de l'environnement auprès de 10 participants usagers de cocaïne corrobore la fonctionnalité de son utilisation dans un contexte cliniquement supervisé d'ERV à des stimuli d'usage de cocaïne. De surcroît, l'environnement d'ERV développé est compatible avec les casques de RV *Meta Quest* et son utilisation à des fins scientifiques ou cliniques se veut libre d'accès (sur demande).

Dans une 2ème étude publiée (Lehoux et al., 2024), 11 participants usagers de cocaïne avec TUC (n = 73%) ont consécutivement effectué 3 tâches de 10 minutes chacune : une ERV à des stimuli neutres, une ERV à des stimuli d'usage de cocaïne, et une pratique de relaxation centrée sur le contrôle respiratoire hors-ERV. Les analyses non-paramétriques effectuées indiquent une hausse large et significative des scores auto-rapportés de *craving* de cocaïne (Cocaine Craving Questionnaire - Brief ; CCQ-Brief) entre l'ERV à des stimuli neutres et l'ERV à des stimuli d'usage de cocaïne (S(11) = 11, p < 0.01, Cliff's Δ = +0.65, 95 % CI: 0.17–0.88). Plus particulièrement, les analyses exploratoires indiquent qu'après pratique de relaxation hors-ERV, les scores de *craving* de cocaïne et d'émotions indésirables induits en ERV aux stimuli d'usage de cocaïne étaient rétablis à leur niveau de base. Ainsi, cette étude est la première à corroborer, dans un contexte cliniquement supervisé, la faisabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne à induire un *craving* de cocaïne auprès d'usagers sniffeurs, fumeurs et injecteurs de cocaïne.

Dans une 3ème étude soumise pour publication (Lehoux et al. 2024), un total de 29 études publiées (N = 736-751 participants) furent sélectionnées après

identification et évaluation systématique de 713 documents bibliographiques. Les études sélectionnées devaient comparer les scores de *craving* subjectif de substance auto-rapportés par des usagers entre au moins une ERV à des stimuli neutres et une ERV à des stimuli d'usage de substance. Le modèle de méta-analyse à effets aléatoires indique que l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage observé, comparativement aux stimuli neutres, était significatif et large (g de Hedge = +0.79, 95% CI = 0.60-0.97). L'hétérogénéité et le risque de biais de validité interne des études sélectionnées étaient majoritairement modérés (Tau² = 0.15 ; I² = 61.1%), tandis que les tests de biais de publication étaient non-significatifs. De plus, les analyses de sous-groupe effectuées n'indiquaient pas de différence statistiquement significative entre les effets d'ERV aux stimuli d'usage observés auprès d'usagers de tabac (k = 19), d'alcool (k = 6), cocaïne (k = 2), de méthamphétamine (k = 1) et de cannabis (k = 1). Enfin, les modèles de méta-régression effectués à partir de la sévérité du TUS (k = 15) et la fréquence d'usage de substance (k = 19) des participants étaient non-significatifs. Cette étude est la première méta-analyse de l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage dans l'induction de *craving* subjectif de substance. Cet effet significatif et large serait robuste aux substances consommées, à la sévérité du TUS ainsi qu'à la fréquence d'usage de substance des usagers exposés.

Dans une 4ème étude publiée (Lehoux et al., 2024), nous présentons le protocole d'ECR de TERV dans le TUC, tel qu'ouvert en mai 2023 auprès de deux services hospitaliers résidentiels d'addictologie en Martinique. Comparativement à une thérapie par exposition aux stimuli par photos (TEP ; 15 séances ; semaine 1 à 3), cet essai vise principalement à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une TERV, comme

intervention seule (10 séances ; semaine 1 à 2) ou combinée à une thérapie cognitive (5 séances ; semaine 3), dans la réduction du *craving* subjectif induit de cocaïne auprès de 54 patients hospitalisés pour TUC. Conformément aux recommandations en TES, les patients assignés en TERV et TEP effectueront un total de 40 à 60 expositions (4/séance) progressives de 10 minutes centrées sur l'extinction et à un panel de 5 situations (2/séance) d'usage de cocaïne en présence de pairs consommateurs virtuels. Deux environnements d'ERV aux stimuli d'usage individualisables et adaptés au milieu écologique des usagers Martiniquais ont été conçus dans le cadre de cet ECR. En cours jusqu'en juin 2025, cet ECR relèvera de la première étude évaluant l'efficacité spécifique de la TERV, comme intervention seule et combinée, dans le traitement du TUC.

En conclusion, cette thèse contribue à l'essor des connaissances et des applications cliniques de l'ERV aux stimuli d'usage dans la prise en charge du *craving* de cocaïne induit sur 3 plans. Premièrement, ce projet doctoral a démontré la faisabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne dans l'induction de *craving* subjectif par le biais d'un environnement de RV conçu et libre d'accès (**Article 1 et 2**). Deuxièmement, dans le cadre d'une revue systématique et méta-analyse, ce projet a démontré que l'ERV aux stimuli d'usage est capable d'induire une large hausse de *craving* subjectif de substance, indifféremment de la substance consommée, du TUS ainsi que de la fréquence d'usage de substance des participants exposés (**Article 3**). Enfin, sur un plan thérapeutique, ce projet a développé et ouvert le premier ECR de TERV visant à évaluer sa faisabilité et son efficacité, comme intervention seule ou combinée, dans la réduction du *craving* subjectif induit de

cocaïne auprès de patients hospitalisés pour TUC (**Article 4**). A la lumière de 20 ans de recherche sur l'ERV dans le TUS, cette thèse corrobore les résultats suggérant qu'il existe des données probantes sur la capacité de l'ERV à induire un *craving* de substance, et par conséquent, de cocaïne. Les prochaines études sont encouragées à examiner les relations supposées exister entre l'induction ou la réduction thérapeutique du *craving* de cocaïne en TERV et les comportements d'usage de substance observés chez l'usager dans son milieu écologique.

2. Travaux publiés et communications réalisées

Article 1: Gervilla, M., Lécuyer, F., **Lehoux, T.**, Anthouard, J., Weiner, L., Porche, C., & Capobianco, A. (2022, June). Design of a virtual cocaine consumption scenario for *craving* study. In 2022 IEEE 10th international conference on healthcare informatics (ICHI) (pp. 255-263). *IEEE*.

Article 2: **Lehoux, T.**, Porche, C. N., Capobianco, A., Gervilla, M., Lecuyer, F., Anthouard, J., & Weiner, L. (2024). Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine *craving* through virtual reality. *Addictive Behaviors Reports*, 19, 100549.

Article 3: **Lehoux, T.**, Fontaa, C., Capobianco, A. & Weiner, L. (2024). Effect of virtual reality exposure to substance versus neutral cues for inducing self-reported *craving* in the overall substance use: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* (submitted for publication #AD-24-1019)

Article 4: **Lehoux, T.**, Capobianco, A., Lacoste, J., Rollier, S., Mopsus, Y., Melgire, M., ... & Weiner, L. (2024). Virtual reality cue-exposure therapy in reducing cocaine *craving*: the Promoting Innovative COgnitive behavioral therapy for Cocaine use disorder (PICOC) study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 25(1), 1-21.

Article 5 (hors manuscrit de thèse): Rollier, S., **Lehoux, T.**, Angerville, B., Vaissade, L., Lacoste, J. & Merle., S. (2024). Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006 : the NEMO study. *Encephale* (accepted for publication).

Communication orale 1 : Lehoux T. (2023). Du *craving* vers la thérapie par exposition en réalité Virtuelle. *Rencontres Régionales d'Addictologie*. Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (Fort-de-France, Martinique).

Communication orale 2 : Lehoux T., Weiner, L., Capobianco, A., Guervilla, M., Lecuyer, F., Anthouard, J. & Porche (2021). Virtual reality exposure effectiveness in eliciting cocaine *craving*. *Virtual Therapies. Congrès international Wadd & Albatros 2021 (Paris, France)*.

- **Distinction** : Nomination pour le grand prix « *Digital & Addictions* » par VYV et Addict'Aide

Communication orale 3 : Lehoux T., Weiner, L., Capobianco, A., Guervilla, M., Lecuyer, F., Anthouard, J. & Porche (2021). La relaxation respiratoire comme stratégie de coping au *craving* de cocaïne post-exposition par réalité virtuelle. Symposium : Propositions Thérapeutiques Innovantes. *49ème Congrès international annuel de l'AFTCC 2021 (Paris, France)*

3. Remerciements

Aux membres de mon jury,

Aux Professeurs Luisa Weiner et Antonio Capobianco,

Je vous remercie de la confiance et de la chance que vous m'avez accordé de pouvoir réaliser ce doctorat. Merci pour avoir dirigé mon travail de thèse ainsi que pour tout l'accompagnement que vous m'avez offert dans la réalisation de ces 3 années de travaux. Merci de m'avoir aidé à étayer ensemble et un petit peu plus loin l'intérêt de la réalité virtuelle dans la prise en charge des troubles de l'usage de substances. Merci pour m'avoir fait bénéficier de votre expérience, de vos ressources, de vos expertises et de toutes vos connaissances : vous m'avez formé au métier de chercheur et je vous en suis reconnaissant. La recherche est une quête de vérités aussi délicate que magnifique : j'en suis convaincu et je suis passionné.

Aux Professeurs Marc Auriacombe et Georges Brousse,

Je vous suis reconnaissant et vous remercie d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Merci pour avoir accepté de me partager vos expertises propres aux addictions et aux nouvelles technologies. Vos travaux auront indéniablement inspiré le fruit de mes 3 dernières années. Encore une fois : merci.

Aux Professeures Lucia Romo et Eva Louvet,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de participer et de présider cette soutenance de thèse. Merci, particulièrement, pour votre accompagnement dans la réalisation de ces 3 années de doctorat. Merci pour m'avoir fait bénéficier du

croisement de vos expertises et de vos regards dans la bonne conduite de mes travaux. A nouveau : merci.

Aux financeurs de mes travaux de thèse,

A l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP), pour l'intérêt et la confiance que vous avez accordé à mon projet doctoral dans le cadre de l'appel à subventions doctorales SPADOC2021 (#AAC21-SPA-04). Merci pour avoir également soutenu la réalisation de mes travaux dans le cadre du financement SPA2022 (#SPAV1-22-03).

Au Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre Mer Hospitalier, pour votre soutien financier dans la réalisation du projet PICOC dans le cadre du financement APIDOM 2022.

Aux membres du Laboratoire de Psychologie des Cognitions,

Aux jeunes chercheurs du bureau du haut, aux jeunes chercheurs du bureau du bas, à tous les collègues du LPC: merci pour tous ces bons moments de vie de laboratoire passés ensemble. Merci pour m'avoir offert l'environnement scientifique, humain et matériel qui aura été nécessaire à la bonne réalisation de mes travaux.

Au meilleur des bureaux, merci à vous pour votre bonne compagnie au quotidien : Hiba, Marie, Charlotte, Emilie, Maria, Claire, Marie-Ange, Jean-Baptiste, Eleanor. Je me souviendrai de Corine, du chapeau Banette, des parties de Kart et du beau sapin de Noël en origamis.

Claire, pour ta rigueur, ta volonté et ta marginalité qui m'auront été source d'inspiration scientifique : c'est l'esprit Mavric. Je te remercie et te serai reconnaissant pour cette collaboration significative.

Jad et Marine, je vous lève mon chapeau.

Et plus particulièrement, merci à la team RU, la légendaire, la salvatrice : Merci pour tous ces déjeuners mémorables partagés à vos côtés. Pour tous ces rires, ces critiques gastronomiques si sévères et ces capitales bafouées.

A Hiba : Merci pour avoir partagé ce bureau. Merci pour cette complicité, tout simplement. Merci pour tous ces échanges parfois hors du temps et importants. Plus qu'à faire quelque chose de tous ces carnets ! Vivement ta soutenance. PS : RV.

A Ianis & Théo : Merci pour tous ces bons moments passés sur le perron de la fac ou dans l'eau, à rêver et à se rapprocher de nos étapes importantes. Théo, pour la soutenance : c'est Théon Marchand !

A Marie R. : Merci pour avoir partagé ce parcours académique avec passion et intégrité, du Master de TCC jusqu'à nos soutenances de docteurs. Je me souviendrai des tables du Corbeau. Le meilleur est à venir !

Aux membres du Laboratoire ICube – Equipe IGG,

Merci pour chacune de vos contributions aux réflexions, applications et projets ayant supporté mes 3 années de travaux. Merci à Flavien, Benjamin et Brigitte.

Plus particulièrement, merci à toi Miguel. Tes contributions d'ingénieur en RV auront été essentielles à la réalisation de ce projet doctoral. Je me souviendrai des phases de développement, à nous renvoyer les environnements comme balle de tennis de table à ICube.

Aux autres partenaires,

Au Centre Hospitaliers Universitaires de Martinique (*n.b.*, Dr. Jérôme Lacoste, Dre. Sloane Rollier, Yann Mopsus et Elizé Domergue),

Au Centre Hospitalier du Saint-Esprit (*n.b.*, Dre. Manuela Melgire),

A l'association Ithaque (*n.b.*, Julien Anthouard),

Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (*n.b.*, Christelle Porche),

Surtout, à tous les usagers de services en addictologie ayant contribué ou participé aux différentes études de ce projet doctoral,

Merci à toutes et tous pour ces collaborations.

A mes amis,

A Hugo le vrai frère, Camille et à Werber. A Alix et à Hermine, mes filleuls.

A Arnaud, frère éternel, aux lettres du front et à Ratata.

A Jean-Gabriel, et à la TERV.

A Thomas, et à Little Mac.

A Oualid, et à Dwight Fairfield qui aura su réparer son dernier générateur.

A Ensar et Esmanur. A l'amour, à Fischer et aux échecs.

A Paul, Emma et à Apollo.

A Joaquim, au Voyageur de Friedrich et aux parties de beach à Madiana.

A Alexandre, et à la vapote de Julie.

A Brian et Sandra, je vous embrasse.

Ainsi qu'à tous les botteurs masqués (Enzo, Eugénie, Julien, Florian, Robin).

A ma famille,

A ma mère, Frédérique Sangleboeuf. J'ai passé 31 années de ma vie à vouloir te remercier. Merci pour avoir su porter les plus beaux de mes cieux. Merci pour m'avoir permis d'être l'homme que je suis si heureux d'être aujourd'hui. Tu es ma plus grande inspiration.

A ma sœur de beurre, Camille Lehoux, et à ton rire de canne !

A mes beaux-parents, Nathalie et Jean-Hubert. Merci pour m'avoir partagé une place dans votre tribu.

A Sarah, mon amour. Merci pour m'avoir permis de marcher avec toi sur les sentiers fabuleux de la vie. Merci pour m'avoir partagé tous ces moments de bonheur et pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles. Un jour à tes côtés, c'est plus que mille parties de Duel : c'est un lever au Piton des Neiges et un coucher sur une plage de Belle-Île. Je vis pour chacun de ces moments et je n'ai – *accessoirement* – qu'une hâte : aux prochains.

A mes grands-parents. Réjeanne, Simone et Robert. A Isabelle et Michel.

A moi, mon premier soutien : merci d'avoir toujours su cultiver l'amour, l'intérêt et la force nécessaires à la réalisation de tous ces rêves. C'est merveilleux.

Au moi du futur : Alors ?

Enfin, à mon père, Olivier Lehoux. Je t'embrasse chaleureusement. Cette thèse, je la dédie à la mémoire de ta belle cordonnerie.

4. Table des figures

Figure 1 de (Techno+, 2024). Cocaïne non-basée en poudre	27
Figure 2 de (Spring Hill Recovery Center, 2024). Cocaïne basée – crack.....	28
Figure 3 de (Auriacombe, Serre, et al., 2018). Modèle simplifié du Stimuli - Craving – Usage	44
Figure 4 de (Wikimedia Commons, 2024a). London from the Roof of Albion Mills (Robert Barker, 1972)	67
Figure 5 de (Skarbez et al., 2021). Continuum de la Réalité-Virtualité de Milgram et Kishino (1994).....	68
Figure 6 de (Wikimedia Commons, 2024b). Le Telesphere Mask de Morton Heilig (1960).....	69
Figure 7 de (Frandroid, 2023). Exemple de visiocasque immersif de réalité virtuelle	70
Figure 8. Exemple de vue à la 1 ^{ère} personne en exposition par réalité virtuelle	71
Figure 9 de (Healthy Simulation, 2018). Exemple d'exposition par réalité virtuelle à l'usage de substances par injection intraveineuse	83
Figure 10 de (Lehoux, Porche, et al., 2024). Vue à la 1 ^{ère} personne d'une interaction avec un pair virtuel en exposition par réalité virtuelle aux stimuli d'usage de cocaïne	174
Figure 11 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1 ^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation de pairs virtuels parlant d'usage de cocaïne	191

Figure 12 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation de préparation de cocaïne basée en présence de pairs virtuels 191

Figure 13 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation d'usage de cocaïne basée en présence de pairs virtuels 192

Figure 14 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à des stimuli de préparation et d'usage de cocaïne en présence de pairs virtuels 194

5. Liste des abréviations

APA : *American Psychological Association*

AR : *Augmented reality*

ASUD : Autosupport des usagers de drogues

AV : *Augmented virtuality*

CAARUD : Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CCQ-Brief : *Craving Cocaine Questionnaire – Brief*

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Martinique

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

d : d de Cohen

ECR : Essai contrôlé randomisé

EMA : Evaluations écologiques et momentanées

EMCDDA : *European Drug Report*

EROPP : Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes

ERV : Exposition par réalité virtuelle

FAN : *French Addictovigilance Network*

g : g de Hedges

GBD : *Global Burden of Disease*

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

MILDECA : Mission interministérielle Française de lutte contre les drogues et les conduites addictives (anciennement MILDT)

MR : *Mixed reality*

OCCS : Obsessive-Compulsive Cocaïne Scale

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

PIB : Produit intérieur brut

RA : Réalité augmentée

RM : Réalité mixte

RV : Réalité virtuelle

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

SNS : Système nerveux sympathique

TCC : Thérapies comportementales et cognitives

TCCS : Thérapie cognitive centrée sur le souvenir

TEP : Thérapie par exposition aux stimuli par photos

TERV : Thérapie par exposition par réalité virtuelle

TES : Thérapie par exposition aux stimuli

TSPT : Trouble du stress post-traumatique

TU : Trouble d'usage

TUA : Trouble d'usage d'alcool

TUC : Trouble d'usage de cocaïne

TUH : Trouble d'usage d'héroïne

TUM : Trouble d'usage de méthamphétamine

TUN : Trouble d'usage de nicotine

TUS : Trouble d'usage de substance

VA : Virtualité augmentée

XR : *Extended reality*

3D : Trois dimensions

\$ US : Dollar américain

6. Tables des matières

1. Résumé de thèse	1
2. Travaux publiés et communications réalisées	7
3. Remerciements	9
4. Table des figures	16
5. Liste des abréviations	18
6. Tables des matières.....	21
7. Introduction.....	24
7.1. Chapitre I : De l'usage de substances au <i>craving</i> dans le TUC.....	24
7.1.1. Cocaïne : prévalence et impacts d'usage.....	26
7.1.2. L'Addiction ou Trouble d'usage de cocaïne	32
7.1.3. <i>Craving</i> de cocaïne	35
7.1.4. Conclusion et synthèse du chapitre.....	47
7.2. Chapitre II : L'exposition aux stimuli dans l'application clinique du <i>craving</i> induit de cocaïne	49
7.2.1. Le <i>craving</i> induit par exposition aux stimuli	51
7.2.2. Les thérapies par exposition aux stimuli centrées sur le <i>craving</i>	58
7.2.3. Conclusion et synthèse du chapitre.....	65
7.3. Chapitre III : La réalité virtuelle comme paradigme innovant d'exposition aux stimuli centrée sur le <i>craving</i> de cocaïne.....	67

7.3.1.	Historique de la réalité virtuelle	67
7.3.2.	Intérêt de L'ERV dans la prise en charge du TUS	71
7.3.3.	Faisabilité du <i>craving</i> induit par l'exposition en RV dans le TUC	75
7.3.4.	Capacité générale d'induction de <i>craving</i> en exposition par RV	79
7.3.5.	Vers une TERV dans le TUC	81
7.3.6.	Conclusion et synthèse du chapitre.....	86
8.	Objectifs de thèse.....	88
9.	Etudes réalisées.....	90
9.1.	Article 1	90
9.2.	Article 2	100
9.3.	Article 3	109
9.4.	Article 4	151
10.	Discussion générale.....	173
10.1.	Faisabilité de l'induction de <i>craving</i> de cocaïne en ERV.....	173
10.2.	Effet général de l'ERV aux stimuli d'usage dans l'induction de <i>craving</i>	179
10.3.	Vers la thérapie par ERV aux stimuli dans le TUC.....	183
10.4.	Limites et perspectives générales	197
10.5.	Conclusion	201
11.	Annexes	203
11.1.	Article 5.....	203

12. Références bibliographiques 227

7. Introduction

7.1. Chapitre I : De l'usage de substances au craving dans le TUC

« *Il n'y a pas de société sans drogue, il n'y en a jamais eu.* », rappelait Nicole Maestracci, présidente de la Mission interministérielle Française de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA, anciennement MILDT) de 1998 à 2002, dans son ouvrage *Drogues : Savoir plus, risquer moins*. (Maestracci, 2001).

Et pour cause, de la Coca des Andes d'il y a plusieurs milliers d'années avant J.-C., au café Yéménite du VIème (Mauro, 2014), en passant par l'eau-de-vie Européenne du Xème siècle après J.-C. (Verdon, 2002), l'usage de « *drogues* », sacré à thérapeutique a traversé temps et cultures pour se confondre avec l'histoire des hommes (Morel, 2019).

Le mot « *drogue* » attire aujourd'hui à un *objet* scientifique, pouvant décrire toute « *substance psychotrope provoquant des effets en perturbant le fonctionnement du système nerveux central (SNC)*», mais aussi à son *concept*, produit d'influences de représentations culturelles, de catégories juridiques et d'enjeux politiques (pour revue : Chouvy, 2023). De plus, le choix des mots employés pour décrire les personnes usagères de substances peut aujourd'hui contribuer à leur stigmatisation, c'est-à-dire à l'émergence d'attitudes négatives et discriminatoires les concernant, et impacter leurs accès aux soins (Couteron, 2019; Volkow et al., 2021). Ainsi, Volkow et al. recommandent par exemple d'adopter pour l'usage de substance une terminologie neutre, centrée sur la personne et non-stigmatisante, plutôt que par des qualificatifs tels qu'« *addictes* », « *drogués* », « *toxicomanes* » ou « *junkies* ». Pour ces

raisons déontologiques et pratiques, bien que les termes « *drogue* », « *substance* » et « *psychotrope* » puissent être synonymes et utilisés de manière interchangeable, le terme « *substance* » sera dès lors employé dans ce manuscrit pour objectiver tout concept de « *drogue* », indépendamment, entre autres, de son caractère licite ou illicite (Chouvy, 2023). En outre, le terme « usagers de substances », promu par l'association Française d'usagers actifs ASUD (Autosupport des usagers de drogues), sera également employé dans ce manuscrit pour désigner toute personne faisant, comme le souligne l'ethnologue Aude Lalande, un « usage actif de substances psychoactives dans lequel se déploient la réalité d'un savoir et la liberté d'une pratique » (Chappard et al., 2019; Lalande, 2009). Quant à la catégorisation de ces substances, l'appellation de ces dernières dites « douces » ou « dures » serait encore fréquente mais toutefois injustifiée (pour revue : Janik et al., 2017). En effet, les substances sont, au regard des institutions internationales, plutôt classées selon leur origine (*e.g.*, naturelle semi-synthétique ou synthétique), leur situation légale (*e.g.*, médicinales, récréatives ou illicites) et leur effets pharmacologiques, *i.e.*, dépresseurs, hallucinogènes et antipsychotiques et stimulants (pour revue, voir Zapata et al., 2021).

Outre l'augmentation de l'usage mondiale de substances de 23% sur les 10 dernières années partiellement expliquée par la croissance démographique, cette évolution dans la terminologie conforte également le constat d'un usage de substances mondialisé et normalisé dans les mœurs (UNODC, 2023b; Morel, 2019). En effet, à l'échelle de la population générale, 1.34 milliards de personnes firent usage d'alcool en 2020, soit plus d'une personne sur 5 (IHME, 2024). De surcroît, 296

millions de personnes en 2021, soit 1 personne sur 17, âgées entre 15 et 64 ans, firent usage de substances illicites (*n.b.*, des opiacés, des opioïdes, de la cocaïne, des amphétamines, du cannabis ou de l'ecstasy), contre 240 millions en 2011, selon l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC, 2023b). Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons prioritairement à une substance, dont la possession, la production et la vente sont illicites en France et dans la plupart des pays du monde – la cocaïne (World Population Review, 2024).

7.1.1. Cocaïne : prévalence et impacts d'usage

Classée principalement comme stimulante, la cocaïne, de nom scientifique « *Chlorhydrate de cocaïne* », est une substance semi-synthétique, *i.e.* synthétisée en laboratoire par transformation chimique de son précurseur naturel : *l'Erythroxylum coca*, appelé « *Cocaïer* », ou « *Arbre à coca* » (Zapata et al., 2021). L'usage de la cocaïne est enraciné dans la culture humaine depuis l'ère Précolombienne (E. Brown, 2014). A ce titre, des analyses chromatographiques et spectrométriques de cheveux de momies issues de cultures Cabuzienne et Précolombienne ont révélé que l'usage de feuilles de cocaïer mâchées était déjà largement répandu chez les populations indigènes des Andes, des années 300 à 1000 après J.-C. (E. Brown, 2014).

L'offre de cocaïne à l'échelle mondiale, dont Européenne, a considérablement augmenté dans les dernières années. Selon le *Global Report on Cocaine 2023*, à l'échelle mondiale, environ 2000 tonnes de cocaïne ont été produites en 2020, contre 900 en 2013, soit l'équivalent de 20 milliards de rails de cocaïne en 2020 (UNODC, 2023a; MILDECA, 2024). Il n'est donc pas surprenant qu'entre 0.4% (Maroc) et 4.2% (Australie) de la population générale de plus de 40 pays ait, en 2015 et plus,

consommé de la cocaïne au cours de la dernière année écoulée (UNODC, 2023a). Plus particulièrement, la cocaïne est la 2^{ème} substance illicite la plus consommée en Europe selon *l'European Drug Report 2024* (EMCDDA, 2024a). En France, 2.7% des 18 à 64 ans ont consommé de la cocaïne dite « non-basée » en 2023, contre 0.2% en 1995 (Spilka, 2024). Sous forme brute de poudre blanche, la cocaïne « non-basée », qualifiée aussi de « *coke* », « blanche » ou « coco » selon le lieu et le contexte (EMCDDA, 2024b), est le plus souvent sniffée (avec ou sans paille stérile), fumée dans une cigarette ou injectée en intraveineuse après avoir été diluée dans de l'eau stérile (Figure 1; Pfau & Morel, 2012). Ainsi, la cocaïne non-basée est principalement insufflée, ou « sniffée », par voie nasale, chez 58% de ses usagers, contre 27% et 31% d'entre eux rapportant la consommer, respectivement, par injection intraveineuse ou inhalation (Eiden et al., 2021).

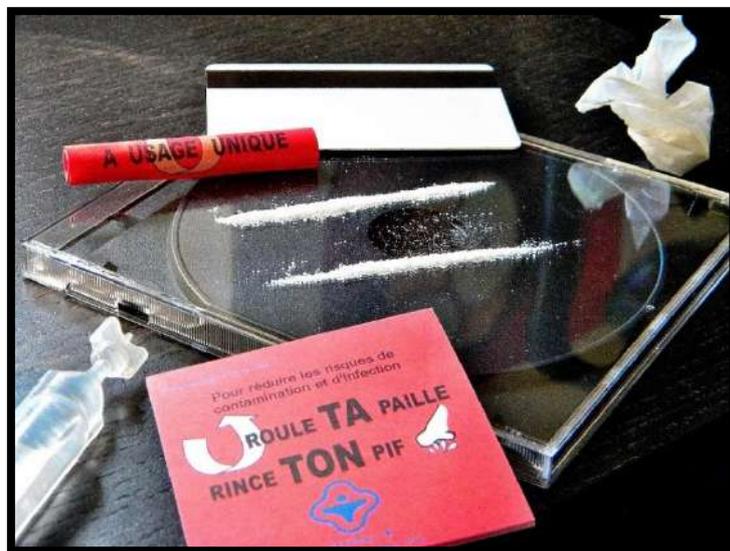


Figure 1 de (Techno+, 2024). Cocaïne non-basée en poudre

A l'inverse, si la prévalence Française d'usage de cocaïne dite « non-basée » au cours des 20 dernières années démontre une ascension fulgurante, elle semble

toutefois moindre pour sa forme dite « basée ». En effet, 0.3% des français ont consommé cette dernière en 2023, contre 0.1% en 2014 (Spilka, 2024; Spilka et al., 2018). Cristallisée en un résidu solide par incorporation d'eau stérile et d'une base chimique (e.g. bicarbonate de sodium ou ammoniacque), la cocaïne dite « basée », aussi qualifiée de « *crack* » ou de « *free base* », est quant à elle souvent chauffée puis fumée dans un système de pipe à air (e.g., pipe en verre stérile ou canette vide ; **Figure 2** ; Pfau & Morel, 2012). Ainsi, la cocaïne basée est presque exclusivement inhalée ou « fumée » chez 98% de ses usagers, contre 2% et 1% d'entre eux rapportant la consommer, respectivement, par injection intraveineuse ou par insufflation (Eiden et al., 2021).



Figure 2 de (Spring Hill Recovery Center, 2024). Cocaïne basée – *crack*

Sur un plan sociodémographique, les données hétéro-rapportées du *French Addictovigilance Network* (FAN) indiquent que l'utilisateur de cocaïne non-basée est, conformément à en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, majoritairement un homme (77%), âgé d'en moyenne 35 ans (écart-type = 9 ans), consommant

hebdomadairement (31%) à occasionnellement (55%) de la cocaïne, contre 34% de consommation quotidienne chez les usagers de cocaïne basée (Eiden et al., 2021). De plus, si l'usager de cocaïne non-basée est majoritairement en situation de logement stable (84%), 10 à 14% de sa population serait en situation sociale de précarité, contre 11 à 40% des usagers de cocaïne basée (Eiden et al., 2021). Enfin, 20 à 52% des usagers de cocaïne seraient poly-usagers respectivement, d'une à deux ou plus substances concomitantes à la cocaïne, dont 43% d'alcool et de cannabis, ainsi que 27% d'héroïne (Eiden et al., 2021).

Sur un plan pharmacodynamique, la cocaïne présente deux propriétés justifiant son usage à la fois comme anesthésique local et comme stimulant sympathicomimétique, *i.e.*, qui imite la stimulation du système nerveux sympathique (SNS) du système nerveux autonome (SNA ; pour une revue, voir Roque Bravo et al., 2022). Premièrement, l'action anesthésique de la cocaïne est liée à sa capacité à bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui limite la propagation de l'impulsion électrique à l'échelle de la cellule nerveuse. Deuxièmement, les propriétés sympathicomimétiques de la cocaïne découlent de sa capacité à bloquer, notamment à l'échelle des voies mésocortico-limbiques, les transporteurs présynaptiques responsables de la recapture des neurotransmetteurs sérotonine, noradrénaline et dopamine, ce qui augmente leur concentration extracellulaire et sur-stimule leurs récepteurs post-synaptiques (Roque Bravo et al., 2022).

Cette action sympathicomimétique de la cocaïne serait ainsi responsable des principaux effets psychoactifs attribués à son usage, intrinsèquement dépendants du profil de l'usager, des modalités d'usage de cocaïne et de sa dose (Roque Bravo et al.,

2022). Des doses modérées de cocaïne peuvent alors susciter de l'euphorie, améliorer la vigilance et la concentration, augmenter la libido, susciter un sentiment général de bien-être, ainsi que réduire la fatigue et l'appétit (Roque Bravo et al., 2022).

Néanmoins, bien que l'usage de cocaïne soit apprécié pour ses vertus psychoactives, la perturbation du SNC qu'il implique demeure neurotoxique et à l'origine de nombreuses complications sanitaires (Roque Bravo et al., 2022). Par exemple, la cocaïne est suggérée comme particulièrement délétère pour les fonctions cognitives (Spronk et al., 2013). Dans leur revue systématique et méta-analyse de 77 études contrôlées, Spronk et al. (2013) ont synthétisé les effets immédiats (14 études) et à long terme (63 études) de l'usage de cocaïne sur le fonctionnement cognitif d'utilisateurs réguliers. Dans l'ensemble, les données neuropsychologiques, neuro-anatomiques et fonctionnelles suggèrent que l'usage de cocaïne améliore à court terme l'inhibition de la réponse et la performance psychomotrice (Spronk et al., 2013). À l'inverse, ces données indiquent que l'usage répété de cocaïne aurait au long terme des effets modérés à larges de détérioration sur ces fonctions (différences de moyennes standardisées = 0.37 à 1.22), en plus d'aggraver les capacités attentionnelles, mnésiques, de flexibilité cognitive, de prise de décision basée sur la récompense et de *monitoring* de la performance (Spronk et al., 2013).

Outre les impacts neurocognitifs, les principales complications sanitaires liées à l'usage de cocaïne sont, selon les données du FAN, d'ordre psychiatrique, cardiovasculaire, neurologique et infectieux (Eiden et al., 2021). De plus, ces complications seraient fréquentes puisque rapportées chez, respectivement, 40%, 26%, 26% et 8% des utilisateurs de cocaïne demandeurs de soins en 2016 (Eiden et al.,

2021). Enfin, si l'usage ponctuel à répété de cocaïne implique des vertus psychoactives et des impacts sanitaires, les risques et dangers lui étant associés sont d'autant plus importants puisque l'usage de cocaïne peut être particulièrement *addictogène*. En effet, 13.9% des nouveaux usagers de cocaïne se déclarent incapables d'arrêter leur consommation un an après leur premier usage (Wagner & Anthony, 2002). De surcroît, 5.5% de ces nouveaux usagers, soit environ 1 sur 18, développeront une dépendance à la cocaïne, dont la probabilité et vitesse de progression entre le 1^{er} usage et l'« *addiction* » seraient jusqu'à 2 fois plus rapides que pour les usagers d'alcool (Wagner & Anthony, 2002).

Ainsi, selon le *Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network*, 0.06% de la population générale mondiale est estimée souffrir d'une *addiction* à la cocaïne (Castaldelli-Maia & Bhugra, 2022), représentant de fait un enjeu économique réel pour la société civile. En effet, le coût social annuel de son usage est estimé à 45 469 millions de \$ US aux Etats-Unis en 1995, soit l'équivalent du PIB de la Bolivie en 2023 (Cartwright, 2000; World Bank Open Data, 2024). De surcroît, l'usage problématique de cocaïne reste un fléau dramatique de santé publique pour ses usagers : il entraîne, aux Etats-Unis notamment, 1.85 décès sur 100 000 en 2021, contre 0.15 en 1980, soit une hausse de 1103% du taux de décès attribuables à son *addiction*, contre 122% dans la population générale mondiale (IMHE et le *Global Burden of Disease 2024* ; Ritchie et al., 2024).

Ce manuscrit, ce travail de thèse et ses contributions sont,
particulièrement, dédiés à toutes les personnes souffrant, ayant souffert,
victimes et endeuillées des addictions aux substances.

7.1.2. L'Addiction ou Trouble d'usage de cocaïne

Bien que tout usage de substance implique risques et dangers, les concepts d'usage nocif et de « *dépendance* » sont, depuis le rapport « *Reynaud Parquet* » (1999), reconnus sur un continuum des conduites dites « addictives », inscrites elles-mêmes dans un spectre plus large des pratiques addictives, distinguant l'usage dit ponctuel du mésusage (*i.e.*, usage nocif et dépendance ; Reynaud et al., 1999).

Souvent employés de façon interchangeable, les termes « *dépendance* » et « *addiction* » renvoient pourtant à deux conceptions distinctes – physiologique et addictive, respectivement : l'adaptation biologique de l'organisme à l'arrêt d'un usage prolongé de substance résultant en un phénomène de manque et la perte de contrôle face aux désirs impérieux d'usage et ce malgré l'adversité de ses conséquences (Szalavitz et al., 2021). Un usager de substance peut donc souffrir de dépendance physique sans souffrir d'addiction, et à l'inverse, souffrir d'addiction sans souffrir de dépendance physique. Dès lors, il convient de distinguer scientifiquement la « dépendance » au sens physiologique, et celle au sens de l'« *addiction* » du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – Version IV (DSM-IV) et de la classification internationale des maladies – Version 11 (CIM-11), car leur non-distinction dans l'opinion publique contribue encore à stigmatiser leur prise en charge (American Psychiatric Association, 1994; Szalavitz et al., 2021). D'étymologie latine « *ad-dicere* », le terme « addiction » désignait la procédure judiciaire par laquelle un débiteur devenait esclave de son créancier dans la Rome Antique (5 à 3^{ème} siècle avant J.C. ; Rosenthal & Faris, 2019). Ainsi, le terme « *addiction* », jugé comme trop péjoratif, a progressivement été omis des principaux systèmes de classification

clinique, *n.b.*, celles du DSM-III au IV-TR, ainsi que de la CIM-10 et 11, pour évoluer vers une nosographie moins stigmatisante et plus viable, telle que proposée par le DSM-5 : celle des troubles d'usage de substance (TUS ; Rosenthal & Faris, 2019).

Selon le DSM-5 , le trouble d'usage de cocaïne (TUC) fait partie de la catégorie des troubles de l'usage des stimulants, regroupant les catégories de « dépendance » et « abus » (*i.e.*, équivalent d'usage nocif) de cocaïne du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994, 2013). Sur la base de la définition diagnostique du DSM-5, plus de 2000 combinaisons distinctes de symptômes caractéristiques des TUC s'avèrent possibles (American Psychiatric Association, 2013; Matone et al., 2022). Ainsi, le DSM-5 définit les TUC comme un mode d'usage de cocaïne conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée, sur une période de 12 mois par la présence d'au moins 2 des 11 manifestations critères suivantes (American Psychiatric Association, 2013):

- 1) la cocaïne est souvent consommée en quantité ou sur une période plus importante que prévu
- 2) désir persistant ou efforts infructueux pour contrôler l'usage de cocaïne
- 3) activités chronophages et nécessaires pour obtenir de la cocaïne, la consommer ou récupérer de ses effets
- 4) envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer la cocaïne
- 5) usage répété de cocaïne conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou au domicile

- 6) usage continu de cocaïne malgré les difficultés interpersonnelles ou sociales persistantes ou récurrentes causées ou exacerbés par les effets de la cocaïne
- 7) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage de cocaïne
- 8) usage répété de cocaïne dans des conditions où cela peut être physiquement dangereux
- 9) usage de cocaïne poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la cocaïne
- 10) tolérance définie par un besoin de quantité notablement plus forte de cocaïne pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de cocaïne
- 11) sevrage caractérisé par l'arrêt ou réduction de l'usage prolongé de cocaïne et d'une humeur dysphorique avec perturbations somatiques, ou un usage de cocaïne pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Par ailleurs, il convient d'ajouter que le TUC peut être spécifié dans le DSM-5 comme étant en rémission précoce ou prolongée (*i.e.*, aucune manifestation pendant 3 à 12 mois ou plus, sauf celle du *craving*), en environnement protégé (accès aux stimulants limité), et sa sévérité peut être cotée légère (*i.e.*, 2-3 symptômes), moyenne (*i.e.*, 4-5 symptômes) ou grave (*i.e.*, ≥ 6 symptômes; American Psychiatric Association, 2013).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ; responsable de la CIM) et l'Association américaine de psychologie (APA ; responsable du DSM) minimisent les

différences entre leurs deux systèmes diagnostiques, sauf si celles-ci s'avèrent conceptuellement justifiées (Matone et al., 2022). A l'inverse du DSM-5, la CIM-11 définit sa catégorie diagnostique principale de « dépendance à la cocaïne » sur la présence de deux sur trois des manifestations critères suivantes (Saunders, 2017):

- 1) perte de contrôle sur l'usage de cocaïne
- 2) priorité de l'usage de substance dans la vie de l'utilisateur
- 3) caractéristiques physiologiques de tolérance ou de sevrage à la cocaïne

Contrairement au DSM-5, il est intéressant de noter que la CIM-11 n'intègre pas le *craving* comme un critère diagnostique, mais définit sa catégorie principale de *dépendance* autour de cette caractéristique centrale de « forte motivation interne à consommer la substance », « manifestée par une capacité limitée à contrôler son usage » (Saunders, 2017).

7.1.3. Craving de cocaïne

Le *craving* peut être défini comme un désir irrésistible, involontaire et obsessionnel de consommer une substance, pouvant s'accompagner d'une activation physiologique du SNA, être non-conscient et de surcroît, automatiquement déclenché lorsqu'exposé à des stimuli intéroceptifs ou extéroceptifs associés à la substance (Auriacombe, Fatséas, et al., 2018; Baillet, 2023; Flaudias et al., 2019).

Le *craving* de cocaïne est l'un des plus fréquemment rapportés chez les usagers de substances (Hasin et al., 2012). Chez un échantillon de 663 patients usagers d'alcool, de cocaïne, héroïne et de cannabis, 65.6% des patients usagers de cocaïne rapportaient expérimenter du *craving*, similairement aux patients usagers

d'héroïne (65.7% ; N = 364), contre 49.8% des patients usagers d'alcool (N = 534) et 25.6% des patients usagers de cannabis au cours des 12 derniers mois (N = 340 ; Hasin et al., 2012). En outre, si le *craving* de cocaïne s'avère le plus fréquemment rencontré parmi tous les usagers de substances, il semble aussi en être le plus intense. Par exemple, une méta-analyse de 41 études de réactivité à des stimuli de substances (Carter & Tiffany, 1999) indique des effets modérés à large de l'exposition aux stimuli de cocaïne, comparativement aux stimuli neutres, sur le rythme cardiaque (d de Cohen= +0.44), la conductance cutanée (d = +0.41), la température et de peau (d = -0.68) et le *craving* subjectif, tel que rapporté par des mesures verbales et questionnaires à un seul et plusieurs items (d = +1.29). De surcroît, ces effets sur le rythme cardiaque, la température de la peau et le *craving* subjectif étaient les plus intenses chez les usagers de cocaïne comparativement à ceux l'alcool, de nicotine et d'opiacés (Carter & Tiffany, 1999).

7.1.3.1. La temporalité du *craving* : tonique et phasique

L'expression et la durée du *craving* peuvent varier considérablement en fonction du temps, d'une temporalité infradienne (*i.e.*, d'une semaine ou d'un mois à l'autre) à une temporalité circadienne (*i.e.*, d'une heure à l'autre ; Auriacombe et al., 2018). Plus particulièrement, le *craving* dit « tonique » renvoie à une manifestation de *craving* à variabilité lente et faible au cours du temps, dont l'expression reflèterait essentiellement l'abstinence et l'état de sevrage de l'utilisateur : ce *craving* s'étudie alors sous forme de trait (Tiffany & Wray, 2012). Le *craving* phasique, à l'inverse, renvoie à une dynamique de *craving* à initiation rapide et à pics d'intensité de courte durée : son expression est dépendante non-seulement de l'état de sevrage mais aussi de

l'exposition de l'utilisateur aux stimuli contextuels d'usage préalablement associés, ou conditionnés, aux effets de la substance (Tiffany & Wray, 2012). Certaines études contrôlées auprès d'utilisateurs souffrant de trouble d'usage d'alcool (TUA) et de méthamphétamine (TUM) suggèrent une réduction du *craving* tonique jusqu'à 3 mois après abstinence, sur la base de mesures auto-rapportées rétrospectives quotidiennes, hebdomadaires et mensuelles du *craving* (Hallgren et al., 2018; G. Wang et al., 2013). A l'inverse, le *craving* phasique augmente et pourrait persister jusqu'à 2.5 heures après une seule exposition (P. Li et al., 2015; Lundahl & Greenwald, 2016). En outre, des mesures auto-rapportées auprès de patients souffrant de TUA et TUM induits suggèrent que le *craving* induit par exposition à des stimuli de substance augmenterait après abstinence jusqu'à atteindre son pic d'intensité à 3 mois pour ensuite diminuer jusqu'à 1 an après (P. Li et al., 2015; G. Wang et al., 2013).

Toutefois, la distinction entre *craving* de trait et d'état s'avère difficile en pratique. Cette difficulté s'illustre, entre autres, par de fortes corrélations observées auprès d'utilisateurs de cocaïne entre ces deux types de *craving* (Tiffany & Wray, 2012). Ainsi, considérant les biais relatifs à la mesure rétrospective, les réponses aux mesures de trait semblent influencées par les niveaux de *craving* d'état des répondants et échouent par conséquent à représenter justement la tendance au *craving* des usagers au cours d'une période passée (Tiffany & Wray, 2012).

7.1.3.2. Facteurs inter- et intra-individuels du *craving*

Plusieurs facteurs sont reconnus comme susceptibles de déterminer le *craving* de cocaïne et ses relations aux différents phénotypes du TUC. Dans une

revue-systématique de 68 études de facteurs modérateurs du *craving*, Serre et al. indiquent notamment que les facteurs inter-individuels les plus fréquemment rapportés sont ceux de la fréquence d'usage et de la sévérité de l'addiction (Serre et al., 2015). Ce constat est corroboré, entre autres, par la méta-analyse de Vafaie et Kober (2022a), selon laquelle l'association entre le *craving* induit par exposition aux stimuli et le risque subséquent d'usage ou de rechute serait plus forte chez les usagers souffrant d'un TUS (N = 120 études & 21126 participants ; OR = 2.17) comparativement aux usagers sévères de substance sans TUS confirmé (N = 74 études & 14617 participants ; OR = 2.1) ainsi qu'à tous les autres types d'usagers (N = 48 études & 16826 participants ; OR = 1.69 ; Vafaie & Kober, 2022a).

Sur le plan des facteurs intra-personnels, Serre et al. rapportent que la variable individuelle la plus fréquemment étudiée était celle de l'affect négatif, en démontrant une association positive avec le *craving*, qui, de surcroît, diminue après abstinence (Serre et al., 2015). En outre, dans leur méta-analyse de 14 études (N = 2257 participants), Cyr et al. rapportèrent une magnitude de corrélation générale faible à modérée entre l'affect négatif et le *craving* de substance, dont 90% des coefficients sélectionnés suggéraient une association positive entre les deux variables (Cyr et al., 2023). Plus précisément, Heckman et al. indiquent, dans leur revue systématique et méta-analyse de 27 études auprès d'usagers de nicotine (N = 1412), un effet général modéré de l'affect négatif, mais pas de l'affect positif, dans l'induction de *craving* auto-rapporté (g de Hedges = 0.47 ; 95% CI 0.31-0.63 ; Heckman et al., 2013). Ainsi, ces études suggèrent que l'affect, et plus particulièrement, l'affect négatif, serait un

facteur situationnel déterminant dans l'émergence du *craving*, bien que des différences inter-individuelles existent (Cyr et al., 2023; Heckman et al., 2013).

7.1.3.3. Modèles du *craving* dans le trouble d'usage

Des premières théories de la motivation aux récentes avancées en neuro-imagerie (*i.e.*, 1948 – 2009), la notion du *craving* s'est développée de conceptions uni-dimensionnelles vers des représentations contemporaines multi-dimensionnelles incluant, entre autres, les apports du conditionnement classique, des sciences cognitives et de l'imagerie anatomique et fonctionnelle (Pour revue : Skinner & Aubin, 2010). Dans leur revue, Skinner et Aubin recensent 18 de ces modèles princeps et fondés des théories dominantes du *craving*, *i.e.*, centrées sur le conditionnement, cognitives, psychobiologiques et motivationnelles (Skinner & Aubin, 2010).

Basés sur les travaux du neurologue Russe et prix Nobel de physiologie Ian Petrovich Pavlov (1849-1936), les **modèles centrés sur le conditionnement**¹ présentent globalement le *craving* sous un modèle de l'usage de substances par processus d'apprentissage de conditionnement classique, produit de processus liés au sevrage de substances ainsi qu'à la contingence renforçatrice d'évitement d'états aversifs et/ou de récompenses liés à leur usage (Skinner & Aubin, 2010). Dans la continuité de ces modèles, Drummond et al. distinguent deux types de *craving*

¹ Selon les withdrawal model, le compensatory response model, et l'opponent-process model, le *craving* intervient essentiellement dans une motivation d'évitement, respectivement, d'états aversifs de sevrage, de tolérance à la substance ou d'inconfort inhérent au *craving*. Selon l'incentive model, la motivation d'usage sous-jacente au *craving* se situe plutôt dans une recherche de plaisir.

pouvant co-exister : le *craving* lié au sevrage (« *withdrawal-related* » ou « *background craving* »), comme réponse inconditionnelle à l'état de manque, et le *craving* induit par exposition aux *stimuli* de substances (« *cue-elicited* » ou « *phasic craving* »), comme réponse conditionnée aux effets plaisants et renforçateurs de la substance ainsi qu'aux stimuli propres à son environnement d'usage (Drummond et al., 2000).

Les **approches cognitives** majeures du *craving*² défendent quant à elles un modèle de *craving* comme produit de processus cognitifs basés sur la théorie de l'apprentissage social (*e.g.*, les attentes, attribution de responsabilité et le sentiment d'auto-efficacité), des capacités mnésiques, de traitement de l'information et de prise de décision de l'utilisateur. Selon ces modèles, le *craving* résulterait, en situation à risque d'usage, d'une motivation d'usage non-volontaire (à l'inverse de « l'urge » ou urgence à consommer) et d'une réponse cognitive non-automatique qui, sous l'influence de facultés cognitives affaiblies, de pensées permissives, de la substance désirée ou des contingences de l'environnement, orientent la décision de consommer ou non la substance (Skinner & Aubin, 2010).

² Selon l'outcome expectancy model et le dual affect model, l'exposition aux stimuli d'usage induit une attente d'effets positifs et/ou négatifs liés à l'usage qui influence le *craving* (i.e., désir) et l'urgence (i.e., l'intention) de consommer. Selon l'affective model of negative reinforcement, l'intensité de l'affect négatif inhérent aux symptômes de sevrage ou au *craving* pourra restreindre la capacité de l'utilisateur à ne pas consommer. Selon le cognitive processing model, le *craving* intervient comme une réponse cognitive non-automatique liée à l'usage et en situation inhabituelle d'obstacle à la consommation. Le *craving* pourrait donc avoir lieu sans consommer, et à l'inverse, la consommation peut avoir lieu sans *craving*.

Les **modèles psychobiologiques** placent quant à eux les réseaux neuro-anatomiques (*n.b.*, amygdaliens, cortico-préfrontaux, insulaires et des ganglions de la base) comme au cœur des TUS, du *craving* et des différences inter-individuelles. Par exemple, Kühn et Gallinat (2011) suggèrent, dans leur revue systématique et méta-analyse, que le striatum ventral, dont la large région englobe les noyaux accumbens ainsi que des projections cortico-préfrontales et amygdaliennes, incarnerait la structure d'activation cérébrale induite par exposition commune aux différents TUS, et plus particulièrement, de cocaïne, d'alcool et de nicotine (Kühn & Gallinat, 2011). Selon ces modèles, le *craving* consisterait en une motivation d'usage vouée à rétablir l'homéostasie de l'organisme désormais perturbée en situation de non-usage. Cette motivation résulterait, entre autres, d'une hypersensibilisation des systèmes mésocorticolimbiques et dopaminergiques, augmentant la saillance des stimuli extéroceptifs et intéroceptifs associés à l'usage, d'une réactivation des souvenirs d'effets positifs conditionnés à l'usage ainsi que de l'ensemble des systèmes neurobiologiques sous-jacents au *craving*. La motivation d'usage inhérente au *craving* pourra alors être exacerbée par l'appétence des effets positifs de la substance ou inhibée par évitement de ses conséquences négatives. Cette motivation pourra toutefois sembler incontrôlable à l'usager, de par l'intrusivité des pensées obsessionnelles d'usage (Skinner & Aubin, 2010).

Enfin, selon les **modèles motivationnels**, le *craving* renvoie globalement à une motivation d'usage de substances dont l'intensité est déterminée par l'évaluation de l'usager quant aux intérêts et inconvénients perçus à l'égard de l'usage ou non de substance (Skinner & Aubin, 2010). Ainsi, ce processus d'évaluation et d'ambivalence

centrale de l'utilisateur s'inscrivent dans un modèle à deux systèmes (*i.e.*, d'approche et d'évitement) dont les déterminants principaux relèveront, entre autres, de la disposition biologique de l'individu, de ses expériences d'usage, et de l'accessibilité des alternatives perçues à l'usage. La motivation d'usage inhérente au *craving* s'inscrira alors dans un spectre s'étendant du désir d'usage dans une optique d'expérience positive, à celle du *craving* impulsif et envahissant, comme réaction irrésistible en exposition à des stimuli environnementaux conditionnés à l'usage.

Dans l'ensemble, les modèles dominants du *craving* présentés ci-dessus (*i.e.*, centrés sur le conditionnement, cognitifs, psychobiologiques ou motivationnels) ont respectivement défendu une approche uni-phénoménale du *craving*, mais dont une des limites majeures résiderait dans sa conceptualisation du *craving* comme un processus isolé et indépendant des mécanismes déterminants dans l'émergence et le maintien du TUS (*e.g.* cognitions implicites, biais attentionnels, tendance à l'approche et aux évitements ; Skinner & Aubin, 2010; Flaudias et al., 2019). Par conséquent, Skinner et Aubin appelèrent au développement de nouveaux modèles plus intégratifs du *craving*, en incorporant la multitude de ses composantes (*e.g.* motivationnelle, cognitive, conditionnée et psychobiologique) ainsi que de ses interactions avec l'ensemble des processus centraux du TUS.

Dans cette perspective, Flaudias et al. précisent par exemple que les récentes approches majeures du TUS ont longtemps relevés de **modèles centrés sur le double processus** (Flaudias et al., 2019). Ces modèles continuent de défendre l'usage de substance comme déterminé par un équilibre entre deux systèmes en interaction mais bien distincts sur les plans neuroanatomiques et fonctionnels: 1) le

système *automatique/impulsif*, *i.e.*, sous-tendu par les réseaux cérébraux (*e.g.*, limbiques) essentiellement impliqués dans le traitement impulsif des stimuli ainsi que dans le déclenchement de réponses automatiques basées sur l'apprentissage associatif, & 2) le système *contrôlé/réflexif*, *i.e.*, un système d'inhibition sous-tendu par les réseaux cérébraux (*e.g.*, frontaux) essentiellement impliqués dans le traitement cognitif des stimuli par le biais des fonctions exécutives et mnésiques (Flaudias et al., 2019). Selon ces modèles, le *craving* dans le TUS relèverait d'un usage de substances dysrégulé, produit du déséquilibre de ces deux systèmes. Plus particulièrement, ce déséquilibre découlerait d'une sensibilisation du système automatique/impulsif à la suite d'expositions répétées associant l'usage de substance à ses effets plaisants d'une part, mais aussi des effets neurotoxiques de l'usage de substance, générateurs de dysfonctions frontales rattachées au système contrôlé (Flaudias et al., 2019).

Système clé du TUS et globalement négligé dans les modèles centrés sur le double processus, **le modèle triadique** du TUS de Noël et al. (Noël et al., 2013) propose quant à lui l'incorporation d'un troisième système : le système intéroceptif (Flaudias et al., 2019). Essentiellement basé sur les voies insulaires, le système intéroceptif intègre l'état somatique de l'usager à l'expérience subjective du *craving* en plus de modérer l'interaction entre les systèmes automatiques/impulsifs et contrôlés/réflexifs. Selon ce modèle, le cortex insulaire pourrait alors diriger la motivation à d'usage propre au *craving* en exacerbant l'activité du système automatique/impulsif, tout en perturbant les fonctions inhibitrices du cortex préfrontal (Flaudias et al., 2019). Toutefois, ce modèle continue de perpétuer une

conceptualisation réductrice du *craving*, puisque exclusivement initié par un système, *i.e.*, intéroceptif (Flaudias et al., 2019). Ainsi, Flaudias et al. proposèrent plus récemment un modèle enrichi et plus intégratif du *craving*: **le modèle métacognitif de Hub**. Ce modèle englobe non-seulement les systèmes triadiques du *craving* (*i.e.*, automatique, cognitif et physiologique) comme des sous-systèmes spécifiques à l'expérience du *craving*, mais propose aussi la métacognition comme une composante pivot dans l'activité de ces trois sous-systèmes. Définie essentiellement comme « la compréhension de son propre fonctionnement cognitif », la métacognition modèrerait alors tant l'interaction que l'interprétation des composantes automatiques, cognitives et physiologiques du *craving*, de l'émergence de son expérience implicite (*i.e.*, non-consciente), à celle de son expérience explicite (Flaudias et al., 2019).

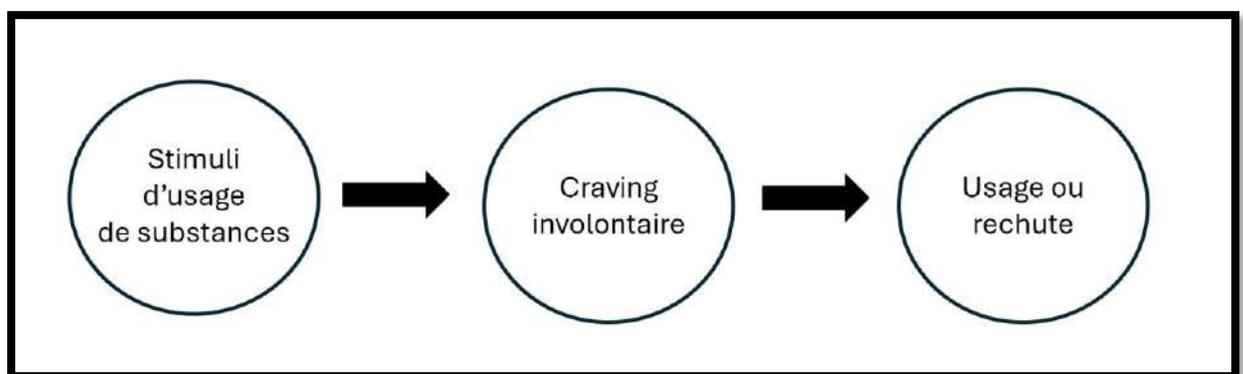


Figure 3 de (Auriacombe, Serre, et al., 2018). Modèle simplifié du Stimuli - *Craving* – Usage

Plus centrés sur les relations entre le *craving* et la rechute dans le TUS, de nombreux modèles prédictifs du trouble d'usage à partir de mesures auto-rapportées rétrospectives et écologiques momentanées ont démontré et corroboré le rôle majeur

du *craving* comme marqueur central du TUS, et plus particulièrement, du TUC. Ce rôle central du *craving* dans le TUC est également démontré par Gauld et al. (2023), dans le cadre de leur récente étude par analyse de symptômes, conduite auprès d'un échantillon de 1359 patients hospitalisés de jour pour TUS (dont d'alcool, d'opioïdes, de cocaïne ou de tabac = 91% à 98%). Dans cette étude, Gauld et al. (2023) conclurent que le seul symptôme relativement central et robuste du TUS était celui du *craving* (z-scores = 3.96 – 6.17), suggérant un haut niveau de d'interaction avec l'entière du réseau de symptômes du TUS. D'autres auteurs ont par ailleurs observé que les variations de *craving* prédisaient significativement l'usage de substance aux heures suivantes (Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2015; Cleveland et al., 2021; Gauld et al., 2023). Ainsi, sur la base de ces données, ces auteurs suggèrent la proposition d'un modèle universel et simplifié de la rechute dans le TUS : le modèle Stimuli - *Craving* – Usage (Auriacombe, Serre, et al., 2018). Ce modèle situe notamment le *craving* comme un médiateur spécifique des relations existantes entre l'exposition aux stimuli précédemment conditionnés à l'usage de substances, et l'usage subséquent (**Figure 3**; (Auriacombe, Serre, et al., 2018)). Conformément aux prédictions de ce modèle, Vafaie et al. ont, dans le cadre de leur revue systématique et méta-analyse, évalué l'association prospective et causale (*i.e.*, temps 1 avec temps 2) entre l'exposition aux stimuli, la réactivité aux stimuli, le *craving* induit par exposition aux stimuli de substance, le *craving* auto-rapporté (hors exposition aux stimuli) et la rechute dans l'usage de substance (Vafaie & Kober, 2022a). De façon générale, tel qu'analysé auprès de 51 788 participants (N = 237 études), tous les indicateurs de stimuli et de *craving* étaient prospectivement associés à une hausse

subséquente du risque d'usage de substances et de rechute (OR, 2.05 ; 95% CI, 1.94-2.15). De surcroît, cette tendance était notamment rapportée chez les usagers de cocaïne (OR, 1.98 ; N = 21 études & 2311 participants), suggérant ainsi que la hausse d'une unité de *craving* de cocaïne prédisait plus du double de risque subséquent d'usage (Vafaie & Kober, 2022b).

7.1.4. Conclusion et synthèse du chapitre

La cocaïne est la 2^{ème} substance illicite la plus consommée d'Europe. Dans un contexte de disponibilité mondiale accrue, son usage, aux effets pharmacologiques stimulants, implique un risque important de nombreuses complications sanitaires, ainsi qu'un coût social considérable. De surcroît, un usager sur 16 de cocaïne développera un TUC un an après son premier usage. Le TUC peut être défini globalement comme une perte de contrôle pathologique de la consommation de cocaïne malgré ses conséquences sur son fonctionnement social et professionnel. Parmi les processus majoritairement impliqués dans la rechute, le *craving* de cocaïne renvoie à une motivation d'usage non-volontaire, irrépressible et particulièrement bouleversante pour l'usager : il peut être non-seulement le plus intense de toutes les substances lorsqu'induit par exposition aux stimuli d'usage, mais aussi le plus fréquemment rapporté chez tous les usagers. Sur la base de nombreux modèles explicatifs du *craving*, ce dernier résulterait tant de l'interaction que de l'expérience consciente et non-consciente de composantes automatiques, cognitives et physiologiques liées à l'usage de substance. En outre, son rôle central dans le TUS, et plus particulièrement dans le TUC, est démontré. Ainsi, les relations prospectives et prédictives entre le *craving* et le risque subséquent de rechute suggèrent l'intérêt clinique du monitoring ainsi que de l'intervention centrée sur le *craving*, tant dans la compréhension que dans la prise en charge des TUC.

Dans le chapitre suivant, nous aborderons l'intérêt particulier du *craving* subjectif induit par exposition aux stimuli de substance dans de potentielles applications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques dans le TUC. Plus

spécifiquement, nous présenterons les apports et limites potentielles de ces applications centrées sur le *craving* au travers des paradigmes d'exposition classiques aux stimuli, *i.e.*, par photos, vidéo, imagerie mentale ou *in vivo*, suggérant ainsi l'intérêt de modalités d'exposition innovantes dans la prise en charge du TUC.

7.2. Chapitre II : L'exposition aux stimuli dans l'application clinique du craving induit de cocaïne

A « *Il n'y a pas de société sans drogue, il n'y en a jamais eu.* », Nicole Maestracci, présidente de la *Mission interministérielle Française de lutte contre les drogues et les conduites addictives* (MILDECA) ajoutait : « *Il n'y a pas non plus de solution miracle, ni en France, ni dans aucun pays.* » (Maestracci, 2001).

Bien que d'intérêt potentiellement pronostique, diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge du TUC, l'utilité du *craving* est dépendante de la validité psychométrique de son évaluation, *i.e.*, par sa capacité à mesurer l'expression d'un désir obsessionnel et orienté vers un usage spécifique de substance (Tiffany & Wray, 2012).

Sur un plan de mesures objectives du *craving*, Koban et al. ont identifié récemment, à partir de données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), un marqueur neurobiologique prédictif de l'intensité de *craving* induit par exposition aux stimuli (Koban et al., 2023). Néanmoins, la complexité du dispositif d'acquisition de neuro-imagerie limite sa dissémination dans la compréhension et la prise en charge du *craving* au quotidien (Koban et al., 2023). D'autres auteurs, à l'instar de Baillet et al. (2023), ont démontré l'intérêt combiné des évaluations écologiques momentanées (EMA), des mesures psychophysiques d'activité du SNA (*e.g.*, rythme cardiaque, température et conductance cutanée, accélérométrie) et des algorithmes d'apprentissage automatique dans la discrimination d'épisodes de *craving* en situation quotidienne (pour revue : Baillet, 2023). Toutefois, la distinction de critères physiologiques de l'activation du SNA avec d'autres phénomènes

conceptuellement distincts du *craving* (e.g., le stress) demeure un défi dans la mesure physiologique du *craving* sans l'utilisation de mesures subjectives (Tiffany et al., 2012). De surcroît, dans leur méta-analyse (N = 128 études), Betts et al. rapportent que parmi 7 marqueurs physiologiques recensés, seul le *craving* tel que mesuré par la conductance cutanée démontrait un effet significatif d'induction en exposition aux stimuli de substance (g de Hedges = 0.19 ; Betts et al., 2021). Enfin, cet effet d'induction était inférieur à celui observé à l'aide de mesures subjectives du *craving* (g = 0.71). Ainsi, Betts et al. (2021) suggèrent qu'une limite inhérente aux mesures physiologiques dans la mesure du *craving* résiderait dans leur faible sensibilité à la manipulation du stimulus dans un contexte d'exposition aux stimuli. Pour ces raisons, la mesure subjective et auto-rapportée du *craving* reste la référence dans son évaluation (Cavicchioli et al., 2020). De plus, son usage constitue un meilleur prédicteur du risque subséquent d'usage et de rechute (OR = 2.16 à 3.01 ; N = 34 à 166 études & 6408 à 41440 participants) comparativement aux mesures biologiques et physiologiques de réactivité (OR = 2.15 ; N = 25 études & 1422 participants ; Vafaie & Kober, 2022b).

Ainsi, de nombreux questionnaires multi-items de type Likert ont été développés dans l'évaluation du *craving* de cocaïne. Le *Craving Cocaïne Questionnaire – Brief* (CCQ-Brief) demeure à ce jour une des seules mesures subjectives et auto-rapportées du *craving* traduite en français ; ses propriétés psychométriques ont été démontrées auprès d'un échantillon de 131 patients usagers de cocaïne francophones traités pour TUC (Karila et al., 2011). Le CCQ-Brief Version Française consiste en une brève mesure auto-rapportée de l'intensité de *craving* de cocaïne

ressentie par l'utilisateur au moment de son administration. Sa structure consiste en 10 items explicites à l'expérience de *craving* de cocaïne (e.g., « J'ai une forte envie de cocaïne ») auxquels les participants répondent à l'aide d'une échelle de Likert à 7 points (« Pas du tout d'accord » à « Entièrement d'accord »). Par ailleurs, malgré la nature à la fois dynamique et obsessionnelle attribuée au *craving*, rares demeurent les mesures subjectives ciblant d'autres caractéristiques que son intensité, à l'instar de la fréquence et de l'intrusivité (Tiffany & Wray, 2012). C'est le cas du questionnaire de l'*Obsessive-Compulsive Cocaine Scale* (OCCS), centré sur la composante cognitive obsessionnelle et compulsive du *craving* de cocaïne, et dont les propriétés psychométriques ont été validées également auprès d'un échantillon de 120 patients traités pour TUC (Vorspan et al., 2012). Malgré l'existence de ces mesures multi-items, dans leur revue, Tiffany et Wray (2012) notent que le *craving* continue d'être principalement évalué, dans le cadre d'applications cliniques et thérapeutiques, à l'aide de mesures catégorielles à un seul item. Ce type de mesure, principalement sous la forme d'item de type Likert ou d'échelle visuelle analogique (Figure X – Echelle Visuelle Analogique du *Craving* de Cocaïne), a pourtant démontré ses limites de validité dans l'évaluation du *craving* en termes de validité interne (Tiffany & Wray, 2012).

7.2.1. Le *craving* induit par exposition aux stimuli

Plus largement, le *craving* subjectif reste mesurable par deux approches : hors exposition et induit par exposition. Ces mesures de *craving* hors-exposition s'obtiennent sur la base d'un rappel rétrospectif de son émergence au cours d'une période donnée, en ciblant l'émergence de caractéristiques supposément stables du

craving, ainsi dit *de trait*, au cours du temps (e.g., « A quel point avez-vous ressenti du *craving* au cours de la semaine passée ? »). A l'inverse, d'autres mesures subjectives hors-exposition peuvent évaluer l'expérience d'un *craving* supposée variable au cours temps et tel que rencontrée par l'utilisateur au moment de l'évaluation (e.g., « A quel point ressentez-vous du *craving* au moment où je vous pose cette question ? ») : c'est le *craving* ainsi dit *d'état* (Tiffany et al., 2012). Toutefois, la distinction dans l'évaluation du *craving* d'état et de trait s'avère difficile en pratique. Cette difficulté s'illustre, entre autres, par de fortes corrélations observées auprès d'utilisateurs de cocaïne entre ces deux types de *craving* (Tiffany & Wray, 2012). Ainsi, considérant les biais relatifs à la mesure rétrospective, ces associations suggèrent que les réponses aux mesures de trait seraient influencées par les niveaux de *craving* d'état des répondants au moment de leur mesure et échouent à représenter spécifiquement la tendance au *craving* des usagers au cours d'une période passée (Tiffany & Wray, 2012).

A l'inverse, le *craving* subjectif peut également être mesuré sur la base de son expression par exposition du répondant à des stimuli extéroceptifs ou intéroceptifs conditionnés à l'usage de substances: c'est le paradigme d'induction de *craving* par exposition (Drummond, 2000). Les modèles centrés sur le conditionnement classique ont considérablement influencé l'explication du paradigme d'induction de *craving* par exposition aux stimuli (Skinner & Aubin, 2010). Selon ce modèle du conditionnement Pavlovien, l'induction de *craving* par exposition s'explique dans l'usage chronique de substances par association entre un stimulus spécifique initialement « neutre », (e.g., la vue d'un pair), un stimulus inconditionnel (e.g.,

l'usage de substance) et sa réponse inconditionnelle (*e.g.*, le *craving*). Si bien que la présence du stimulus neutre, et désormais dit conditionnel, suffira, en l'absence du stimuli inconditionnel, à induire une réponse dite conditionnelle de *craving* (Skinner & Aubin, 2010). Toutefois, cette hypothèse reste valide uniquement si le conditionnement et le contrôle du stimulus conditionnel ont tous deux lieu en laboratoire (Tiffany, 1992). Néanmoins, ce modèle de réponse induite de *craving* conditionnée à des stimuli associés à l'usage de substances demeure largement corroboré sur le plan neurobiologique et comportemental (pour revue : Seo & Sinha, 2014).

7.2.1.1. Potentiel pronostique et diagnostique du *craving* induit

Ainsi, plusieurs arguments soutiennent l'intérêt pronostique et diagnostique de la mesure subjective de *craving* induit par exposition plutôt qu'hors exposition. En effet, puisque l'induction de *craving* par exposition relève d'une réponse à des stimuli réels ou simulés liés à l'usage de substance, certains auteurs argumentent que le *craving* induit par exposition offrirait une meilleure estimation de la relation réelle, prédictive ou prospective, existant entre le *craving* et le risque précipité de rechute (Vafaie & Kober, 2022b). Ainsi, dans leur méta-analyse de 58 études (N = 6408 participants), Vafaie et al. rapportent qu'une hausse d'une unité de *craving* subjectif induit par exposition aux stimuli à un temps 1 serait associée à plus du triple des risques subséquent d'usage et de rechute à un temps 2 (OR = 3.01), contre plus du double pour le *craving* auto-rapporté hors exposition (OR = 2.16 ; N = 166 études & 41440 participants) ainsi que pour le *craving* tel que mesuré par la réactivité aux stimuli (OR = 2.15 ; N = 25 études & 1422 participants ; Vafaie & Kober, 2022a). Plus

particulièrement dans le TUC, Sinha et al. suggèrent, dans leur échantillon de 49 participants usagers, que le *craving* subjectif et physiologique de cocaïne induit par exposition aux stimuli prédit tant la vitesse que la sévérité de la rechute subséquente, et ce, jusqu'à 90 jours après mesure du *craving* (Sinha et al., 2006). D'autres auteurs, à l'instar de Kosten et al. (2005) rapportent, à partir de mesures IRMf auprès de 17 patients traités pour TUC, que la réactivité cérébrale induite par exposition aux stimuli prédit et discrimine les patients en situation subséquente de rechute, des usagers demeurant abstinents (Kosten et al., 2006).

Par ailleurs, d'autres auteurs suggèrent l'intérêt potentiel du *craving* induit par exposition aux stimuli de substances dans une application diagnostique du TUC (Vafaie & Kober, 2022b; Tiffany & Wray, 2012). Dans leur méta-analyse de 16 études auprès d'usagers de cocaïne, Cavichioli et al. suggèrent que le *craving* induit, tel qu'évalué par des mesures subjectives et objectives, constituerait un discriminateur modéré des usagers actifs et abstinents non-seulement dans le TUC (d de Cohen = 0.49), mais plus que dans le TUA ($d = 0.31$; $Z = 4.28$) ainsi que le trouble d'usage d'héroïne (TUH ; $d = 0.16$; $Z = 8.54$; Cavicchioli et al., 2020). Enfin, dans un échantillon de 221 patients usagers, Vorspan et al. (2015) suggèrent que, lorsque combiné à la fréquence d'usage, le *craving* subjectif de cocaïne induit par exposition aux stimuli augmente considérablement la prédiction du diagnostic de TUC tel qu'évalué selon les critères du DSM-IV ($R^2 = 0.146$ à 0.326 ; Vorspan et al., 2015).

7.2.1.2. Intérêt du cadre d'exposition dans l'utilisation du *craving* induit

Ainsi, les études précédentes ont souligné l'intérêt du *craving* auto-rapporté et induit par exposition aux stimuli comme cible clinique, tant pour le monitoring que pour la prise en charge thérapeutique du TUS, et plus particulièrement, du TUC.

Cependant, puisque le *craving* subjectif induit s'inscrit dans un paradigme d'exposition aux stimuli, de nombreuses études suggèrent que les caractéristiques du cadre d'exposition pourraient déterminer et limiter sa valeur pronostique et diagnostique dans le TUS. Par exemple, dans leur méta-analyse de 128 études, Betts et al. suggèrent que seules les caractéristiques des environnements d'exposition modéreraient significativement l'effet de l'exposition aux stimuli sur l'induction du *craving*, comparativement aux caractéristiques des participants et à celles propres à la méthodologie d'exposition (Betts et al., 2021). Par ailleurs, Betts et al. rapportent, dans leur méta-analyse, que les environnements d'exposition inhérents aux évaluations écologiques et momentanées (EMA) généreraient des *cravings* largement supérieurs (g de Hedges = 0.94) à ceux observés en laboratoire ($g = 0.7$; $Z = 3.26$; (Betts et al., 2021). Enfin, dans leur méta-analyse, Vafaie & Kober (2022b) suggèrent que le *craving* subjectif induit par exposition combinant des stimuli photographiques et *in vivo* prédirait davantage le risque subséquent de rechute (OR = 2.59 à 3.42 ; $N = 18$ à 53 études & 1022 à 9167 participants), comparativement au *craving* induit par exposition vidéo, basée sur l'imagerie mentale seule ou combiné à l'*in vivo*, ainsi qu'au *craving* induit par le stress (OR = 1.35 à 2.11 ; $N = 4$ à 12 études & 693 à 4959 participants ; Vafaie & Kober, 2022b). Ainsi, ces études corroborent l'intérêt de modalités d'exposition extéroceptives, photoréalistes et écologiquement

représentatives d'une situation réelle d'usage dans l'utilisation du *craving* induit comme mesure pronostique du TUC. De surcroît, ces études corroborent la logique des modèles centrés sur l'apprentissage classique voulant, qu'en exposition, la représentativité des stimuli présentés quant à ceux rencontrés par l'utilisateur et conditionnés à son milieu écologique d'usage de substances exacerbe la réponse de *craving* induite (Skinner & Aubin, 2010).

Cet intérêt de la validité écologique des stimuli en exposition dans l'induction d'une réponse authentique de *craving* est également corroboré par de nombreuses études centrées sur l'exposition *in vivo* aux stimuli. Par exemple, dans leur étude auprès de 129 participants fumeurs réguliers exposés à des stimuli d'usage de cigarettes, une étude a montré que l'exposition *in vivo*, *i.e.*, combinant des stimuli multi-sensoriels réels dans des situations d'usage simulées (*e.g.*, manipuler et sentir une cigarette en présence de pairs fumeurs fictifs), était perçue comme la modalité la moins artificielle des modalités « classiques » ou « traditionnelles » d'exposition aux stimuli (*i.e.*, *in vivo*, basée sur l'imagerie mentale ou scriptée ; Niaura et al., 1998). Plus particulièrement, les participants fumeurs exposés à ces situations d'usage *in vivo* rapporteraient des *cravings* et une réactivité physiologique significativement plus importants que ceux exposés par vidéo ou par imagerie mentale (Shadel et al., 2001; Niaura et al., 1998).

D'autres études auprès d'utilisateurs d'alcool et de nicotine suggèrent que le *craving* induit par exposition *in vivo* aux stimuli serait sensible à la distance spatio-temporelle des stimuli présentés (*i.e.*, proximale ou distale) par rapport à l'usage réel de substance, ainsi qu'à leur combinaison complexe (Staiger & White, 1988; Niaura

et al., 1992). Dans leur étude conduite auprès de 56 fumeurs réguliers de cigarettes, Niaura et al. ont montré que la réponse de *craving* subjective induite par exposition était spécifique à la combinaison *in vivo* de stimuli proprioceptifs, visuels, et haptiques à des stimuli olfactifs ainsi que sociaux (Niaura et al., 1992). Par exemple, les usagers de nicotine exposés à une manipulation *in vivo* de cigarette exprimaient une amplitude de *craving* distincte selon la présence ou l'absence d'interaction avec des pairs consommateurs (Niaura et al., 1992). Une autre étude suggéra, auprès de 12 buveurs réguliers d'alcool, un pattern de réponse physiologique induite spécifique à la présence de stimuli proximaux d'usage (*i.e.*, la consommation d'une boisson alcoolisée) complexe d'usage d'alcool (*e.g.*, une pièce aménagée de consommation) en exposition aux stimuli (Staiger & White, 1988). Ces études corroborent les résultats d'une autre étude conduite auprès de 62 fumeurs réguliers, dans laquelle les participants exposés à des stimuli proximaux d'usage de cigarettes rapportaient un *craving* de nicotine largement supérieur ($d = 1.41$) à celui rapporté lorsque exposés à des stimuli distaux d'usage de cigarettes ($d = 1.07$; Conklin et al., 2008). De surcroît, ces stimuli proximaux d'usage de cigarettes étaient considérés par les participants exposés comme significativement plus vivides, réalistes et de valence émotionnelle différente comparativement aux stimuli d'usage distaux (Conklin et al., 2008).

Dans l'ensemble, les études présentées suggèrent le potentiel d'utiliser dans un paradigme clinique ou scientifique d'induction de *craving* de cocaïne, des environnements d'exposition multisensoriels, plus réalistes et écologiquement valides à l'usage de substance. Ce cadre d'exposition écologique permettrait

notamment d'induire et de prédire, en exposition aux stimuli, une réponse de *craving* supposément représentative de celle exprimée par l'utilisateur dans son milieu réel d'usage. Il apparaît donc logique de postuler que l'induction d'une réponse de *craving* écologiquement valide pourrait être d'intérêt non-seulement dans un cadre de monitoring clinique du *craving* (e.g., à des fins diagnostiques ou pronostiques), mais aussi de traitement TUS centré sur le *craving*. En effet, certaines études suggèrent que l'intensité de *craving* induite par exposition prédirait non-seulement la réduction subséquente de *craving*, la latence d'usage, la sévérité du TUS que la restauration du *craving* induit, et ce, jusqu'à 6 mois post-traitement centré sur le *craving* induit (Unrod et al., 2014; Drummond & Glautier, 1994).

7.2.2. Les thérapies par exposition aux stimuli centrées sur le *craving*

Dans une méta-analyse de 34 essais contrôlés auprès 2340 patients, les interventions psychosociales démontrent de façon générale un potentiel d'efficacité modéré dans le traitement du TUS (d de Cohen = 0.45); Dutra et al., 2008). En particulier, les thérapies comportementales et cognitives (TCC) combinées à la gestion des contingences seraient particulièrement efficaces dans le traitement du TUS (N = 2 études ; d = 1.02 ; Dutra et al., 2008). Les TCC s'inscrivent dans 3 courants théoriques, *i.e.*, comportementalistes, cognitivistes, ou émotionnels, et ciblent, entre autres, les déterminants environnementaux, comportementaux, cognitifs et affectifs de l'usage de substance (Magill et al., 2019). De plus, les TCC favorisent l'apprentissage de stratégies de *coping* vouées à maintenir l'abstinence du patient ainsi que la réduction des risques liés à l'usage de substances (Magill et al., 2019). Plusieurs méta-analyses suggèrent que les TCC seraient modérément efficaces dans

le traitement général du TUS, comparées à un traitement minimal (*e.g.*, liste d'attente ; $g = 0.58$) ou à un traitement non spécifique au TUS (*e.g.*, traitement de routine; $g = 0.18$) et ce, jusqu'à 8 mois post-traitement (Mehta et al., 2021; Magill et al., 2019). Toutefois, leur efficacité dans le traitement du TUC s'avèrerait limitée, puisque démontrée comme faiblement efficace ($g = 0.126$; $N = 13$ études ; Magill & Ray, 2009). Ces résultats soulignent les limites potentielles des TCC dans la prévention de la rechute et le maintien de l'abstinence, notamment dans le TUC.

De façon importante, la réduction du *craving* induit semble être le mécanisme clé dans la prévention de la rechute et le traitement du TUS, et plus particulièrement, du TUC (pour une revue systématique: Auriacombe et al., 2016; Fang et al., 2022). Dans leur méta-analyse de 36 essais pharmacologiques contrôlés et randomisés du TUA, Nieto et al. ont montré que la réduction du *craving* induit par exposition aux stimuli prédit, bien que marginalement, la réponse thérapeutique subséquente sur la sévérité de l'usage ($B = 0.253$, $p = 0.09$; Nieto et al., 2024). De même, dans un échantillon de 30 patients traités pour TUC, la réduction de l'usage de cocaïne suite à la psychothérapie était médiée par la réduction de l'expérience de *craving*, et ce, jusqu'à un mois post-traitement (Goetz et al., 2019). C'est pourquoi nombre d'interventions psychothérapeutiques ciblent l'identification et la gestion du *craving* en situation à risque de rechute (Auriacombe, Serre, et al., 2018). C'est le cas des thérapies par exposition aux stimuli, dites « TES » (Conklin & Tiffany, 2002; Mellentin et al., 2017), qui s'intègrent, elles-aussi, dans le champ des TCC. Les TES se centrent essentiellement sur l'exposition du patient aux stimuli associés au déclenchement du *craving*, ainsi que sur l'entraînement de stratégies de coping efficaces dans la

réponse et la réduction du *craving* induit (Mellentin et al., 2017). Toutefois, les mécanismes de changements associés aux TES centrées sur le *craving* restent mal identifiés (Conklin & Tiffany, 2002). Ceux-ci peuvent impliquer, entre autres, le façonnement de réponses comportementales et émotionnelles pouvant diminuer l'activation du système nerveux sympathique inhérente au *craving* (e.g., relaxation centrée sur la stimulation vagale ; Gerritsen & Band, 2018). Néanmoins, l'hétérogénéité des interventions de TES limite la compréhension de ses mécanismes actifs et l'évaluation spécifique de leur efficacité (Magill & Longabaugh, 2013). Par exemple, la réduction d'une réponse *craving* induite peut s'expliquer par des mécanismes non-spécifiques à la thérapie, e.g., le monitoring thérapeutique, comme par des mécanismes d'apprentissage spécifiques à l'exposition aux stimuli en TES.

7.2.2.1. Limites de l'extinction dans les TES

Inscrite dans le 1^{er} courant comportementaliste des TCC, l'extinction est considérée en psychothérapie comme l'un des processus les plus fiables et fondamentaux impliqués dans la réduction de comportements appris et non-désirables, tels que le *craving* induit par exposition (Lay & Khoo, 2021). Appliquée au cadre des TES centrée sur le *craving*, l'extinction peut être définie comme la réduction d'une réponse conditionnelle de *craving* suite à la présentation répétée et non-renforcée de son stimuli conditionnel, i.e., par absence d'usage concomitant ou subséquent de substances (Lay & Khoo, 2021; Drummond, 2000). Toutefois, plusieurs études comportementales suggèrent que cette extinction de la réponse conditionnelle de *craving* ne semble ni durable au long-terme, ni systématique aux situations à risque d'usage en dehors de celles simulées dans le cadre de TES. Par

exemple, Mellentin et al. (N = 7 études) et Kiyak et al. (N = 11 études) indiquèrent dans le TUA, un effet nul à faible de la TES centrée sur l'extinction, lorsque comparée à des thérapies contrôles spécifiques et non-spécifiques au TUS, tant sur la réduction du nombre verres consommés ($g = 0.07$ à -0.35) que sur le risque de rechute (OR = -0.58), et ce, jusqu'à 6 mois post-traitement (Kiyak et al., 2023; Mellentin et al., 2017). De surcroît, les auteurs suggérèrent une absence d'effet général de la TES centrée sur l'extinction du *craving* induit (Mellentin et al., 2017). Dans une méta-analyse de 9 essais contrôlés, une absence d'effet général et significatif de la TES sur la réduction de l'usage de substances dans le TUS a été observée, et ce, jusqu'à 12 mois post-traitement ($d = 0.09$; Conklin & Tiffany, 2002a). Ainsi, les auteurs conclurent que la TES centrée sur l'extinction échouerait à démontrer une efficacité dans le traitement du TUS (Conklin & Tiffany, 2002a).

C'est pourquoi certains auteurs soulignent le risque d'un retour de la réponse de *craving* conditionnelle après traitement ou en présence de stimuli d'usage extérieurs au cadre d'exposition (Conklin & Tiffany, 2002). Selon Lay et Khoo (2021), cette limite clinique majeure à l'efficacité des TES réside dans le fait que l'extinction serait transitoire et qu'une réponse initialement conditionnée puis éteinte peut se rétablir sous une multitude de conditions (pour revue : Lay & Khoo, 2021). Appliqué aux TUS, cela suggère qu'une association entre un stimulus conditionnel et une réponse conditionnée de *craving* induite n'est jamais complètement effacée par extinction, mais que l'extinction résulte en la production d'un nouvel apprentissage associatif entre le stimulus conditionnel et une réponse alternative au *craving* (e.g., nulle ou diminuée Lay & Khoo, 2021). La récupération de la réponse originelle de

craving serait alors inhibée (Craske et al., 2014). De surcroît, l'expression de cette réponse alternative, plutôt que de la réponse conditionnée originelle de *craving*, serait particulièrement dépendante des stimuli environnementaux présentés à l'utilisateur post-extinction (Lay & Khoo, 2021).

7.2.2.2. Intérêt du cadre d'exposition dans l'extinction du *craving* induit

Après extinction, le phénomène de rebond du *craving* se caractérise par la réémergence, en présence du stimuli conditionnel, de la réponse conditionnelle de *craving* telle qu'initialement observée avant extinction. Cet effet rebond d'une réponse conditionnelle de *craving* peut notamment faire suite à l'exposition de l'utilisateur, post-extinction, à des stimulus inconditionnellement déclencheurs de *craving*, *i.e.*, à l'usage de substance (Conklin & Tiffany, 2002). Ainsi, le rebond du *craving* peut être considéré comme une limite importante dans l'efficacité au long terme des TES, dans la mesure où l'usage ou la rechute seraient particulièrement fréquents, notamment, dans le TUC. Et pour cause, Dutra et al. rapportent dans leur méta-analyse que seulement 26.5% des patients traités pour TUS par TCC atteignent l'abstinence post-traitement (Dutra et al., 2008). De surcroît, 68.3% des usagers de cocaïne continuent de consommer après traitement, contre 63.8% des usagers d'opiacés (Dutra et al., 2008). Cependant, plusieurs études chez l'animal suggèrent qu'une exposition prolongée et non-renforcée au contexte de rechute post-extinction pourrait justement diminuer cet effet rebond d'une réponse éteinte de *craving* en présence de son stimuli conditionnel (Bouton 1994 ; Bouton 1979).

Un autre mécanisme semblable à l'effet rebond et considéré comme déterminant dans la temporalité de l'extinction est l'effet *renewal*. Après extinction,

un stimuli initialement conditionnel à une réponse de *craving* acquiert deux significations : l'une associée au contexte dans lequel le conditionnement de la réponse conditionnelle de *craving* a eu lieu, et l'autre associée au contexte dans lequel l'extinction de la réponse conditionnelle de *craving* a été apprise (Conklin & Tiffany, 2002). L'effet *renewal* suggère que le contexte dans lequel ce stimulus sera présenté déterminera laquelle des deux significations acquises sera exprimée (Conklin & Tiffany, 2002). Cet effet peut s'illustrer dans le TUC par l'exemple d'un usager de cocaïne consommant et conditionnant une réponse de *craving* à la vue de cocaïne, dans son appartement (environnement A). L'usager pourrait constater ensuite, en TES, l'extinction de sa réponse de *craving* à la vue de cocaïne, mais dans un cadre de consultation en hôpital (environnement B). Malgré cela, une fois retourné dans son appartement (environnement A), cet usager pourra, à la vue de cocaïne, constater l'expression de réponse de *craving* telle qu'observée avant extinction (Conklin & Tiffany, 2002). Ainsi, si le conditionnement d'une réponse de *craving* se généralise facilement à un ensemble de stimuli semblables au stimulus conditionnel, le processus d'extinction serait quant à lui plus spécifique à son contexte (Bouton & Ricker, 1994). C'est pourquoi la diversité des contextes d'extinction, ainsi que leur représentativité à l'égard des contextes d'usage du patient pourraient favoriser la généralisation de l'extinction de la réponse conditionnelle de *craving* à d'autres contextes à risque de rechute (Conklin & Tiffany, 2002).

Enfin, certains auteurs argumentent que si l'extinction d'une réponse conditionnelle de *craving* à un stimulus conditionnel contextuel à l'usage implique la présentation répétée et non-renforcée de ce stimulus, *i.e.*, par absence d'usage

concomitant, cette procédure ne permet ni l'extinction des associations entre stimuli inhérents à l'administration de substances (*e.g.*, préparation ou administration d'une injection de cocaïne) et la réponse conditionnée de *craving*, ni l'extinction de la relation instrumentale du *craving* à l'usage, en situation d'usage (Conklin & Tiffany, 2002). Cette limite de l'extinction spécifique aux stimuli présentés serait alors majeure dans l'efficacité des TES puisqu'aucun des essais de TES synthétisés par Conklin et Tiffany n'ont exposés des usagers à un usage non-renforcé de substances, *i.e.*, sans ses effets renforçateurs, en raison des inconvénients sécuritaires et pratiques inhérents à une situation réelle d'usage (Mazza et al., 2021).

7.2.3. Conclusion et synthèse du chapitre

De nombreuses études ont suggéré l'intérêt pronostique et diagnostique spécifique au *craving* induit par exposition aux stimuli liés à l'usage tant dans la prédiction de la rechute que de la sévérité du TUC, comparativement aux mesures physiologiques de réactivité ainsi qu'aux mesures subjectives de *craving* obtenues hors exposition. En effet, les caractéristiques et le contenu du cadre d'exposition modèrent la réponse conditionnelle de *craving* induite ainsi que potentiellement sa capacité à refléter une réponse typique de l'utilisateur en situation écologique à risque d'usage. Ainsi, plusieurs études dans le TUS suggèrent l'intérêt de disposer de modalités d'exposition extéroceptives, photoréalistes et représentatives d'une situation réelle d'usage dans une perspective de monitoring écologique tant du *craving* que de la rechute dans le TUC. D'autre part, nombre d'études suggèrent l'intérêt de la réduction du *craving* induit dans le traitement du TUS via des procédures d'exposition, *i.e.*, par exposition répétée et non-renforcée du stimuli conditionnel de la réponse de *craving*. Cependant, le maintien d'une réponse éteinte de *craving* en milieu écologique de l'utilisateur, plutôt que le rappel de son induction conditionnelle, pourrait être spécifique à l'environnement d'extinction en TES. Par exemple, le nombre de contextes d'extinction ainsi que leur représentativité à l'égard des contextes d'usage du patient pourraient favoriser la généralisation de l'extinction de la réponse conditionnelle de *craving* à d'autres contextes à risque de rechute. De plus, certaines études suggèrent que l'exposition prolongée et non-renforcée au contexte de rechute post-extinction pourrait diminuer la restauration de la réponse conditionnelle et éteinte de *craving*. Cela suggère ainsi l'intérêt, en TES du TUC, de

disposer de modalités d'exposition thérapeutique tout aussi représentatives qu'adaptables au milieu écologique du patient, à l'instar de l'exposition par réalité virtuelle (RV), que nous introduirons dans le chapitre suivant. Enfin, l'incapacité dans un contexte d'extinction thérapeutique, pour des raisons pratiques et de sécurité, des modalités d'expositions classiques (*i.e.*, *in vivo*, photographiques, par vidéo ou par imagerie mentale) d'exposer l'utilisateur aux stimuli réalistes et particulièrement proximaux aux effets de l'usage (*e.g.*, préparation et administration d'une injection de substance placebo) ne permettrait pas d'élargir les effets de la TES à l'association entre ces stimuli périphériques à l'usage et une réponse conditionnelle de *craving* de cocaïne. Ainsi, ces études corroborent l'intérêt, dans un contexte de TES, d'environnements d'exposition représentatifs et adaptables aux expériences d'usage du patient, mais également sécurisés et contrôlables, à l'instar de ceux pouvant être offerts en thérapie par exposition aux stimuli en RV.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons l'intérêt de la RV comme paradigme d'exposition potentiellement dans l'induction de *craving* par exposition aux stimuli d'usage de substance. Plus particulièrement, nous soulignerons les limites actuelles de la littérature dont le développement pourrait encourager tant l'étude que la dissémination future de l'exposition par réalité virtuelle aux stimuli d'usage de cocaïne comme médium innovant d'induction de *craving*, mais aussi de monitoring et d'exposition thérapeutique dans le TUC.

7.3. Chapitre III : La réalité virtuelle comme paradigme innovant d'exposition **aux stimuli centrée sur le *craving* de cocaïne**

7.3.1. Historique de la réalité virtuelle

L'histoire de la réalité virtuelle (RV) s'est potentiellement écrite dès le 18^{ème} siècle, lorsque le peintre Anglais Robert Barker, dans une optique d'induire une illusion de présence dans un cadre de peintures entièrement circulaires, peignit en 1792 le premier panorama à 360° (du grec *pan* et *horama*, *i.e.*, « vision globale ») inauguré : « *London from the Roof of Albion Mills* » (**Figure 4** ; (Lescop, 2017)).



Figure 4 de (Wikimedia Commons, 2024a). London from the Roof of Albion Mills (Robert Barker, 1792)

Bien qu'aujourd'hui essentiellement proposée sur des applications visuelles, la RV s'inscrit conceptuellement aux bornes du continuum dit de la Réalité-Virtualité, tel que proposé par Milgram et Kishino en 1994 (**Figure 5** ; (Milgram & Kishino, 1994)). Etendu de l'environnement réel, *i.e.*, « constitué exclusivement d'objets réels », à la RV, *i.e.*, « constituée exclusivement d'objets virtuels », le continuum de la Réalité-Virtualité englobe un sous-type de réalités médiées par la technologie et dites mixtes (« RM », ou « MR », de l'anglais « *mixed reality* »), ou étendues (de l'anglais « *extended reality* » ou « XR »), allant de la réalité dite augmentée (« RA », ou « AR », de l'anglais

« *augmented reality* »), *i.e.*, relevant d'une représentation d'environnement essentiellement réelle et incorporée d'éléments virtuels (*e.g.*, *Pokémon Go*), à la virtualité dite augmentée (« VA », ou « AV », de l'anglais « *augmented virtuality* »), *i.e.*, relevant d'une représentation d'environnement essentiellement virtuelle et incorporée d'éléments réels (pour revue : Skarbez et al., 2021).

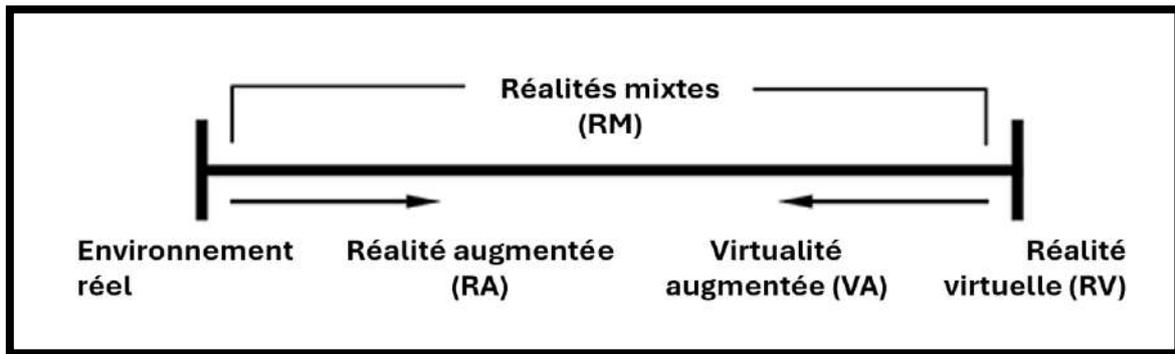


Figure 5 de (Skarbez et al., 2021). Continuum de la Réalité-Virtualité de Milgram et Kishino (1994)

La « nouvelle » technologie sous-jacente à la RV a dès lors trouvé sa forme matérielle (de l'anglais *hardware*) la plus contemporaine dès 1960, à l'instar de celle du *Telesphere Mask*, brevetée par l'inventeur Américain Morton Heilig (Figure 6; (Lescop, 2017)). Dans cette même perspective d'immersion de l'utilisateur dans un environnement tiers, la RV permettait déjà d'isoler et de saturer l'influx perceptuel de l'utilisateur par le biais d'un dispositif de télévision stéréoscopique, permettant ainsi la perception d'une image en 3 dimensions (3D ; Lescop, 2017; Abbas et al., 2023).

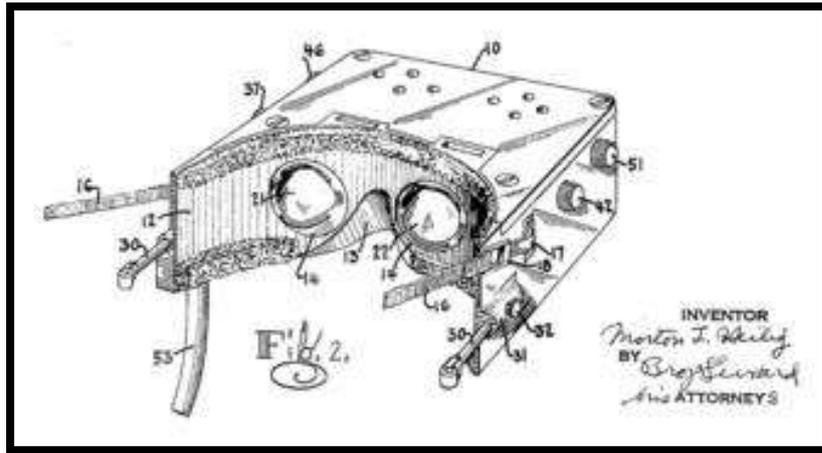


Figure 6 de (Wikimedia Commons, 2024b). Le Telesphere Mask de Morton Heilig (1960)

Aujourd'hui, l'usage de la RV est plus accessible (299\$ US en entrée de gamme) et s'est considérablement démocratisé depuis 2016, particulièrement sous l'essor considérable de la multinationale Américaine Meta (anciennement Facebook) et de son visiocasque Quest (Abbas et al., 2023; Sevilla, 2022). De surcroît, l'industrie de la RV, dont 90% des parts seraient détenues par Meta en 2022, est colossale : sa valeur pourrait atteindre 9.7 G\$ US en 2027 (Sevilla, 2022; Balasubramanian, 2022; Abbas et al., 2023). Parallèlement, les applications scientifiques et thérapeutiques de la RV se sont considérablement développées pour s'étendre sur un large spectre de dispositifs immersifs et réalistes, allant de l'écran en 2 ou 3 dimensions (3D), à la salle assistée par rétroprojection, ainsi qu'aux technologies de visiocasque à retour sensoriel et à suivi de position (Figure 7; (Abbas et al., 2023)). Par conséquent, la RV repose aujourd'hui sur un réseau de définition conceptuelle et de caractérisation technologique complexe et peu homogène. Cette terminologie confuse et parfois utilisée de manière interchangeable place ainsi la recherche contemporaine à risque

de représentations erronées de la RV et de ses apports spécifiques dans les domaines, entre autres, de l'éducation et de la santé (Abbas et al., 2023). Ainsi, dans leur revue systématique et linguistique de la littérature médicale centrée sur la RV de 2001 à 2021 (N = 88 études & 105 définitions), Abbas et al. (2023) suggèrent une définition empirique de la RV, adaptée au paradigme de la technologie immersive contemporain de 2023. Plus particulièrement, les auteurs proposent de définir la RV comme « une simulation d'environnement en 3D générée par ordinateur, vouée à répliquer des environnements du monde réel ou imaginaires, ainsi que leur interactions » (**Figure 8**; (Abbas et al., 2023)).



Figure 7 de (Frandroid, 2023). Exemple de visiocasque immersif de réalité virtuelle



Figure 8. Exemple de vue à la 1^{ère} personne en exposition par réalité virtuelle

7.3.2. Intérêt de L'ERV dans la prise en charge du TUS

Appliqué à la prise en charge des TUS, cette définition contemporaine de la RV est conforme aux conceptions employées en revues narratives et systématiques d'études centrées sur l'exposition par réalité virtuelle (ERV) aux stimuli de substance (Ghiță & Gutiérrez-Maldonado, 2018; Hone-Blanchet et al., 2014; Langener et al., 2021; Lebiecka et al., 2021; Segawa et al., 2020; Tsamitros et al., 2021).

Certains auteurs distinguent l'ERV par sa capacité certaine à pouvoir immerger partiellement (*e.g.*, à 180°) ou entièrement (*i.e.*, à 360°) l'utilisateur participant dans un environnement multisensoriel, majoritairement visuel, de stimuli liés à l'usage de substances (Cabrera et al., 2016; Langener et al., 2021; Lebiecka et al., 2021; Mazza et al., 2021; Rosenthal et al., 2022; Segawa et al., 2020; Tsamitros et al., 2021; Worley, 2019). De surcroît, certaines méta-analyses (N = 115 études & 6998

participants) suggèrent que cette capacité d'immersion spécifique à la RV, augmenterait chez le participant exposé, son sentiment de présence, *i.e.*, de se sentir comme réellement présent dans l'environnement simulé ($R = 0.316$), et ce, particulièrement dans le cadre d'ERV à retour sensoriel ou à suivi de position ($R = 0.408$; $N = 22$ études & 1566 participants; Cummings & Bailenson, 2016).

Par ailleurs, puisque l'ERV permet la simulation d'environnements en 3D, réalistes et interactifs, nombre d'auteurs attribuent à l'ERV aux stimuli d'usage de substance un haut niveau de validité écologique (sous-composante du sentiment de présence), en raison de son haut niveau de crédibilité des stimuli d'usage qu'elle présente quant aux situations d'usage réelles (Hone-Blanchet et al., 2014; Langener et al., 2021; Lessiter et al., 2001; Mazza et al., 2021; Segawa et al., 2020; Tsamitros et al., 2021). Ainsi, sur la base de son cadre écologiquement valide, ces auteurs argumentent que la TES en RV permettrait d'induire, selon la logique des modèles centrés sur le conditionnement, une réponse de *craving* particulièrement représentative de celle conditionnée à son milieu naturel.

Plus particulièrement, d'autres auteurs suggèrent que le réalisme inhérent à la RV serait spécifique à sa capacité d'exposer l'utilisateur de substances à des environnements complets de stimuli complexes d'usage, *i.e.*, combinant à la fois des stimuli proximaux (*e.g.* cigarettes) et distaux (*e.g.* magasin de cigarettes ; Paris et al., 2011). Par exemple, dans un essai contrôlé auprès de 24 fumeurs réguliers, l'intensité de la réponse de *craving* induite chez les usagers exposés en ERV à des stimuli complexes de cigarettes était supérieure à celle induite par des stimuli distaux seulement ($d = 0.58$; Paris et al., 2011). Ces résultats corroborent la logique

de conditionnement des modèles centrés sur l'apprentissage, voulant qu'en exposition, la représentativité des stimuli présentés quant à ceux réellement associés à l'usage exacerbe la réponse de *craving* induite (Skinner & Aubin, 2010). Par conséquent, cela suggère que la faculté de l'ERV à induire une réponse de *craving* écologiquement valide pourrait alors dépendre de sa capacité à présenter un ensemble complet de stimuli d'usage, *i.e.*, combinant des stimuli à la fois proximaux (*e.g.* cigarettes) et distaux (*e.g.* magasin de cigarettes ; Paris et al., 2011). Cet intérêt serait d'autant plus important en ERV, puisque le niveau de réalisme perçu des stimuli proximaux d'usage (*e.g.*, des boissons alcoolisées) prédirait fortement le niveau de réalisme perçu des stimuli complexes présentés ($B = 0.544$), et vice-versa ($B = 0.537$; Hernández-Serrano et al., 2021).

Par conséquent, nombre d'études suggèrent le potentiel tant pronostique que diagnostique du *craving* induit en RV dans la prise en charge du TUS (Langener et al., 2021). Par exemple, 15 des 19 études recensées par Langener et al. en RV dans le TUS rapportent une ou plusieurs relations significatives entre le *craving* induit et certaines caractéristiques cliniques des usagers exposés, *e.g.*, la sévérité du trouble d'usage, la sévérité de l'usage et le statut clinique de l'usager (pour revue : (Langener et al., 2021). Huit d'entre elles indiquent des tailles d'effet modérées à larges ($R = 0.45$ à 0.78 ; $d = 0.35$ à 1.46) et 2 d'entre elles suggéraient un excellent potentiel de la réponse physiologique de *craving* induite en RV dans la discrimination des sujets avec et sans trouble d'usage de méthamphétamine (TUM ; Ding et al., 2020; Langener et al., 2021a; Y. Wang et al., 2019). Plus particulièrement, dans une étude contrôlée et randomisée auprès de 46 fumeurs réguliers, le sentiment de présence des usagers

exposés en RV à des environnements d'usage de cigarettes prédisait modérément l'intensité de *craving* induite en réponse à ces stimuli ($B = 0.39$ à 0.60 ; Ferrer-García et al., 2012). La sévérité du trouble d'usage, quant à elle, ne prédisait l'intensité du *craving* induit que dans 1 des 7 environnements simulés en RV, contrairement aux 7 environnements pour le sentiment de présence. Ainsi, cela suggère d'une part que le sentiment de présence en RV serait, comparativement à la sévérité du trouble d'usage, un meilleur prédicteur de la réponse de *craving* induite en réponse aux stimuli de substance. D'autre part, cela suggère que la valeur potentiellement diagnostique de la réponse de *craving* induite en RV ($B = 0.50$) pourrait être sensible à des paramètres qualitatifs de l'exposition tels que le réalisme perçu des environnements présentés (Ferrer-García et al., 2012). En effet, dans une étude contrôlée auprès de 40 usagers d'alcool, Simon et al., suggèrent justement que le niveau de validité écologique de l'environnement simulé augmenterait l'intensité du *craving* induit en ERV aux stimuli de substances, et ce, particulièrement chez les usagers sévères qu'occasionnels d'alcool ($R = 0.59$ vs 0.11 ; $q = 0.43$; Simon et al., 2020). Ces résultats corroborent ceux d'une autre étude contrôlée auprès de 72 patients traités pour TUA, où le réalisme perçu des environnements simulés en ERV, médiait la relation prospective observée entre la sévérité du trouble d'usage et l'intensité du *craving* induit dans un contexte de thérapie par exposition aux stimuli en RV (TERV ; Hernández-Serrano et al., 2021). En d'autres termes, le *craving* induit par exposition aux stimuli en RV pourrait refléter la sévérité du TUS et ce plus particulièrement lorsque l'environnement simulé est perçu comme réaliste par l'utilisateur de substance.

Ainsi, le réalisme perçu de l'environnement, au-delà du sentiment de présence induit, pourrait être un mécanisme clé permettant à l'ERV aux stimuli d'usage d'induire une réponse de *craving* écologiquement valide et particulièrement représentative du trouble d'usage. De plus, ces études démontrent l'intérêt potentiel d'un dispositif écologiquement valide et immersif comme celui de l'ERV aux stimuli d'usage dans le monitoring du TUS. En effet, le sentiment de présence induit et le réalisme perçu des environnements présentés en RV pourraient prédire l'intensité de la réponse de *craving* induite. De plus, l'intensité de cette réponse de *craving* induite en RV refléterait la sévérité d'usage de substances et du TU de l'utilisateur et le niveau de réalisme perçu de l'environnement simulé accroîtrait le potentiel diagnostique du *craving* induit en ERV (Hernández-Serrano et al., 2021; Simon et al., 2020).

7.3.3. Faisabilité du *craving* induit par l'exposition en RV dans le TUC

Cependant, l'exposition aux stimuli de substances et la capacité d'induction de *craving* en RV demeure un point de départ à toute application scientifique, clinique et thérapeutique centrée sur le *craving* induit en exposition en RV dans le TUS, et par extension, dans le TUC. A ce titre, plusieurs études empiriques et revues systématiques concluent que l'ERV aux stimuli de substance, comparativement à des stimuli neutres, est faisable, et capable d'induire un *craving* subjectif de substance (pour revue : Wiebe et al., 2022). Toutefois, appliquée au TUC, seule une étude a évalué la faisabilité de l'induction de *craving* par ERV aux stimuli d'usage de cocaïne (Saladin et al., 2006). Conformément aux conclusions des revues narratives et systématiques dans le TUS en général, dans une étude contrôlée auprès de 11 usagers de cocaïne, l'exposition à des situations d'usage et d'offre de cocaïne s'est

montrée faisable et capable d'induire une hausse significative de *craving* de cocaïne, comparativement à l'ERV à des stimuli neutres (Saladin et al., 2006). Toutefois, leur échantillon n'incluait que des usagers de cocaïne basée, *i.e.*, de crack (Saladin et al., 2006), donc l'état actuel de la littérature ne permet pas de conclure à la capacité de l'exposition en ERV aux stimuli d'induire un *craving* de cocaïne chez tous types d'usagers, *i.e.*, d'usagers sniffeurs ou injecteurs.

Pourtant, plusieurs études suggèrent que l'induction écologique de *craving* par exposition aux stimuli dans le TUC pourrait être sensible et spécifique à la présence de stimuli complexes et typiques d'usage, *i.e.*, proximaux (*e.g.*, cocaïne non-basée en poudre, cuillère de dilution et seringue d'injection) et distaux (*e.g.*, pairs en train de sniffer ou de s'injecter de la cocaïne ; Carter & Tiffany, 1999; Johnson et al., 1998; Paris et al., 2011; Saladin et al., 2006). Par ailleurs, le principe même d'une extinction thérapeutique du *craving* induit conditionne de fait sa faisabilité à la disponibilité de ces stimuli par le biais d'environnements concrets de RV. Le développement de tels environnements en 3D, interactifs, immersifs et réalistes demeure à ce jour techniquement complexe et, chronophage. Si des solutions logicielles payantes existent, à l'instar des logiciels proposés par l'entreprise française C2CARE (C2CARE, 2024), ceux-ci restent génériques et difficilement adaptables aux besoins thérapeutiques d'une population clinique cible. Le processus de création d'environnements de RV repose sur une maîtrise de procédés et de technologies informatiques et graphiques particulières, généralement reconnues sous les professions de développeur ou ingénieur en RV. Par exemple, leur conception requiert, entre autres, des compétences en programmation et en

modélisation 3D pour la création d'éléments visuo-auditifs permettant l'interaction entre les mouvements exécutés par l'utilisateur, les capteurs positionnels du dispositif (*e.g.*, des visiocasques et des manettes sans fil), et l'environnement de RV dans lequel la perspective de l'utilisateur est immergée virtuellement à la 1^{ère} personne. Ces environnements sont ainsi le produit de consultations, d'expérimentations et d'évaluations auprès des utilisateurs cibles, *e.g.*, des professionnels de santé délivrant l'ERV et des usagers bénéficiaires du dispositif, dans l'optique d'assurer tant la concordance du dispositif de RV avec les besoins des utilisateurs que sa fonctionnalité une fois en application.

En conséquence il n'existe, à notre connaissance de la littérature, aucune application de RV développée dans une perspective d'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne sniffée, inhalée et injectée, et de surcroît, libre d'accès. Ainsi, cela limite l'étude tant de la faisabilité de l'induction de *craving* de cocaïne par ERV, que son applicabilité ultérieure à des fins cliniques et thérapeutiques chez tous types d'usagers.

Enfin, bien que perçue comme potentiellement bénéfique dans le monitoring et la prise en charge du TUS par les professionnels de santé (*i.e.*, travailleurs sociaux, infirmiers et psychologues ; Skeva et al., 2021), certaines considérations éthiques demeurent quant à l'acceptabilité d'un dispositif d'ERV aux stimuli, et ce, notamment auprès d'usagers de cocaïne. Par exemple, la magnitude tant du *craving* induit que de son affect négatif pourraient persister jusqu'à 2.5 heures après exposition *in vivo* aux stimuli de substance (Lundahl & Greenwald, 2016). Cela suggère une limite potentiellement majeure de l'acceptabilité de l'ERV aux stimuli dans le TUC, tant au

vu du risque de persistance du *craving* de cocaïne induit, de l'intensité de son expérience, que du risque subséquent impliqué de rechute (Lundahl & Greenwald, 2016; Carter & Tiffany, 1999; Vafaie & Kober, 2022a).

Par conséquent, l'utilisation potentielle de l'ERV aux stimuli se veut, sur un plan éthique, conditionnelle à la capacité de prévenir toute persistance de *craving* en dehors de son cadre d'induction. A ce titre, Ehrmann et al. démontrèrent auprès un échantillon de 69 patients traités en ambulatoire pour TUC, que l'exposition à des stimuli de cocaïne suivie d'une activité thérapeutique supervisée centrée sur la réduction du *craving* induit n'augmente pas le risque subséquent d'usage de cocaïne, comparativement à une exposition à des stimuli neutres (Ehrman et al., 1998). Plus particulièrement, auprès de 19 patients traités pour TUC, la pratique de relaxation centrée sur le contrôle respiratoire post-exposition aux stimuli s'est montrée bénéfique dans la réduction du *craving* de cocaïne induit et pour l'identification de patients particulièrement à difficultés d'auto-régulation et à risque de rechute (Margolin et al., 1994). Enfin, sur un plan distinct des méfaits attribuables au *craving* induit, Parsons souligne que la perception prolongée et non-encadrée d'environnements simulés et immersifs en RV expose, entre autres, son utilisateur à un risque de cybermalaise, ou de mal du simulateur (de l'anglais *cybersickness* ; pour revue : Parsons, 2021). Le cybermalaise résulterait de disparités de mouvements du corps telles que perçus en ERV par les système vestibulaire, proprioceptif, et visuel ; il est caractérisé par des symptômes de nausée, de perturbation oculomotrice et de désorientation post-ERV, pouvant concerner jusqu'à 65% des utilisateurs (pour une revue : Garrido et al., 2022; Parsons, 2021). C'est pourquoi il est recommandé avant

l'utilisation de RV de dépister systématiquement les utilisateurs particulièrement susceptibles au cybermalaise, et l'emploi d'interfaces de RV au design à faible risque de mal du simulateur (pour revue systématique : Ang & Quarles, 2023; Freiwald et al., 2020).

Ainsi, si l'utilisation du *craving* induit par ERV aux stimuli d'usage s'avère d'intérêt dans la prise en charge du TUC, son application demeure à ce jour limitée non-seulement par le manque d'environnements de RV adaptés à sa mise œuvre, mais aussi à l'étude inédite de sa faisabilité auprès de tous types d'usagers de cocaïne.

7.3.4. Capacité générale d'induction de *craving* en exposition par RV

Par ailleurs, bien que nombre d'études suggèrent l'intérêt de l'ERV dans l'induction de *craving* de substance, Pericot-Valverde, Germeroth et Tiffany (2016) argumentent qu'une limite imputable aux revues narratives et systématiques de ces études est qu'elles formulent une conclusion subjective, non-quantitative et non-robuste à propos de la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* de substance (Pericot-Valverde et al., 2016). Les méta-analyses, qui sur la base d'une revue systématique, consistent essentiellement en une combinaison quantitative et statistique d'un panel prédéfini d'études pondérée par leur niveau d'hétérogénéité, sont souvent considérées comme incontournables dans la délivrance de conclusions et recommandations précises dans la littérature des TUS (Deeks et al., 2023; Thomas et al., 2023). Or, dans les deux seules méta-analyses publiées à ce jour et centrées sur l'induction de *craving* en RV, l'ERV aux stimuli d'usage de cigarettes, comparativement à des stimuli neutres, s'est montrée capable d'induire de fortes

hausse de *craving* subjectif auprès de participants fumeurs (tailles d'effets = +0.57 à 1.04; (Pericot-Valverde et al., 2016). Néanmoins, seules 2 études comparèrent directement l'intérêt de l'exposition en RV aux stimuli de substance par rapport à celui de modalités d'exposition plus classiques dans l'induction de *craving* (Culbertson et al., 2010; Lee et al., 2003). Plus particulièrement, dans deux études contrôlées auprès de, respectivement, 17 usagers de méthamphétamine et 22 fumeurs réguliers de cigarettes, l'exposition en RV aux stimuli d'usage a eu un effet comparable à celui de l'exposition par vidéo dans l'induction de *craving* subjectif (méthamphétamine), ou supérieure à celle de l'exposition par photos (cigarettes) (Culbertson et al., 2010; Lee et al., 2003). Toutefois, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude comparant directement la valeur spécifique de l'exposition en RV dans l'induction de *craving* de cocaïne. Par ailleurs, aucun des essais en RV inclus aux deux méta-analyses ne furent sélectionnés sur la base des caractéristiques de RV qu'elles employaient, *i.e.*, si interactive et/ou en 3D et générée par ordinateur. Par conséquent, cette méthodologie de revue systématique ne contre-indique pas, au sein des études synthétisées, que l'hétérogénéité des effets observée soit liée aux dispositifs de RV employés. Cela limite ainsi la généralisabilité de l'effet d'induction de *craving* estimé à l'échelle de tous les dispositifs d'exposition en RV aux stimuli d'usage de substance. Enfin, si l'apport de des méta-analyses de Perricot et al., ainsi que Betts et al. réside dans leur estimation générale de l'effet de l'exposition en RV aux stimuli d'usage dans l'induction de *craving* de nicotine, son effet général dans l'induction de *craving*, toutes substances confondues, demeure à ce jour inconnu. L'intérêt d'une telle estimation, toutes substances confondues, pourrait résider dans

sa capacité à conclure sur le besoin général, en littérature, de conduire de futures études sur la capacité de l'exposition en RV à induire un *craving* actuellement sous-représentés, *i.e.*, de cannabis, d'héroïne et de cocaïne (Wiebe et al., 2022). D'autre part, si cet effet robuste d'induction de *craving* s'avère différer selon la sévérité du trouble d'usage que celle de l'usage des utilisateurs exposés, cela pourrait quantifier de façon générale le potentiel diagnostique et pronostique du *craving* induit par exposition en RV dans le TUS, et potentiellement, dans le TUC en particulier.

7.3.5. Vers une TERV dans le TUC

Néanmoins, au-delà de la magnitude d'induction de *craving*, étant donné ses capacités d'exposition aux stimuli innovantes, l'exposition en RV a le potentiel d'incarner un médium optimal d'exposition en TES comparativement à d'autres modalités d'exposition, *i.e.*, par photos, vidéos, imagerie mentale ou *in vivo*. Par exemple, certains auteurs soulignent que la RV permet des expositions immersives et écologiques à des situations d'usage de substance impossibles ou difficiles à présenter sous des modalités d'expositions plus classiques, ce qui souligne son intérêt dans un contexte d'application thérapeutique d'exposition aux stimuli (Pericot-Valverde et al., 2016). En effet, l'exposition en RV a la capacité de présenter des stimuli complexes, réalistes et écologiques que les modalités classiques ne permettraient pas de présenter pour des raisons pratiques et éthiques (Mazza et al., 2021). Par exemple, l'exposition en RV permet une exposition à des stimuli visuels, auditifs et proprioceptifs dynamiques, tels que perçus à la 1^{ère} personne et à 360°, et caractéristiques d'une expérience réelle d'usage, à l'inverse de l'exposition par photos et par vidéos. Par ailleurs, l'exposition en RV permet une présentation

contrôlée et continue du stimuli, à l'inverse de l'exposition par imagerie, dépendante par définition des capacités de l'utilisateur à simuler et se projeter mentalement dans un environnement donné. De surcroît, l'exposition en RV permet une exposition immersive à une situation virtuelle mais réaliste d'usage, inaccessible en exposition *in vivo* pour des raisons matérielles et sécuritaires (Mazza et al., 2021). Par exemple, l'exposition en RV permet l'exposition de l'utilisateur à une situation de préparation et d'usage de cocaïne injectée par intraveineuse auprès de pairs consommateurs, et dont la présence pourrait modérer la réponse de *craving* induite en exposition aux stimuli (**Figure 9**; Winkler et al., 2023). Ainsi, ces facultés de l'ERV offrent de nombreux avantages aux TES, notamment à l'égard des limites à l'extinction durable de réponses conditionnées et imputées aux TES classiques (Conklin & Tiffany, 2002). Par exemple, le contrôle et l'adaptabilité du stimuli présenté en exposition en RV permettrait en TES la multiplication de contextes d'extinction, leur diversité ainsi que leur représentativité à l'égard des contextes d'usage du patient, promouvant ainsi la généralisation de l'extinction du *craving* induit acquise à l'ensemble de ses milieux écologiques d'usage (Conklin & Tiffany, 2002). De plus, certaines études suggèrent qu'en cas de rechute post-extinction, l'exposition prolongée et non-renforcée au contexte de rechute post-extinction pourrait diminuer l'effet rebond d'une réponse précédemment éteinte de *craving* (Conklin & Tiffany, 2002). La contrôlabilité de l'exposition en RV pourrait alors permettre, le cas échéant, d'adapter facilement et entièrement le contexte d'extinction du patient à celui du contexte de rechute, diminuant alors le risque de restauration de la réponse éteinte de *craving* induit en thérapie. Par ailleurs, sur la base de son exposition exclusivement virtuelle,

sécurisée et à la 1^{ère} personne, l'exposition en RV offre l'avantage de pouvoir étendre l'extinction de la réponse conditionnelle de *craving* à l'entièreté des stimuli propres d'une situation d'usage, *i.e.*, tel que perçus à la 1^{ère} personne, ce à quoi échoueraient les TES plus classiques, pour des raisons de sécurité et éthiques à l'égard du patient.



Figure 9 de (Healthy Simulation, 2018). Exemple d'exposition par réalité virtuelle à l'usage de substances par injection intraveineuse

Ainsi, sur la base de son potentiel dans l'extinction thérapeutique du *craving* induit, 10 des 19 essais de TES basés sur la RV et recensés par Langener et al. faisaient emploi d'une approche d'extinction par ERV aux stimuli (Thérapie par Exposition RV ou TERV), dont la moitié d'entre eux en tant qu'intervention seule, et l'autre moitié en tant qu'intervention combinée avec une autre intervention psychothérapeutique (*e.g.*, comportementale et cognitive ; Langener et al., 2021a). Cinq de ces essais centrés sur la TERV rapportaient post-traitement une réduction modérée à large du *craving* subjectif tel qu'évalué hors et en RV ($\eta^2 = 0.47$ à 0.76 ; d

= 0.44 ; n = 3 études) et plusieurs d'entre eux indiquèrent une réduction significative tant de la sévérité de l'usage qu'une augmentation de la motivation au changement ainsi que de l'abstinence (Goldenhersch et al., 2020; Pericot-Valverde et al., 2014; Langener et al., 2021). Ces études corroborent donc le bénéfice thérapeutique potentiel de la TERV dans le TUS, et plus particulièrement, dans le TUC. Cependant, dans ces études, la TERV était soit proposée en tant qu'intervention combinée à une intervention active, soit comparée à une absence d'intervention contrôle, ce qui ne spécifie pas l'intérêt clinique de la TERV comparativement à celui d'une TCC non-centrée sur l'exposition (Magill & Longabaugh, 2013; Langener et al., 2021). En effet, seuls deux essais comparèrent l'efficacité de la TERV comme intervention seule dans le traitement du TUS, comparativement à celle d'une psychothérapie active (Park et al., 2014; Malbos et al., 2023). Dans le cadre de deux essais contrôlés randomisés auprès de, respectivement, 30 et 100 patients traités pour trouble d'usage de nicotine (TUN), la TERV s'est montrée plus efficace qu'une TCC classique dans la rétention des patients au traitement ainsi que dans la prévention de la rechute jusqu'à 2 mois post-traitement, et aussi efficace dans la réduction tant de la sévérité du trouble d'usage que de l'usage (Park et al., 2014; Malbos et al., 2023). Cependant, alors que Park et al. (2014) n'observent aucune réduction significative du *craving* tel que mesuré hors exposition, Malbos et al. (2023) rapportent que la TERV et la TCC étaient aussi efficaces dans la réduction du *craving* induit. Néanmoins, compte-tenu du risque avéré d'abandon et de rechute observé chez les patients traités pour TUS en TES, ces premières données demeurent prometteuses quant à l'intérêt de la TERV dans le TUC tant dans l'adhérence du patient à la prise en charge que dans la

prévention de la rechute post-traitement (Dutra et al., 2008; Kavanagh et al., 2006; Marissen et al., 2007; Martin et al., 2010).

De façon générale, l'état de la littérature ne permet de conclure ni sur l'efficacité potentielle espérée de la TERV en tant que psychothérapie dans la réduction du *craving* induit, ni sur l'intérêt spécifique de sa modalité d'exposition dans un contexte d'extinction dans le TUC. En effet, il n'existe, à notre connaissance de la littérature, aucune étude évaluant les bénéfices spécifiques de la TERV, comparativement à ceux d'une TES classique (*i.e.* hors RV ; (Langener et al., 2021; Wiebe et al., 2022)), tant en terme d'acceptabilité auprès des patients que dans leur efficacité dans l'extinction thérapeutique du *craving* de substances, dont la cocaïne. Ainsi, au vu du potentiel de son utilisation clinique, cela suggère la nécessité de conduire dans le TUC des études centrées sur l'intérêt spécifique de l'exposition en RV dans l'induction du *craving* de cocaïne, que dans son extinction thérapeutique dans un contexte de TERV.

7.3.6. Conclusion et synthèse du chapitre

La RV est une technologie accessible permettant l'exposition immersive, interactive et réaliste à des simulations d'environnements à stimuli complexes d'usage de substances et en 3D. Par conséquent, l'exposition en RV est proposée comme étant un paradigme d'exposition aux stimuli novateur dans le TUS, et ainsi, dans le TUC, compte tenu des limites imputées aux applications cliniques des modalités d'exposition classiques, *i.e.*, par photos, vidéos, imagerie mentale ou *in vivo*. Par exemple, plusieurs études suggèrent la capacité de l'exposition en RV aux stimuli à induire un *craving* dans le TUS, qui est un point de départ à son application à des fins diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques dans le TUC. En effet, certaines études suggèrent que le *craving* induit en ERV pourrait non-seulement refléter la sévérité de l'usage que du TUC, mais que son extinction dans un contexte de TERV serait également associée à une réduction de l'usage et de la sévérité du trouble d'usage. Toutefois, l'étude de la faisabilité du *craving* induit par exposition en RV aux stimuli dans le TUC en général reste, à ce jour, inexplorée. De plus, toute application scientifique ou clinique future de l'exposition en RV aux stimuli dans le TUC demeure limitée par l'indisponibilité et le développement technique d'environnements de RV adaptés à sa mise en œuvre. Par ailleurs, bien que les méta-analyses de l'exposition en RV dans le TUS corrobore sa capacité à induire des hausses modérées à larges de *craving* dans le TU de nicotine, son évaluation systématique et quantitative à l'échelle de toutes les substances pourrait orienter la littérature actuelle en concluant sur le besoin ou non d'étudier d'avantage sa capacité à induire un *craving* dans le TUS. De surcroît, l'intérêt d'une telle méta-analyse

pourrait résider également dans sa capacité à quantifier la relation générale du *craving* induit par exposition en RV à la sévérité de l'usage que du TUS, pouvant suggérer ainsi sa potentielle utilité dans le monitoring du TUC. Enfin, si la TERV peut favoriser l'extinction d'une réponse de *craving* en exposition à des stimuli d'usage inaccessibles par exposition classique, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude centrée tant sur l'acceptabilité que l'efficacité de la TERV, comme intervention seule ou combinée, dans la réduction du TUC.

8. Objectifs de thèse

Pour répondre à ces lacunes dans la littérature, les objectifs principaux de cette thèse étaient de :

1) Développer un environnement de RV libre d'accès permettant l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne en général, *i.e.*, sniffée, inhalée et injectée (**Article 1**).

2) Evaluer la faisabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne à induire un *craving* de cocaïne auprès d'usagers de cocaïne avec TUC (**Article 2**).

Nous faisons les hypothèses que :

- Les scores auto-rapportés de *craving* de cocaïne seraient significativement et largement supérieurs en ERV aux stimuli d'usage de cocaïne, comparativement à ceux rapportés en ERV aux stimuli neutres
- Après induction de *craving* de cocaïne par ERV et réalisation d'une brève pratique de relaxation centrée sur le rythme respiratoire, les scores auto-rapportés de *craving* de cocaïne seraient comparables à ceux rapportés à l'état de base

3) Faire la revue systématique et évaluer au niveau méta-analytique l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage de substance dans l'induction de *craving* chez tous types de substances (**Article 3**). Nous faisons les hypothèses que :

- Les scores auto-rapportés de *craving* de substance seraient, dans l'usage de substance en général, significativement et largement supérieurs à ceux rapportés en ERV aux stimuli neutres

- L'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage sur le *craving* induit différerait significativement selon les substances
- La sévérité du trouble d'usage ainsi que la fréquence d'usage de substance des usagers exposés en RV prédirait significativement l'effet général observé de l'ERV aux stimuli d'usage sur le *craving* induit

4) Développer et ouvrir un essai contrôlé randomisé (ECR) visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de la TERV dans la réduction du *craving* induit de cocaïne chez des patients hospitalisés pour TUC (**Article 4**).

9. Etudes réalisées

9.1. Article 1

“Design of a virtual cocaine consumption scenario for *craving study*”

Published in *Institute of Electrical and Electronics Engineers – Xplore (2022)*

Gervilla M., Lecuyer F., **Lehoux T.**, Anthouard J., Weiner L., Porche C. & Capobianco A.

Design of a Virtual Cocaine Consumption Scenario for Craving Study

Miguel Gervilla
iCube
Université Strasbourg
Strasbourg, France
miguel.gervilla@etu.unistra.fr

Flavien Lécuyer
iCube
Université Strasbourg
Strasbourg, France
lecuyer@unistra.fr

Thomas Lehoux
Laboratoire de Psychologie des Cognitions, iCube
Université Strasbourg
Strasbourg, France
t.lehoux@unistra.fr

Julien Anthonard
Association Ithaque
Strasbourg, France
j.anthonard@ithaque-asso.fr

Luisa Weiner
*Laboratoire de Psychologie des Cognitions
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*
Université Strasbourg
Strasbourg, France
weiner@unistra.fr

Christelle Porche
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Strasbourg, France
c.nihart@unistra.fr

Antonio Capobianco
iCube
Université Strasbourg
Strasbourg, France
a.capobianco@unistra.fr

Abstract—By providing any wanted situation without the risks associated to it, Virtual Reality (VR) bears a strong potential for Cue Exposure Therapy (CET) related to psychoactive substance use disorders (SUD), as it allows both exposing participants to a great variety of controlled stimuli and making them involved through a strong sense of presence.

However, while Virtual Reality Exposure Therapy (VRET) has already been used successfully in the treatment of several disorders (e.g. tobacco dependence, agoraphobia, social phobias, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder), its effectiveness still needs to be demonstrated for the treatment of cocaine-related SUD. Most notably, its ability to induce craving must be evaluated.

In this paper, we describe the design and development of a virtual environment made for the treatment of substance use disorder with cocaine users through CET. This environment is also presented in a video (<https://vimeo.com/568320310>).

Index Terms—virtual environment design, cocaine craving, emotional involvement, virtual reality exposure therapy

I. INTRODUCTION

In the context of psychoactive substance use disorders, CET has therapeutic potential [1]. However, due to the risks associated with in vivo exposure and the illegality of substances, current methods of triggering craving - the irrepressible desire to consume the substance - are based mainly on predefined - and sometimes inadapted - visual stimuli, such as photos or videos of the desired substances. These stimuli have the disadvantage of limiting the subject's exposure to a set of stimuli less ecologically valid and thus less powerful at soliciting craving than the actual stimuli [2], which may compromise the effectiveness of the CET approach [3].

The use of VR can improve CET potential by overcoming these limitations. The paradigm of Virtual Reality Exposure Therapy (VRET) makes it possible to exploit dynamic and interactive immersive Virtual Environment (VE) that are specific and ecological to the subject's consumption [4]. VR promotes the emergence of a strong subjective sense of presence in the VE [5] thus eliciting cravings that have been demonstrated to be superior to that of exposure to classical visual stimuli [2], [4], [6]. VRET has already demonstrated that it can enhance the therapeutic effect of traditional CET in several disorder treatments: tobacco dependence [7], agoraphobia, social phobias, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder [8] and could furthermore encourage people with substance use disorder to engage in therapy [9]. However, to be effective, the VE must be representative of real substance use environments as experienced by the participant: the representativeness significantly mediates craving eliciting by VR [10].

In this paper, we present the design and development of a VR environment for the treatment of substance use disorder with cocaine users. This environment was created in the context of an ongoing study aiming at demonstrating the therapeutic potential of VRET for cocaine use disorder.

This paper is organized as follows: in section II we present the related works to our project. In section III we present the result of a preliminary work aiming at developing and evaluating 3 prototype environments and their empirical evaluation. In section IV we present the design of the final environment we developed. In section V, we present the results of a first study

we led using this environment before concluding in section VI.

II. RELATED WORKS

A. The Use of Virtual Reality in Cue Exposure Therapy

CET are widely indicated in the management of many anxiety disorders and demonstrate effect sizes comparable to in vivo modalities. CET are also indicated in the treatment of psychoactive substance use disorders. However, in this context, their therapeutic potential is limited. In fact, current methods are based mainly on visual stimuli, such as photos or videos of substances, which are non-interactive and not representative of live consumption situations. In addition, several meta-analyses highlight the lack of consistency of the available corpus and question the expectations related to CET [3], [11], [12]. Conklin & Tiffany point out that, despite a strong interest for CET, this paradigm fails to show lasting effects on abstinence in psychoactive substance users [3]. Likewise, Mellentin & al., in a meta-study on alcoholic disorders, underline the lack of evidence on the long-term efficacy of CET compared to conventional treatment in cognitive behavioral therapy [11].

In this context, the paradigm of VRET represents a particularly interesting lever for improving conventional CET. In fact, VR technologies allow the creation of dynamic and interactive immersive VE specific to the patient's consumption situations. For example, the effectiveness of exposure to virtual reality stimuli in triggering craving has been demonstrated to be superior to that of exposure to conventional stimuli [12]. The authors note an increased effectiveness of VRET, compared to exposure therapies to photos or videos, while underlining the need for additional studies to validate this effect. In particular they conclude that a study of the impact of factors influencing presence is necessary. Furthermore, in their systematic review of research on the use of VR in assessment and treatment of addictive disorders, Segawa et al. [13] note that VR provides significant benefits and achieve high levels of ecological validity. However, they also stress that craving provocation in VR is effective across addiction disorders, treatments based exclusively on VRET to drug related cues as shown heterogenous results. These insights confirm suggestion from a previous review from Hone-Blanchet et al. [2] suggesting the need for further studies on the matter.

A study focused on the use of Virtual Reality Exposure (VRE) and aimed at assessing the effectiveness of this paradigm in triggering craving in patients in a study involving 11 cocaine users [6]. Users who were immersed in VR environments specific to cocaine use reported a significant increase in craving, a significant decrease in positive affect, as well as an increase of heartbeat, when compared to reference levels. However, their study did not use multi-item craving assessment, and thus lacks a proper assessment of craving elicitation levels [14].

It therefore emerges from the analysis of the literature that the paradigm of VRET is of great interest to all the actors involved in the care of individuals with substance use disorders but that their effectiveness has yet to be validated empirically.

Furthermore, the accompanying clinical practices including these tools are still to be defined [2].

B. Craving, Presence and Ecological Validity

Craving exposure requires at first craving eliciting. In a review of the craving major behavioural and cognitive models [15], classical conditioning is introduced as the main mechanism by which an exposure to particular stimuli will automatically elicit craving. More particularly, classical conditioning model argues that a repeated cocaine use (unconditioned stimulus) in exposure to neutral stimuli (e.g. a syringe) will induce an association between the neutral stimuli and the unconditioned response of craving. A simple exposure to the syringe (conditioned stimulus) will then result in eliciting cocaine craving (conditioned response). Hence, eliciting craving in an exposure context will require to expose oneself not only to the very specific stimuli conditioned to craving, but also to their dynamic way to interact between each other [16]. VR, through a more immersive and interactive experience elicits presence which, in turn, can encourage intense craving [17]. It thus has the potential to overcome the intrinsic limitations of traditional static pictures exposure (PE) [2].

Presence, defined as *the feeling of being there* in a digital environment, rather than in the actual physical place of a user, is a key factor in any VR experience [18]. It is strongly suggested that immersion - or the technological quality of a media - has only a medium sized effect on the feeling of presence [19]. Presence seems to be solicited not only through the quality of the visual stimuli of the environment, but also through the systems' interactive capability : the feeling of presence emerging from displays quality and interactive capability alike, creating *the sense that the environment is actually happening (the plausibility illusion)* [19], [20].

Positive correlation has been observed between the sense of presence and the emotional experience [17]. In their study comparing post-immersion in occasional and heavy alcohol drinkers, they show a correlation between presence and craving outcomes. More specifically, craving was linked to the *ecological validity* of the environment - i.e. "the tendency to perceive the environment as lifelike and real" - as assessed by the ITC sense of presence inventory [21]. It is thus reasonable to assume that, in the context of VRE, a higher sense of presence will be correlated with higher levels of craving and that ecological validity of the environment will be a key factor in the effectiveness of the designed environments.

III. FIRST STEP IN DEFINING ECOLOGICAL ENVIRONMENTS

Our approach to VRET to craving consists in designing environments with a focus on ecological validity: in order to better induce craving, our VEs should match a real life consumption situation that the users might have already encountered [10]. As a first step towards this end, we led semi-structured interviews with 4 cocaine users in order to identify what they thought would be the most representative consumption situations. The interviews and preliminary tests were

carried by psychologists with voluntary participants seeking help at the **name removed for anonymity** prevention center associated to this work. Throughout the interviews, users were encouraged to relate what would be the according consumption scenario. Three scenarios emerged from these interviews:

A. Urban Scenario

- **Environment** : a neighborhood of a common city containing bars and towers of buildings with a parking lot in the middle.
- **Scenario** : the trade of a cocaine bag is done in the middle of the parking lot. After that, the user can use the drug in a back alley.

B. Festive Scenario

- **Environment**: a bar with a festive atmosphere inside with people drinking alcohol.
- **Scenario**: a group of people are gathered around one of the tables trying to protect themselves from the gaze of others to exchange bags of cocaine. At another table, a person is consuming on the table itself, causing discontent around it.

C. Apartment Scenario

- **Environment**: A calm apartment environment.
- **Scenario**: Three virtual characters come to the apartment: a close friend and a couple. Each has their own product and places it on a table in front of a sofa to prepare it. The environment includes bottles of water, some alcohol and tobacco, a TV playing music videos.

From these elements, we created 3 distinct test environments corresponding to the identified scenarios and led some pre-tests with 3 participants with cocaine SUD.

All participants tested the three environments and were then invited to participate in a semi-structured post-test interview aiming at collecting their impressions and informal evaluation. The *urban scenario* was considered the least plausible by the participants. It seemed too empty and artificial and the insights on how to transform this environment were divergent. The *festive scenario* was well received but lacked realism. Similarly, the participants suggested divergent modifications (buying the product indoors and/or outdoors, people coming and going with different behaviors, different consumption situations in the main room or in the toilets, etc.). Bringing these complex scenario alternatives to the environment seemed too complicated for our preliminary test of eliciting craving in cocaine users through VR. The *apartment scenario* was the most consensual and the most appreciated. During the semi-directive interviews, the participants were asked what could make them crave for cocaine consumption in the presented environments. In their responses, the participants made some common remarks that led us to extract the following insights for designing our new environment:

1) *Insight 1: Consumption mode*: The environment should allow to chose between different consumption mode, according to the habit of each participant - smoking, snorting and injecting.

2) *Insight 2: Interaction and props*: The environment should allow to see all the props necessary for the preparation of the consumption and to be able to interact with it in order to prepare the future consumption. This should bring the participant even closer to a real situation and might at the same time make him/her wait before consuming, which should in turn reinforce craving.

3) *Insight 3: Familiarity and atmosphere*: The environment should feel familiar and comfortable, and promote a cosy atmosphere through, for example, lights and music.

4) *Insight 4: People*: The environment should allow social interaction, which is known to represent a strong factor in cocaine abuse [22]. The participants reported that seeing other people consuming might not only trigger craving but also invite them to use or prepare cocaine and thus make them feel comfortable in the environment.

From this preliminary experience, we chose to focus on the development of an improved apartment scenario - since it appeared to be the one a majority of participants could relate to - that would implement all the 4 insights listed above. This environment is described in section IV.

IV. VIRTUAL ENVIRONMENT DESIGN

To implement the 4 insights listed in section III, we propose an environment with: (1) a scenario that can induce the craving with 3 different consumption modes, (2) the presence of interactive props that can be manipulated to deal, prepare and consume products, (3) a fully navigable generic apartment with ambient elements, and (4) animated virtual agents to simulate the social pressure.

For therapeutic purposes, the final environment should not only efficiently induce craving but also be easy to use by the therapist in the context of a CET setting. To this end, we added to the previous characteristics the following design principles:

- The craving must be induced by the situation only and not through cues unrelated to the environment, e.g. therapist insights or external stimuli;
- For ecological and comparative purposes, several craving activation phases, corresponding to ecological situations of drug use, must be present;
- For the sake of sense of presence and therapeutic constraints, the participant must be able to complete the experiment without a need for an external intervention.

A. Consumption Mode

We developed 4 separate versions of the apartment scenario. For experimental purpose, the first scenario present a consumption neutral environment. In this condition, any reference to consumption material or social situation is absent in order to avoid inducing any craving. Instead, the apartment is decorated with a set of picture frames hanged on the walls, presenting emotionally neutral pictures taken from the OASIS database [23].

The 3 other scenarios implement 3 consumption options to chose from, according to the consumption habits of the participant: smoking, snorting and injecting product. For each



Fig. 1. The three environments designed for our preliminary approach: urban, festive and apartment.

condition, the corresponding substance and harm reduction materials are present in the environment (see Figure 2). In these environments, the participant is provided with virtual hands that are controlled with the VR controllers.

B. Interaction and Props

The objects displayed for the drug use and harm reduction can be manipulated with semi-realistic interactions, i.e. grasped and manipulated freely, in order to provide both a greater sense of presence and a higher chance of inducing the craving, as the manipulation plays an important part in the activation of craving (regarding cigarette smoking) [24].

C. Familiarity and Atmosphere

To help the participants identify the virtual environment as their own for the experiment, the rest of the apartment is voluntarily designed in a generic way, with little decoration (see Figure 3).

In order to help the participant be at ease, a music chosen at the start of the experiment is played during the entire duration of the experiment. To complement it, a video clip is also played on the TV next to where the drug use takes place.

D. People

To replicate the social interaction, the environment integrates 3 virtual agents. As presented in Figure 4, the virtual agents are designed to look like people the participants could consume with on a standard condition. Those virtual agents use cocaine with the same condition as the participant, and invite them to start the manipulation phase, in which the participant can simulate the preparation and use of cocaine (see Figure 3).

In order to make those virtual agents more realistic and provide a better immersion, they have prerecorded dialogues revolving around common discussion topics (e.g., cinema, vacations, ...) played during the manipulation of the virtual substance. They also have specific dialogues to accompany the participant during the transition to this phase. Indeed, the virtual agents announce themselves when entering the apartment, before inviting the participant to join them.

To avoid any bias concerning a possible induction of craving coming from the dialogues with the virtual agents, the dialogues do not mention directly the substance. However, they manipulate the same material as the participant, and may help them if some of the material falls, in order to increase the sense of presence in the environment.

E. Script

The experience is controlled by a script, created with the Petri-graph based scenario model #SEVEN [25], defining 3 phases with a fixed timing, as illustrated in Figure 5. The participant starts in the environment with a mobile phone in his hand, displaying a message to be sent.

The first phase starts when the message is sent. During 1 minute, the participant is free to move around the apartment, waiting for the virtual agents to join him. This phase allows for the sensation of craving to grow slowly, as the participant is made aware of what follows but has to wait for it.

At the end of the first phase, the virtual agents enter in the virtual apartment and start setting up the material for the third phase. At the end of this phase, which is timed to last 2 minutes maximum, the participant is invited to join them, starting the third and final phase.

The final phase of the experience involves the manipulation of the product during 7 minutes. During this phase, the participant is invited to build and use the product repeatedly, with the objective of inducing the craving during the manipulation and releasing it during the use.

V. APARTMENT SCENARIO EVALUATION

After designing and developing the environment, we led an experimental evaluation with voluntary participants, all suffering from cocaine use disorder and seeking therapeutic help at the Ithaque facility.

A. Hypothesis

This pilot study is part of a long-term research project aiming to define and experimentally validate a VRET protocol to treat cocaine use disorders. Our objective with the



Fig. 2. Cocaine-related cues for the injection environment (reference objects and virtual representations). From left to right: smoking environment, injection environment, snorting environment.

present study was to validate in an early stage of our long term experiment that the designed virtual environment would indeed solicit craving. Our main hypothesis in the present is the following : when compared to a baseline situation or a neutral VR environment exposure, exposure to the tested environment significantly increases craving, as assessed by the CCQ-Brief questionnaire.

B. Participants

1) *Inclusion*: The inclusion criteria to participate in the study were the following:

- having normal - or corrected to normal - vision and hearing
- to be 18 years old or older and not to be under legal protection, guardianship or curatorship
- reporting having used cocaine at least once in the 30 days preceding the experiment
- to be able to understand the objectives and risks of the research and to give informed, dated and signed consent
- to be in the process of an active monitoring at the Ithaque facility. We wish to stress that all the people attending the association do so freely and choose to actively engage in a process of control or exit from their dependence.
- not to present a risk of suicide, a (hypo-) maniac episode or a psychotic disorder according to the criteria of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; DSM-IV; [26])

These criteria were checked during an inclusion interview that took place before any immersion in the developed environments (see sec. V-C) chosen to ensure that the target audience would receive proper care, respect and monitoring

from well-known professionals with whom a relationship of trust is already established.

Any participant could withdraw from the study at any time by simple oral declaration or by email to one of the study organizers. He could also ask the already collected data to be returned or deleted. However, none of the included participants withdrew from the study.

This study was approved by the ethical comity from the University of Strasbourg and given the following approval ID 2021-A00242-39. All the test were performed by a trained psychologist working at the Ithaque facility and specialized in CET and addictive behaviors, hereinafter referred to as the experimenter.

2) *Participants demography*: 20 people, seeking therapeutic assistance at our organization, were recruited to participate in the experiment. Participants first passed the MINI (DSM-IV) questionnaire [26] to check for potential exclusive risks (high suicidal risk, maniac or hypo-maniac, and psychotic episode). Following this pre-inclusion phase, 10 participants (1 female and 9 male) - aged from 26 to 48 ($m=32.4$, $sd=6.62$) - were finally invited to continue the experiment. Most of the participants (7) manifested both a cocaine dependence and abuse, as assessed by the MINI (DSM-IV) [27].

Although some of the participants used cocaine through different modes, they were asked to declare their preferred mode. They were then proposed to experiment the corresponding scenario: 3 chose the snorting scenario, 5 chose the smoking scenario, and 2 chose the injecting scenario.



Fig. 3. Two views of the environment. On the top image, a view of the living-room with a table, a sofa and a TV. On the bottom one, a virtual agent proposing to the participant some consumption material.

C. Protocol

The experiment took place throughout 3 sessions for each participant, each separated by a few days. After each session, the participants participated in a therapeutic follow-up with a psychologist to help them manage the craving. They were allowed to leave the facility after successfully overcoming the desire for consumption caused by exposure to the environment.

The first session (duration: 1h10mins) started with the explanation of the experimental protocol and the verification for potential risks that justified the exclusion of some participants from the experiment. During the first session, the participants were also introduced to VR with a 10 minute immersion in a tutorial environment (see Figure 6 top). At the end of the immersion, the participants were asked to fill the SSQ questionnaire (4-point Likert scale to assess cybersickness) [28] and the self-made VRESQ (Virtual Reality Environment Satisfaction Questionnaire) questionnaire (see Figure 7). This VRESQ questionnaire was created for this experiment for the purpose of estimating the perceived quality of the environments presented to the participants.

The second session (duration: 1h20mins) did not include



Fig. 4. The three virtual agents included in the environment

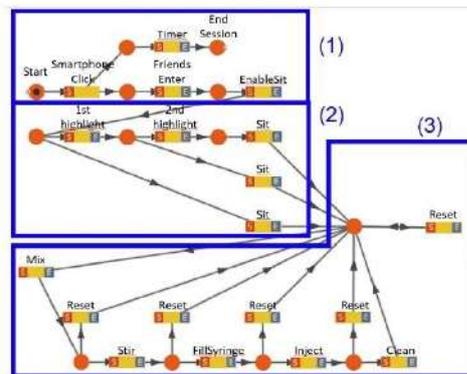


Fig. 5. Scenario for the injection environment, with its 3 phases: (1) Waiting (2) Situation setup (3) Drug use. Each phase is defined as a Petri-graph interacting with the VE through its transitions, enriched with Sensors and Effectors linked to the environment

any immersion. Instead, the participants discussed with the experimenter, and were asked to fill the CCQ-Brief (Cocaine Craving Questionnaire - French Version) questionnaire [29] to assess the cocaine craving level on a baseline condition wich consisted of a 10mins visual exposure to neutral pictures displayed from a computer.

Finally, the third session (duration : 1h15mins) comprised two periods of immersion. First, the participants experienced immersion in a neutral version (see Figure 6 bottom) of the apartment environment. In this neutral condition, the consumption phase was replaced by a visual task, in which participants

had to unveil picture frames – containing emotionally neutral images [23] – in the environment and look at them. The neutral condition lasted 10mins, after which the participants were asked to fill several questionnaires: SSQ, VRESQ, PQ (Presence Questionnaire, on a 7-point Likert scale) [30] and CCQ-Brief.

After a 10mins pause, participants followed with the immersion in the cocaine environment adapted to their usual consumption modality. This second immersion lasted 10 minutes, in accordance to the scenario described in section IV. Following the immersion, the participants filled the questionnaires again (SSQ, VRESQ, PQ, CCQ-Brief).



Fig. 6. On top, the tutorial environment. On the bottom figure, the neutral condition

At the end of each session, the participants were offered a 10€ food voucher.

D. Results

According to our sampling size estimation computed with G*Power, 23 participants were required to detect a significant statistical difference of craving scores between our VR neutral and cocaine conditions with a statistical power greater than 0.8 and a significance threshold alpha of 0.05. Given the

From -3 to 3 (-3=Completely disagree, 0=neutral, 3=Completely agree):

- 1) I found the apartment and furniture convincing; I felt that the environment corresponded to an existing apartment.
- 2) I felt that the interactions with the environment were easy and natural.
- 3) I felt that the characters were credible.
- 4) I felt that the consumption situation was representative of a real situation, and corresponded to an experience I lived or could live.
- 5) I found that the device was adapted and correctly adjusted (image and sound) to propose a good immersive experience.
- 6) I was easily transported by the experience, I easily projected myself as if it was a real experience.
- 7) (*Open question*) In your opinion, how could we improve the VR experience we proposed?

Fig. 7. VRESQ questionnaire (translated in english) used to assess the ecological validity of the environment. Items 3 and 4 were only used in the cocaine condition.

relatively low number of participants ($n=10$), we decided to not perform and report here inferential statistics but only descriptive statistics and correlation values.

The results obtained from the experiment showed a good activation of the craving in the virtual cocaine environments, compared to both the baseline and the virtual neutral condition, as can be seen in Figure 8 (left). In particular, we observed in participants a strong increase of cocaine craving when exposed to the virtual cocaine condition (Cohen's $d = 1.16$; $m=31$; $sd=18.15$), compared to when exposed to the virtual neutral condition ($m=15.8$; $sd=7.97$). In addition, we also observed a moderate increase of cocaine craving when exposed to the virtual cocaine condition (Cohen's $d = 0.63$), compared to when exposed to the baseline condition ($m=21.8$; $sd=11.25$). Interestingly, cocaine craving was observed as moderately lower when exposed to the virtual neutral condition (Cohen's $d = -0.62$), compared to when exposed to the baseline condition.

We also noted good scores at the PQ questionnaire. Indeed, and as can be seen in Figure 8 (middle), the participants felt a strong sense of presence in both the neutral and cocaine conditions. Surprisingly, however, we found no correlation between the reported sense of presence and CCQ-Brief levels neither in the *neutral condition* ($r(8) = -0.12$, $p = 0.62$) nor in the *Cocaine condition* ($r(8) = -0.01$, $p = 0.51$). These results suggest that if our forthcoming study shows a significant increase in craving using VRE, further research should be dedicated in assessing the aspects of VR experience that are related to this observation.

Finally, the participants reported during post-test debriefs that the experience "was great" and that they could "feel like being in the room". However, some of them pointed out that the virtual agents animation was sometimes lacking realism, and that the apartment felt bleak. Despite this drawback, the ecological validity assessed by the VRESQ questionnaire was

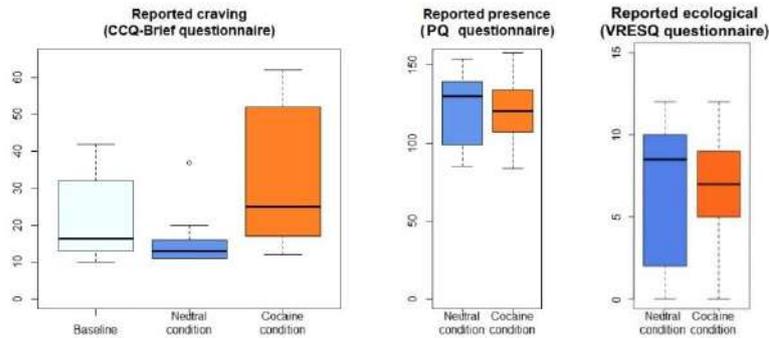


Fig. 8. Left: Cocaine craving results from the CCQ-Brief questionnaire, $Cohen's\ d(neutral,cocaine)=+1.16$. Middle: Presence results from the PQ questionnaire. Right: Ecological validity results assessed by the VRESQ questionnaire.

high (see Figure 8, right). We found no correlation between the reported VRESQ and CCQ-Brief levels neither in the *neutral condition* ($r(8) = -0.27, p = 0.44$) nor in the *Cocaine condition* ($r(8) = -0.27, p = 0.44$).

These first results are really encouraging. They suggest that a VRE designed to comply with an ecological substance consumption situation can provoke craving arousal with a strong effect (cf. Figure 8, Cohen's $d = 1.16$). The moderate difference of craving intensity between our baseline and VR neutral conditions (Cohen's $d = -0.62$) was surprising, considering that the same set of neutral stimuli was used in both conditions. One hypothesis to explain this phenomena could be that the use of VR, through virtual embodiment, alters the perception of one's physical body and could diminish the perception of craving-related physical sensations, thus provoking a decrease in self-reported craving. Higher self-reports of craving intensity in our baseline condition (pictures-based exposure) could also be explained by the fact that its exposure modality, as a static procedure, may bother and frustrate the participant (as verbally self-reported), thereby exacerbating their craving levels. We will further explore this phenomenon in our follow up experiments.

VI. CONCLUSION

In this paper, we presented the design of a virtual environment created to induce cocaine craving for regular users. A first phase of experiment was conducted on three environments, designed from the past experience described by people with cocaine use disorder: a urban environment, a festive environment and an apartment. The first tests with those environments showed that the activation of the craving was helped through the consumption mode, the presence of interactions and props, the familiarity of the setup and the presence of social interaction in the context of substance use.

We then designed a second environment, adapted from the apartment condition of the first experimentation phase. For this environment, we focused on the creation of a consumption situation which could remind the participants of their own experience, in order to activate more efficiently the craving. To that end, three substance consumption modes were defined (smoking, snorting, injecting), to adapt to the preference of the participants.

This environment, used in an ongoing study on the therapeutic potential of VRET for cocaine use disorders, showed good results in eliciting cocaine craving. Indeed, the exposure to the in the VR environment with cocaine cues demonstrated a higher self-reported craving compared to when exposed to the same environment with neutral cues and without any consumption cues. Participants also reported a positive experience with the environment, along with a strong sense of presence during the experiment. In a forthcoming study implementing the same protocol, we will seek to further understand the influence of the ecological validity and the interactions of the different components of presence in building craving [17]. To that end, future works would include more participants as a way to get a better statistical power over the performed analyses.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank Gauthier Ghitti and Claire Jermann who gave their voice to the virtual agents. This work has been published under the framework of the IDEX University of Strasbourg and has been supported by the French government funding managed by the National Research Agency under the Investments for the Future program (PIA) with the grant ANR-21-ESRE-0030 (CONTINUUM project) and the French National Cancer Institute (INCa) and the Public Health Research Institute (IReSP) as part of the Thomas Lehoux's doctoral funding SPADOC21 (#AAC21-SPA-04).

REFERENCES

- [1] T. Martin, S. D. LaRowe, and R. Malcolm, "Progress in cue exposure therapy for the treatment of addictive disorders: A review update," *The Open Addiction Journal*, vol. 3, no. 1, p. 92–101, Oct 2013.
- [2] A. Home-Blanchet, T. Wensing, and S. Fecteau, "The Use of Virtual Reality in Craving Assessment and Cue-Exposure Therapy in Substance Use Disorders," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, p. 844, 2014. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2014.00844>
- [3] C. A. Conklin and S. T. Tiffany, "Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments," *Addiction*, vol. 97, no. 2, pp. 155–167, 2002. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1360-0443.2002.00014.x>
- [4] M. F. Kuntze, R. Stoermer, R. Mager, A. Roessler, F. Mueller-Spahn, and A. H. Bullinger, "Immersive virtual environments in cue exposure," *CyberPsychology & Behavior*, vol. 4, no. 4, p. 497–501, Aug 2001.
- [5] H. T. Regenbrecht, T. W. Schubert, and F. Friedmann, "Measuring the sense of presence and its relations to fear of heights in virtual environments," *International Journal of Human-Computer Interaction*, vol. 10, no. 3, p. 233–249, Sep 1998.
- [6] M. E. Saladin, K. T. Brady, K. Graap, and B. O. Rothbaum, "A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals," *Addictive Behaviors*, vol. 31, no. 10, pp. 1881–1894, 2006. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460306000153>
- [7] C. S. Culbertson, S. Shulenberg, R. De La Garza, T. F. Newton, and A. L. Brody, "Virtual reality cue exposure therapy for the treatment of tobacco dependence," *Journal of cyber therapy and rehabilitation*, vol. 5, no. 1, pp. 57–64, 2012. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204479/>
- [8] M. Lognoul, J. Nasello, and J.-M. Triffaux, "La thérapie par exposition en réalité virtuelle pour les états de stress post-traumatiques, les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles anxieux: indications, plus-value et limites," *L'Encéphale*, vol. 46, no. 4, p. 293–300, Aug 2020.
- [9] A. Garcia-Palacios, H. G. Hoffman, S. Kwong See, A. Tsai, and C. Botella, "Redefining therapeutic success with virtual reality exposure therapy," *CyberPsychology & Behavior*, vol. 4, no. 3, p. 341–348, Jun 2001.
- [10] A. C. Traylor, D. E. Parrish, H. L. Copp, and P. S. Bordnick, "Using virtual reality to investigate complex and contextual cue reactivity in nicotine dependent problem drinkers," *Addictive Behaviors*, vol. 36, no. 11, pp. 1068–1075, 2011. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460311001948>
- [11] A. I. Mellentin, L. Skot, B. Nielsen, G. M. Schippers, A. S. Nielsen, E. Stenager, and C. Juhl, "Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review," *Clinical Psychology Review*, vol. 57, pp. 195–207, 2017. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735817301058>
- [12] E. Malbos, L. Boyer, and C. Lançon, "L'utilisation de la réalité virtuelle dans le traitement des troubles mentaux," *La Presse Médicale*, vol. 42, no. 11, pp. 1442–1452, 2013, gynécologie endocrinienne. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498213005629>
- [13] T. Segawa, T. Baudry, A. Bourla, J.-V. Blanc, C.-S. Peretti, S. Mouchabac, and F. Ferreri, "Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, p. 1409, 2020. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.01409>
- [14] S. Glautier and S. T. Tiffany, "Methodological issues in cue reactivity research," *Addictive behaviour: Cue exposure theory and practice*, pp. 75–97, 1995.
- [15] M. D. Skinner and H.-J. Aubin, "Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 34, no. 4, pp. 606–623, 2010. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763409001900>
- [16] D. C. Drummond, T. Cooper, and S. P. Glautier, "Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment," *British Journal of Addiction*, vol. 85, no. 6, pp. 725–743, 1990. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1360-0443.1990.tb01685.x>
- [17] J. Simon, A.-M. Etienne, S. Bouchard, and E. Quertemont, "Alcohol craving in heavy and occasional alcohol drinkers after cue exposure in a virtual environment: The role of the sense of presence," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 14, p. 124, Mar 2020.
- [18] M. Slater, "Measuring presence: A response to the Witmer and Singer presence questionnaire," *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, vol. 8, no. 5, p. 560–565, Oct 1999.
- [19] J. J. Cummings and J. N. Bailenson, "How immersive is enough? a meta-analysis of the effect of immersiveness technology on user presence," *Media Psychology*, vol. 19, no. 2, p. 272–309, Apr 2016.
- [20] M. Slater, "Place illusion and plausibility can lead to realistic behaviour in immersive virtual environments," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 364, no. 1535, p. 3549–3557, 2009.
- [21] J. Lessiter, J. Freeman, E. Keogh, and J. Davidoff, "A cross-media presence questionnaire: The Ite-sense of presence inventory," *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, vol. 10, no. 3, p. 282–297, Jun 2001.
- [22] J. R. McKay, M. J. Rutherford, A. I. Alterman, J. S. Cacciola, and M. R. Kaplan, "An examination of the cocaine relapse process," *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 38, no. 1, pp. 35–43, 1995. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037687169501098J>
- [23] B. Kurdi, S. Lozano, and M. R. Banaji, "Introducing the open affective standardized image set (OASIS)," *Behavior research methods*, vol. 49, no. 2, pp. 457–470, 2017.
- [24] W. G. Shadel, R. Niaura, and D. B. Abrams, "Effect of different cue stimulus delivery channels on craving reactivity: comparing in vivo and video cues in regular cigarette smokers," *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, vol. 32, no. 4, pp. 203–209, 2001. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005791601000350>
- [25] G. Claude, V. Gouranton, R. Bourville Berthelot, and B. Arnaldi, "Short Paper: #SEVEN, a Sensor Effector Based Scenarios Model for Driving Collaborative Virtual Environment," in *ICAT-EGVE, International Conference on Artificial Reality and Telexistence, Eurographics Symposium on Virtual Environments*, T. Nijima, D. Reiners, and O. Staadt, Eds., Bremen, Germany, Dec. 2014, pp. 1–4. [Online]. Available: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01086237>
- [26] Y. Lecrubier, D. Sheehan, E. Weiller, P. Amorim, I. Bonora, K. Harnett Sheehan, J. Janavs, and G. Dunbar, "The mini international neuropsychiatric interview (mini), a short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the cid," *European Psychiatry*, vol. 12, no. 5, pp. 224–231, 1997. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933897832968>
- [27] D. V. Sheehan, Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, G. C. Dunbar et al., "The mini-international neuropsychiatric interview (mini): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for dsm-iv and icd-10," *Journal of clinical psychiatry*, vol. 59, no. 20, pp. 22–33, 1998.
- [28] R. S. Kennedy, N. E. Lane, K. S. Berbaum, and M. G. Lilienthal, "Simulator Sickness Questionnaire: An Enhanced Method for Quantifying Simulator Sickness," *The International Journal of Aviation Psychology*, vol. 3, no. 3, pp. 203–220, 1993. [Online]. Available: https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303_3
- [29] L. Karila, E. Seringe, A. Benyamini, and M. Reynaud, "The Reliability and Validity of the French Version of the Cocaine Craving Questionnaire- Brief," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 17, no. 14, pp. 1369–1375, 2011. [Online]. Available: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2011/0000017/0000014/art00008>
- [30] B. G. Witmer, C. J. Jerome, and M. J. Singer, "The Factor Structure of the Presence Questionnaire," *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, vol. 14, no. 3, pp. 298–312, 06 2005. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1162/105474605523384654>

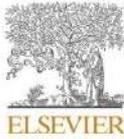
9.2. Article 2

“Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine *craving* through virtual reality”

Published in *Addictive Behaviors Reports* (2024)

Lehoux T., Porche Nithart C., Capobianco A., Gervilla M., Lecuyer F., Anthouard J. &

Weiner L.



Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine craving through virtual reality

Thomas Lehoux^{a,b,c,*}, Christelle Nithart Porche^{d,e}, Antonio Capobianco^b, Miguel Gervilla^b, Flavien Lecuyer^b, Julien Anthouard^c, Luisa Weiner^d

^a Laboratoire de Psychologie des Cognitions, University of Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France

^b Laboratoire ICube, University of Strasbourg, 300 Boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France

^c Association Ihaque, 12 Rue Kuhn, 67000 Strasbourg, France

^d Psychiatry, Mental Health, and Addictology Department, Strasbourg University Hospital, 1 Place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

^e Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité de Recherche 1114, Cognitive Neuropsychology, and Pathophysiology of Schizophrenia, 67000 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Cocaine use disorder
Virtual reality
Cue reactivity
Cue-exposure therapy
Cocaine craving
Relaxation

ABSTRACT

Background: Craving is a core symptom of cocaine use disorders (CUD). Inducing craving in exposure to substance cues is of relevant interest for numerous clinical applications. Virtual reality exposure (VRE) might be a promising candidate for improving cue-exposure paradigms but remains almost not studied for cocaine. This feasibility study's main aim is to assess whether VRE to cocaine cues is capable to induce cocaine craving compared with VRE to neutral cues.

Methods: We conducted a within-subjects controlled trial in which cocaine users performed 3 consecutive 10 mins-tasks: VRE to neutral and cocaine cues, and a relaxation-based resting procedure. The primary outcome was the change in Cocaine Craving Questionnaire-Brief (CCQ-Brief) scores between VRE to neutral and cocaine cues. Secondary outcomes included between-tasks changes in scores of cocaine craving, pleasant/unpleasant emotions as well as self-efficacy to cope with craving.

Results: We recruited 11 chronic cocaine users including mostly crack smokers (45 %), cocaine snorters (36 %) and injectors (18 %), with 73 % of participants meeting DSM-IV criteria for cocaine dependence and/or abuse. Non-parametrical sign tests indicated significant large increases of CCQ-Brief scores from neutral to cocaine cue-VRE ($S(11) = 11$, $p < 0.01$, Cliff's $\Delta = 0.65$, 95 % CI: 0.17–0.88). Exploratory comparative analyses indicated significant changes after our post-cues VRE relaxation procedure, with cocaine craving and emotions restored to baseline.

Conclusions: VRE to cocaine cues was feasible and capable to induce cocaine craving in cocaine users. This second VRE-based cue-reactivity study in cocaine paves the way for unexplored research on VRE clinical applications for CUD.

1. Introduction

Cocaine use is associated to an annual social cost of 45,469 G \$ in US and an annual prevalence of 1.6 % in France in 2017 (Cartwright, 2000; Spilka et al., 2018). Importantly, 16 % of people who use cocaine will suffer from cocaine use disorder (CUD; Wagner & Anthony, 2002). Cocaine craving is considered as a central DSM-5 CUD symptom and can be defined as an obsessive motivation to use which can be automatically elicited when exposed to cocaine cues (Flaudias et al., 2019; Gauld et al., 2023).

Inducing substance craving in exposure to these cues can thus be of relevant scientific and clinical interest in CUD addictology as it allows for investigating, monitoring, and/or learning to cope with cognitive, emotional and behavioral response inherent to craving (Kiyak et al., 2023; Tiffany & Wray, 2012). In addition, cue-reactivity research suggests the interest of providing more multi-sensorial, realistic and ecologically valid exposure environments for improving exposure to substance cues and inducing higher cravings (Niaura et al., 1998). Enhancing cue-exposure might be of promising value for clinical addictology since craving response or reactivity to smoking cues

* Corresponding author at: Laboratoire de Psychologie des Cognitions, University of Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France.
E-mail address: thomas.lehoux@hotmail.fr (T. Lehoux).

<https://doi.org/10.1016/j.abrep.2024.100549>

Received 10 November 2023; Received in revised form 12 March 2024; Accepted 29 April 2024

Available online 1 May 2024

2352-8532/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

significantly moderates craving reduction (Unrod et al., 2014) and predicts drinking latency, dependence severity and withdrawal reinstatement in a cue-exposure therapy (CET) context (Drummond & Gauthier, 1994).

Virtual reality (VR) refers to technological devices allowing relative multi-sensorial immersion to fully computer designed and interactive 3D environments (Abbas et al., 2023). On the one hand, VR might have the potential to improve cue-exposure paradigms for substance use disorders (SUDs) by involving psychological processes specific to its exposure features (for a systematic review: Hone-Blanchet et al., 2014). For instance, VR high-immersive properties enhances the feeling of being present in an exposure environment (i.e. sense of presence; Makransky et al., 2019), which encompasses its believability, realism and naturalness (i.e. ecological validity; Lessiter et al., 2001). Moreover, ecological validity in VR exposure (VRE) was found to moderate and enhance craving induction in heavy drinkers (Simon et al., 2020). Finally, while numerous studies have demonstrated that VRE to substance cues can be useful to significantly induce craving response in nicotine, alcohol, cannabis and methamphetamine users (for a systematic review: Wiebe et al., 2022), the few studies of the specific interest of VRE over non-VR exposure methods suggested comparable (Culbertson et al., 2010) to superior effects (Lee et al., 2003). On the other hand, VR allows strict control and wider adaptation of exposure environments to individual needs, such as combining specific drug-related contextual cues (e.g. handling syringes in presence of peers self-injecting cocaine), which could not be used *in vivo* for safety purposes (Mazza et al., 2021). This might be of particular interest for generalizing CET effects and preventing cue-induced craving rebound (e.g. renewal effect) in patients with CUD, for who substance-related cue-reactivity strongly predicts relapse post-treatment (Kosten et al., 2006; Shiban et al., 2013).

In addition, investigating cue-VRE effects on emotions and self-efficacy might be of relevant clinical interest for cocaine craving-focused VRE applications given complex associations that are shown to exist between these three outcomes. For instance, an ecological momentary assessment study in patients treated for SUD suggested that affect could heighten or dampen the relationships between craving, self-efficacy and substance use (Stull et al., 2023).

However, craving-focused VRE feasibility and interest in CUD remains under-investigated. Only one study, in 11 crack users, indicated that VRE to crack cocaine cues significantly induced cocaine craving and reduced positive emotions compared to neutral VRE, while no expected significant decrease of self-efficacy to cope with cocaine craving was observed (Saladin et al., 2006). In addition, since cue-induced cocaine cravings are suggested as being the most intense across substances (Carter & Tiffany, 1999) and up to 2.5 h lasting carryover effects can be expected from cue-exposure on craving and negative emotions (Lundahl & Greenwald, 2016), particular attention has to be paid to post-cue VRE acceptability for patients with CUD. In Saladin et al. (2006), although after a "cool-down" relaxing procedure, post-cue VRE craving returned similar to baseline levels, post-cue VRE positive emotions remained significantly lower. Interestingly, sympathetic drive reduction-focused relaxation techniques, such as paced breathing or progressive muscle relaxation, could serve as promising procedures for damping down acute craving and any related psycho-physiological discomfort (Limsanon & Kalayiasiri, 2015; Lundahl & Greenwald, 2016).

Given these gaps in the literature, our feasibility study aims to evaluate the effect (i.e. on cocaine craving, emotions and self-efficacy) of VRE to cocaine-related versus neutral environment in cocaine users, with the primary hypothesis to test that significant and largely higher levels of cocaine craving will be reported in cocaine-related VRE. On an acceptability level, a paced-breathing relaxation procedure was offered post-VRE to help participants reduce any residual discomfort, thus its intervention effect (post-relaxation) was evaluated through exploratory comparative analyses with neutral (baseline) and cocaine-related (pre-relaxation) VRE conditions.

2. Method

2.1. Participants

Voluntary participants who used cocaine 30 days prior to the inclusion and aged 18 years or older were recruited between March 31 and July 31, 2021 in the Ithaque Association's treatment, support and prevention in addictology center (CSAPA; Strasbourg, France). Every participant received a 30€ luncheon voucher for their complete participation in the study. Exclusion criteria included current psychotic, (hypo)manic or high suicidal risk episode (MINI-5.0.; (Sheehan et al., 1998)), any medical condition at risk for safety or protocol compliance (e.g. cardiac disease or blindness), having significant motion sickness using a laboratory made VR tutorial task (SSQ total score ≥ 10 ; Gervilla et al., 2022; Kennedy et al., 1993), being involved in legal procedures at risk for incarceration or under legal guardianship, and not being able to give informed consent. This study was recorded (CTG Identifier: NCT05557149) and approved by the French Research Ethics Committee (CPP - Sud Méditerranée V Identifier: 21.02.14.82513).

2.2. Procedure

Participants attended three 90 mins meetings at the Ithaque Association's CSAPA with a graduate level psychology student specialized in cognitive-behavioral therapy (CBT). During the first meeting, patients were assessed for study eligibility. At meeting 2, participants practised paced breathing relaxation which they were to use at meeting 3. At meeting 3, participants performed 3 consecutive 10 mins tasks in the following order: Neutral VR, Cocaine VR and Relaxation procedure. Studies focusing on cue-induced craving reported elevated craving levels up to 2.5 h post-cue exposure (Lundahl & Greenwald, 2016), hence Neutral VR systematically preceded Cocaine VR to reduce potential confound of Cocaine VR carry-over effect, and task order wasn't counterbalanced to reduce the duration of the meetings with appropriate between-exposures *washouts* intervals. No interaction between the investigator and participants was allowed during VR conditions. Craving safety check and relapse prevention counselling was offered before leaving the meeting (Ehman et al., 1998).

2.2.1. Neutral VR & cocaine VR

VR exposure was performed using Meta Quest 2 VR headset. The exposure was visually and audio immersive (360° and first-person view) as well as interactive. Participants could virtually rotate and move their head, hands as well as upper body thanks to a 6 degrees of freedom headset/hand controllers system. Participants remained seated on a 360°-rotating stool and could move around in VR thanks to a laser-guided teleportation technique. Finally, participants could see and use virtual hands to grasp and move virtual trivial (e.g. TV remote) or cocaine-related (for Cocaine VR) objects.

In Neutral VR, participants were immersed in a virtual apartment and were free to move around and to look at OASIS dataset neutral picture frames displayed on the walls (Fig. 1; $3.75 \leq$ valence mean ≤ 4.25 ; standard deviation ≤ 1 ; (Kurdi et al., 2017)).

In Cocaine VR, participants were immersed into the same virtual apartment as in Neutral VR but were rather exposed to cocaine-related content following the ensuing scenario: peers come by and talk about cocaine while using it, then participant gets offered to and, at least once, virtually holds cocaine and paraphernalia (e.g. steel spoon, paper tubes, glass pipes or syringes), prepares and self-administrates (i.e. snorting, smoking or injecting) cocaine doses placed in front of him while seated at a table; Fig. 1). Cocaine paraphernalia, doses and self-administration were individualized depending on whether participant's main use consisted of snorting, smoking or injecting cocaine/crack. Further details regarding VR environments design are available (Gervilla et al., 2022); <https://vimeo.com/568320310>.



Fig. 1. First Person View in Neutral VR and Cocaine VR Conditions.

2.2.2. Relaxation

The aim of this post-VRE recovery condition was to help participants reduce any cocaine craving and craving-related psycho-physiological discomfort experienced during the Cocaine VR condition (Cerbo, 1990; Limsanon & Kalayasiri, 2015). Seated participants had to repeat cycles of nasal inhales, “as if they had to smell a flower”, and buccal exhales, “as if they had to blow through a straw”. Exhale periods had to last longer than inhales, shortly holding the breath between each air flows. Paced-breathing control is thought to stimulate the vagal nerve, a proponent of the parasympathetic nervous system, thus damping down any physiological sympathetic activation (Gerritsen & Band, 2018).

2.3. Primary and secondary outcomes

Immediately after each condition, levels of cocaine craving, negative and positive emotional states, as well as self-efficacy were assessed using CCQ-Brief, BMIS and DTCQ-8D scales.

2.3.1. Cocaine Craving Questionnaire – Brief (CCQ-Brief)

The CCQ-Brief is a French-validated measure of cocaine craving with satisfying psychometric properties (Karila et al., 2011). Participants rated on a 7-point Likert scale (“Strongly disagree” to “Strongly agree”) the extent to which 10 cocaine craving-related statements described the way they felt.

2.3.2. Brief Mood Introspection Scale – Adapted (BMISA)

The BMIS is a measure of present unpleasant (BMISA-N) and pleasant (BMISA-P) present moods, with good psychometrical properties (Mayer & Gaschke, 1986). For this study, a laboratory-made adaptation (BMISA) of the French translated original version was used (author’s permission requested; Niedenthal & Dalle, 2001); 6. Appendix A. Supplementary Material). We scored as follows: “Definitely do not feel” (0) to “Definitely feel” (3).

2.3.3. Drug Taking Confidence Questionnaire – 8D (DTCQ-8D)

The DTCQ-8D is a measure of self-efficacy to cope with craving without using, with good psychometrical properties (Sklar & Turner, 1999). For this study, a French laboratory-made translation of the original version was used (with authors’ permission), in which participants rated the degree (in %) to which they would be able to resist to cocaine use urge in 8 cocaine craving-related situations.

2.4. Data analysis

For principal and secondary outcomes, statistical analyses were computed from scales raw total scores using R Statistical Software (R Core Team, (2021), 2021). Our comprehensive data working R code, including R packages and statistical hypothesis testing assumptions, are available in 6. Appendix A. Supplementary Material.

Regarding the DTCQ-8D outcomes, 1.1 to 3.4 % of answers were missing for 1 to 2 participants in 2 (#4 and #7) out of the 8 items for computing DTCQ-8D total scores. Given our small sample size ($n < 25$) and the arbitrary pattern of missing data, multiple imputations for incomplete multivariate data were performed on all missing data, using the *Amelia* R package (Burns et al., 2011; Honaker et al., 2011; McNeish, 2017). Our imputation R code is available in 6. A. Supplementary Material.

Descriptive statistics (n , min, max, median, q_1 , q_3 , iqr , mean, sd , se and mean ci) were computed using the *rstatix* R package (Table 1). We assume that our study sample was randomly drawn from its population. Our outcomes are of ordinal nature and collected on 3 consecutive times. Variables distributions were mostly non-normal and paired scores differences were mostly non-symmetrical around the median. Hence, Friedman and Bonferroni-corrected Sign tests were performed to test and contrast score differences between the conditions using *stats* and *rstatix* R packages (Kassambara, 2018). Our primary analyses statistical power is considered as adequate since 11 participants were recruited and that a required 13 sample size was estimated with *G*Power* (Faul et al., 2007) for one-tail Sign tests to detect large effect from VRE to cocaine cues in craving induction (expected Cohen’s $g = 0.35$; Carter & Tiffany, 1999; Pericot-Valverde et al., 2016), with a 0.05 statistical significance threshold and a 0.85 power. Kendall’s W as well as Cliff’s delta effect sizes for score changes across conditions (“negligible”, “small”, “medium” and “large” effect for Cliff’s d inferior to 0.15, 0.33, 0.47 and superior to 0.47; (Romano et al., 2006)) with 95 % CIs were computed using *irr* and *effsize* R packages.

3. Results

3.1. Characteristics of participants

Twenty patients consented to take part to the study. Nine of them met criteria for high suicidal risk episode and were not included (Sheehan et al., 1998). A total of 11 active cocaine users (mean age = 32 years; $sd = 6.36$; range = 26–48 years; males $n = 9$ [82 %]) were included in the analyses. Seven of these participants (64 %) met MINI criteria for both cocaine dependence and abuse, 1 participant (9 %) met criteria for cocaine dependence only and 3 participants (27 %) reported neither cocaine dependence nor abuse. Smoking was the most used cocaine using mode ($n = 5$ [45 %]), compared to snorting ($n = 4$ [36 %]) and injecting ($n = 2$ [18 %]). Finally, 54 % ($n = 6$) of participants were unemployed upon inclusion.

3.2. Cocaine VR versus neutral VR

Friedman’s tests indicated significant differences of CCQ-Brief, BMISA-N and BMISA-P total scores only between Neutral VR, Cocaine VR and Relaxation conditions (respectively: $\chi^2(2) = 17.07, p < 0.01$; χ^2

Table 1
Descriptive statistics across Neutral VR, Cocaine VR and Relaxation conditions.

		n	Min	Max	Q1	Q3	Median	Mean	sd	se
CCQ-Brief	N	11	11	67	11.5	18	14	16.4	7.79	2.35
	C	11	12	62	20	40	26	30.7	17.2	5.2
	R	11	10	44	11	21.5	13	17.9	10.1	3.04
DTCQ-8D	N	11	270	685	463	604	560	526	145	43.6
	C	11	215	640	418	575	543	486	149	45
	R	11	260	760	564	615	604	557	151	45.6
BMISA-N	N	11	0	7	0.5	4.5	2	2.64	2.54	0.77
	C	11	0	9	0.5	6.5	3	3.73	3.26	0.98
	R	11	0	7	0	2	0	1.54	2.25	0.68
BMISA-P	N	11	0	9	5.5	8.5	6	6.36	2.62	0.79
	C	11	2	9	4	6	5	5.27	2.33	0.7
	R	11	2	9	6.5	9	9	7.64	2.25	0.68

Note. CCQ-Brief = Cocaine Craving Questionnaire – Brief; DTCQ-8D = Drug Taking Confidence Questionnaire – 8D; BMISA-N = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Negative; BMISA-P = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Positive; N = Neutral VR; C = Cocaine VR; R = Relaxation.

(2) = 7.8, $p < 0.05$; $X^2(2) = 11.1, p < 0.01$; Table 2).

According to Sign tests (Fig. 2; Table 2), only CCQ-Brief median total scores significantly differed between Neutral VR and Cocaine VR ($p < 0.01, d = 0.65, 95\% CI [0.17, 0.88]$), with a positive and large effect size for Cocaine VR. No significant differences of BMISA-N and BMISA-P median total scores were found between Neutral VR and Cocaine VR conditions.

3.3. Post-cocaine VR relaxation versus cocaine VR or neutral VR

According to Sign tests (Fig. 2; Table 2), CCQ-Brief, BMISA-N and BMISA-P median total scores significantly differed between Relaxation and Cocaine VR conditions, with negative large, medium and positive large effect size for Relaxation on, respectively, CCQ-Brief ($p < 0.01, d = -0.59, 95\% CI [-0.85, -0.10]$), BMISA-N ($p < 0.05, d = -0.40, 95\% CI [-0.74, 0.10]$) and BMISA-P scores ($p < 0.05, d = 0.57, 95\% CI [0.05, 0.85]$). No significant differences of CCQ-Brief, BMISA-N and BMISA-P median total scores were found between Relaxation and Neutral VR conditions.

4. Discussion

Our results indicate that immediately after VRE to cocaine-related cues, self-reported cocaine craving in cocaine users is significantly and largely higher than after VRE to neutral cues, which is in line with our primary hypothesis. This suggests that VRE to cocaine-related cues is capable to induce strong cocaine craving.

Our main findings thus corroborate those of the only published meta-analysis of VR cue-reactivity research in 541 nicotine users (N = 18 studies), which also reported a significant and large effect of VRE to nicotine cues in inducing nicotine craving ($d = +1.04$; Pericot-Valverde

et al., 2016). However, given the large discrepancies of overall effects between substances in classical cue-exposure methods (ds range = +0.53 to +1.29; Carter & Tiffany, 1999), an overall effect of VRE to substance cues on craving has yet to be analyzed. Our main results are also congruent with the ones observed by Saladin et al. (2006) in 11 crack users. Their findings indicated a significant and large cocaine craving response following VRE to cocaine cues, as compared to a neutral VR condition ($d > +1.14$). However, several methodological limitations can be outlined compared to our study. For instance, Saladin et al. (2006) craving measures were performed with one-item rather than a multi-item assessment, which is considered best in cue-reactivity research for construct validity purposes (Glaumier & Tiffany, 1995). We used a psychometrically validated and multi-item cocaine craving assessment (CCQ-Brief; Karila et al., 2011). Also, the authors did not correct their statistical significance threshold for the multiple comparisons performed, which might have inflated their TI error rate. Finally, their VR neutral control condition consisted in viewing fish aquariums, voluntary tailored for reducing anticipatory anxiety prior to VRE. Given that viewing fish aquariums may induce relaxation (Clements et al., 2019) and the effect of relaxation in reducing substance craving (Lim-sanon & Kalayasiri, 2015), it is plausible that Saladin et al. (2006) control study design might have inflated their cocaine-cue VRE effect on cocaine craving. Conversely, our neutral VRE control condition consisted of watching neutral valenced picture frames, providing more internal validity to the significant and large craving inducing effect of cocaine-cue VRE we observed ($d = +0.65$). In addition, Saladin et al. (2006) study is the first and unique published study of VR-based cue-reactivity in cocaine, but in crack users only. Hence our study conducted in all types of cocaine users, i.e., crack smokers, cocaine snorters and injectors, is the first to strengthen, with reliable evidence, the pioneer assumption that VR is capable to induce cocaine craving while exposing

Table 2
Friedman test and pairwise comparisons between Neutral VR, Cocaine VR and Relaxation conditions.

	Friedman test				Sign test			Cliff's Δ and 95 % CI		
	F	df	p		S	df	p	Δ	LL	UL
CCQ-Brief	17.07	2	<.01***	C vs N	11	11	<.01***	.65	.17	.88
				R vs C	11	11	<.01***	-.59	-.85	-.1
				R vs N	6	10	1	0	-.48	.48
DTCQ-8D	5.29	2	.07	C vs N	4	10	1	-.24	-.64	.26
				R vs C	1	10	.06	.39	-.14	.75
				R vs N	4	11	1	.17	-.34	.61
BMISA-N	7.8	2	.02*	C vs N	6	7	.38	.18	-.32	.6
				R vs C	7	7	.05*	-.41	-.74	.1
				R vs N	5	8	1	-.28	-.66	.22
BMISA-P	11.1	2	<.01***	C vs N	1	6	.66	-.33	-.71	.19
				R vs C	0	8	.02*	.57	.05	.85
				R vs N	1	8	.21	.37	-.12	.72

Note. CCQ-Brief = Cocaine Craving Questionnaire – Brief; DTCQ-8 = Drug Taking Confidence Questionnaire – 8D; BMISA-N = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Negative; BMISA-P = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Positive; N = Neutral VR; C = Cocaine VR; R = Relaxation; * $p < .05$. *** $p < .01$.

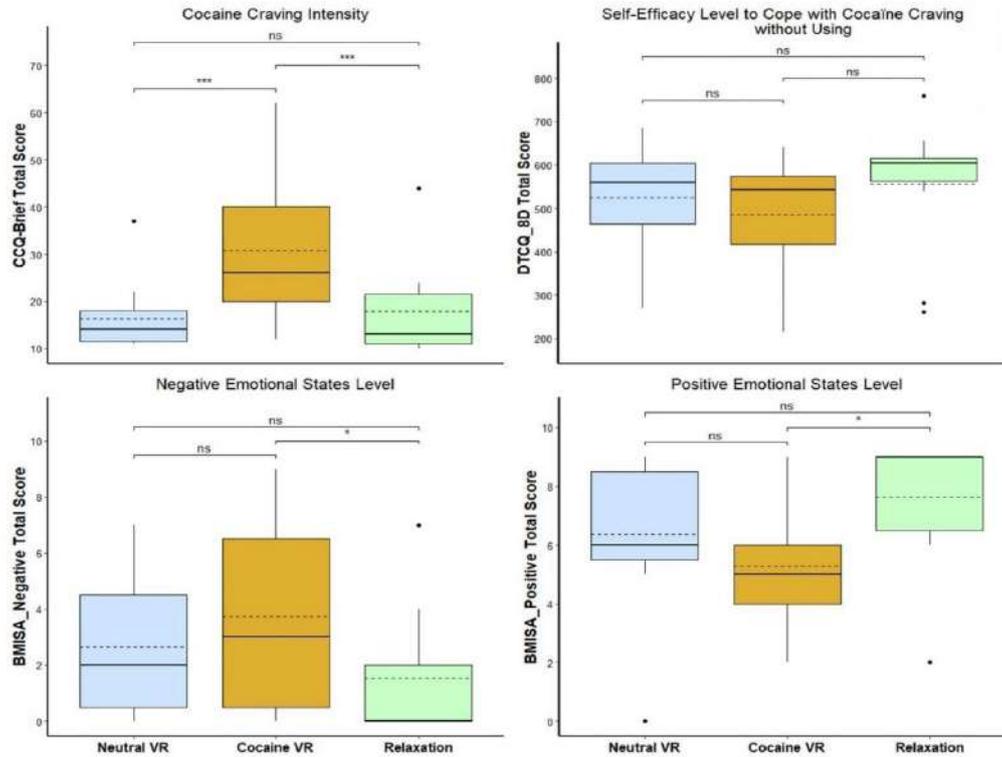


Fig. 2. Cocaine Craving, Self-Efficacy to Cope with Craving, Negative and Positive Emotional States Levels across Neutral VR, Cocaine VR and Relaxation Conditions. Note. Boxplots with mean (hatched) and median (bold) lines. CCQ-Brief = Cocaine Craving Questionnaire – Brief; DTCQ-8 = Drug Taking Confidence Questionnaire – 8D; BMISA-N = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Negative; BMISA-P = Brief Mood Introspection Scale Adapted – Positive; ns = non-significant sign test pairwise comparison; * = $p \leq .05$; *** = $p < .01$.

to overall cocaine cues.

From a clinical perspective, these results pave the way to a broad range of VRE applications for CUDs. For instance, VRE cue-induced craving might be of relevant interest in addictions for diagnostic and prognostic purposes (Langener et al., 2021). VRE cue-induced craving is a significant proxy of drinking status (Pericot-Valverde et al., 2013), nicotine (Thompson-Lake et al., 2015) or alcohol dependence severity (Simon et al., 2020), as well as treatment response (Kotlyar et al., 2020). Moreover, VRE to cocaine-cues craving induction might contribute to the development of new psychotherapeutic options for CUDs. Traditional CBTs for SUDs demonstrate a small overall treatment efficacy in CUDs ($g = 0.13$; $N = 13$ studies; Magill & Ray, 2009). However, recent developments of VR-based CBTs for SUDs seem encouraging. For instance, memory reconsolidation-focused paradigms, which consist of modifying and reconsolidating new learning instead of maladaptive craving or cocaine using response in CUD (Marsden et al., 2018), have shown promising psychotherapeutic application when using cue-VR for methamphetamine use disorder (Wen et al., 2022). Other CET paradigms are habituation-focused, implying a decrement in cue-induced craving response after its repeated, prolonged and non-reinforced stimulation (Kandel, 1991; Tryon, 2005). Nevertheless, the latter have failed to demonstrate a significant overall treatment effect for SUDs with non-VR cue-exposure methods ($N = 9$ studies; Conklin & Tiffany, 2002). Interestingly, habituation focused VRET is associated with a significant

post treatment reduction in smoked cigarettes/day, air expired CO₂, background and VRE-induced craving, as well as an increased abstinence and readiness to quit using (Goldenhersch et al., 2020; Pericot-Valverde et al., 2014). However, VRET in these studies was either used as an add-on to an active treatment condition, or not compared to a control condition, hence its clinical benefit over classical CET or CBT is still unknown (Langener et al., 2021).

In CUD, the specific effect of VRE is debatable since inducing strong cocaine cravings in VRE may be due to the impact of cocaine use rather than to VRE properties. Neuroimaging studies suggest that chronic cocaine use results in long-term brain neuroadaptations enhancing responsiveness to cocaine cues, which might thus explain the large craving observed following cue-VRE in our 1/4 cocaine dependent sample (Karoily et al., 2015; Thomas et al., 2008). Moreover, cocaine-related cues used in our study were specifically shown to induce cocaine craving in several cue-reactivity studies (Saladin et al., 2006). In addition, classical and instrumental learning models suggest that craving is conditioned to these cues (Skinner & Aubin, 2010), but this assumption is difficult to assess unless the conditioning occurred in the laboratory (Tiffany, 1992). Finally, a meta-analysis of 41 cue-reactivity studies (Carter & Tiffany, 1999) suggested that substance cue-exposure elicits most intense self-reported cravings in CUD ($d = +1.29$) as compared to others SUDs. Taken together, the latter evidence support the hypothesis of a specific neurobiological and behavioral propensity in chronic

cocaine use that might have contributed to the large cocaine cravings observed in our Cocaine VR condition.

Another explanation to this large craving observed is related to the cue-exposure properties of our VRE condition (Hone-Blanchet et al., 2014). VRE can be interactive, multi-sensorial and imply 3D environments that can include both proximal and distal stimuli. Such exposure properties are shown to provide more realistic exposure and different cue-reactivity (Niaura et al., 1998). Indeed, ecological validity might modulate and increase substance use's effect on VR cue-induced craving in heavy users (Simon et al., 2020). In addition, sense of presence significantly predicts cue-induced craving in VRE (Ferrer-García et al., 2012). Interestingly, a meta-analysis of 115 studies indicated that immersion had a significant and medium effect on presence ($r = .316$; Cummings & Bailenson, 2016). Hence, features of our 3D interactive, complex and highly immersive VREs may have helped to enhance ecological validity, presence and consequently the large cue-induced cocaine craving observed (Simon et al., 2020). This hypothesis is corroborated by "good" and "high" levels of, respectively, presence and ecological validity levels reported by participants in our VRE conditions (Gervilla et al., 2022). However, to our knowledge, the few published studies on the topic indicated comparable to superior effect of VRE over classical exposure methods on craving induction in SUDs (Culbertson et al., 2010; Lee et al., 2003), which highlights the need for further evidence to specify the VRE interest for cue-reactivity research.

Inconsistent with our hypothesis, our exploratory and low-powered analyses indicated no significant effect of VRE to cocaine cues on self-efficacy and emotional levels. More importantly, after a relaxation based resting procedure consecutive to VRE to cocaine cues, our findings indicated a significant decrease of self-reported cocaine craving ($d = -0.59$) and negative emotional states ($d = -0.40$), as well as a significant increase of positive emotional states only ($d = +0.57$). By contrast, no significant differences were found between our relaxation procedure and neutral VRE.

These findings are congruent with evidence indicating a significant acute and long-term effect of relaxation in reducing self-reported craving, as well as psychological discomfort in SUDs (Cerbo, 1990; Limsanon & Kalayasiri, 2015). Given that median total scores of self-efficacy to cope with craving didn't significantly differ between conditions, remaining in a 543–604/800 range (DTCQ-8D; Sklar & Turner, 1999), this could be interpreted as an inherent good and stable sense of control from our sample of cocaine users over their craving or emotional difficulties, plausibly raised by their prior relaxation practices with a trained health care provider (Conrad & Roth, 2007). Secondly, while the cocaine craving reduction in the relaxation condition could be explained by a lower need to refrain from decreased unpleasant mood as observed (Skinner & Aubin, 2010), the emotional improvement observed could be due, conversely, to the diminished distressful craving experience (Tiffany & Wray, 2012). These positive changes of cocaine craving and negative/positive emotions observed might have been precipitated by a reduced sympathetic drive (Limsanon & Kalayasiri, 2015), induced by the relaxation respiratory control itself (Gerritsen & Band, 2015). However, any causal attributions regarding our relaxation procedure effect remains highly limited by the absence of a control condition. Changes observed might be due to research involvement, time and others efficacy predictors (Magill & Longabaugh, 2013). Moreover, cravings observed are supposed to be of phasic nature, i.e. with relatively short cue-dependent spikes, suggesting that changes observed during relaxation might also be due to the cessation of cue-exposure (Tiffany & Wray, 2012). Nevertheless, the fact that other similar cue-reactivity studies didn't observe a significant return of post cue-exposure craving and emotions to baseline levels after a neutral VRE or waiting condition (Saladin et al., 2006; Traylor et al., 2011) may indicate that the post cue-VRE relaxation procedure we used might be more beneficial than a simple resting time.

Taken together, although evidence suggested that, with proper clinical protections, exposure to cocaine cues doesn't increase cocaine

use in outpatients with CUD (Ehrman et al., 1998), up to 2.5 h lasting carryover effects still could be expected from cue-exposure on craving and negative emotions (Lundahl & Greenwald, 2016), which thus highlights the interest of a potential effective relaxing procedure for further acceptable VRE to cocaine cues contexts.

5. Conclusion

Our study is the first to assess VR cue-reactivity not only in crack users but also in cocaine snorters and injectors, and the second in overall cocaine use. Our findings corroborate the feasibility through VR to expose to cocaine cues and its capacity to induce highly significant cocaine craving. However, the specific interest of VR to expose to cocaine cues and induce craving over non-VRE methods has yet to be investigated. Moreover, our exploratory results suggest that post-VRE to cocaine cues, a short relaxation-based resting time might be of therapeutic interest for restoring both cocaine craving and emotional states to acceptable baseline levels. Hence, our study provides new and encouraging foundations for steering future research towards VRE-based diagnostic, prognostic and therapeutic applications for CUD that remains, to date, unexplored.

CRediT authorship contribution statement

Thomas Lehoux: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Supervision, Software, Resources, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Christelle Nithart Porche:** Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. **Antonio Capobianco:** Writing – review & editing, Supervision, Software, Resources, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization. **Miguel Gervilla:** Software, Methodology. **Flavien Lecuyer:** Supervision, Software, Resources, Methodology. **Julien Anthonard:** Resources, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Conceptualization. **Luisa Weiner:** Writing – review & editing, Resources, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgements

The authors acknowledge the National Research Agency [ANR-21-ESRE-0030, 2021], the National Cancer and Public Health Research Institutes [AAC21-SPA-04, 2021] who funded this study, as well as the Ithaque association users who helped for designing virtual reality cue-exposure environments and who participated to this study.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2024.100549>.

References

- Abbas, J. R., O'Connor, A., Ganapathy, E., Isba, R., Payton, A., McGrath, B., Tolley, N., & Bruce, I. A. (2023). What is virtual reality? A healthcare-focused systematic review of definitions. *Health Policy and Technology*, 12(2), Article 100741. <https://doi.org/10.1016/j.hlpr.2023.100741>

- Burns, R. A., Butterworth, P., Kieley, K. M., Bielak, A. A. M., Luszczyk, M. A., Mitchell, P., Christensen, H., Von Sanden, C., & Anstey, K. J. (2011). Multiple imputation was an efficient method for harmonizing the Mini Mental State Examination with missing item-level data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(7), 787–793. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.10.011>
- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94(3), 327–340. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9433273.x>
- Cartwright, W. S. (2000). Cocaine medications, cocaine consumption and societal costs. *Pharmacoeconomics*, 18(4), 405–413. <https://doi.org/10.2165/00019063200018040-00008>
- Cerbo, L. A. (1990). *The examination of short-term cue therapy and relaxation therapy with cocaine dependent adult male inpatients*. Boston University. https://search.proquest.com/openview/3683bf6a4bfc66464abc63c87a79409/1?pq-origsite=scholar&hl=18750&disse-y=casa_tolen-on54egwlmcAAAAA-QsalSZUaeOJ2iAdiAtY_dYdtwyt3o7bsm7ak8uBh23fzQBM3NR7_qG4BRUSaAcfrXUfvKw
- Clements, H., Valentin, S., Jenkins, N., Rankin, J., Balcer, J. S., Gee, N., Snellgrove, D., & Sloman, K. (2019). The effects of interacting with fish in aquariums on human health and well-being: A systematic review. *PLOS ONE*, 14(7), Article e0220524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220524>
- Conklin, C. A., & Tiffany, S. T. (2002). Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments: Cue-exposure addiction treatment. *Addiction*, 97(2), 155–167. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00014.x>
- Conrad, A., & Roth, W. T. (2007). Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: It works but how? *Journal of Anxiety Disorders*, 21(3), 243–264. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.08.001>
- Culbertson, C., Nicolas, S., Zaharovits, I., London, E. D., La Garza, R. D., Brody, A. L., & Newton, T. F. (2010). Methylphenidate craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(4), 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.07.005>
- Cummings, J. J., & Bailenson, J. N. (2016). How immersive is enough? A meta-analysis of the effect of immersive technology on user presence. *Media Psychology*, 19(2), 272–309. <https://doi.org/10.1080/15213269.2015.1015740>
- Drummond, D. C., & Ghitau, S. (1994). A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62(4), 809–817. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.62.4.809>
- Elrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., Gochl, L., Hole, A. V., & O'Brien, C. P. (1998). Laboratory exposure to cocaine cues does not increase cocaine use by outpatient subjects. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15(5), 431–435. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(97\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(97)00290-0)
- Paul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Ferrer García, M., García-Rodríguez, O., Pericot Valverde, I., Yoon, J. H., Secades-Villa, R., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2012). Predictors of smoking craving during virtual reality exposure. *Presence-Teleoperators and Virtual Environments*, 21(4), 423–434. <https://doi.org/10.1162/PRES.2012.00125>
- Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., & Maurage, P. (2019). Toward a triadic approach to craving in addictive disorders: The metacognitive hub model. *Harvard Review of Psychiatry*, 27(5), 326–331. <https://doi.org/10.1097/HRP.00000000000000225>
- Gauld, C., Baillet, E., Micolaud-Franchi, J.-A., Kerivan, C., Serre, F., & Auriacombe, M. (2023). The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 245, Article 109828. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109828>
- Gerritsen, R. J. S., & Band, G. P. H. (2018). Breath of life: The respiratory vagal stimulation model of contemplative activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 10.3389/fnhum.2018.00397.
- Gerville, M., Lecuyer, F., Leloux, T., Authier, J., Weiner, L., Porche, C., & Capobianco, A. (2022). Design of a virtual cocaine consumption scenario for craving study. In: 2022 IEEE 10th international conference on healthcare informatics (ICHI) (pp. 255–263). doi: 10.1109/ICHI54592.2022.00046.
- Ghitau, S., & Tiffany, S. T. (1995). Methodological issues in cue reactivity research. In *Addictive behavior: Cue exposure theory and practice* (pp. 75–97). John Wiley & Sons.
- Goldenshersch, E., Thrull, J., Ungaretti, J., Rosencovich, N., Waltman, C., & Ceberio, M. R. (2020). Virtual reality smartphone based intervention for smoking cessation: Pilot randomized controlled trial on initial clinical efficacy and adherence. *Journal of Medical Internet Research*, 22(7), Article e17571. <https://doi.org/10.2196/17571>
- Houaker, J., King, G., & Blackwell, M. (2011). Amelia II: A program for missing data. *Journal of Statistical Software*, 45, 1–47. 10.18637/jss.v045.i07.
- Hone-Blanchet, A., Wensing, T., & Pecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00844>
- Kandel, E. B. (1991). Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. *Principles of Neural Science*, 3, 1009–1031.
- Karila, L., Seringe, E., Benyamini, A., & Reynaud, M. (2011). The reliability and validity of the French version of the cocaine craving questionnaire brief. *Current Pharmaceutical Design*, 17(14), 1369–1375. <https://doi.org/10.2174/138161211796150819>
- Karoly, H. C., York-Williams, S. L., & Hutchison, K. E. (2015). Clinical neuroscience of addiction: Similarities and differences between alcohol and other drugs. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(11), 2073–2084. <https://doi.org/10.1111/acer.12884>
- Kassabovska, A. (2018). Sign test in R. <https://www.datanova.com/en/lessons/sign-test-in-r/>
- Kennedy, R. S., Lane, N. E., Berbaum, K. S., & Lilienthal, M. G. (1993). Simulator sickness questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. *The International Journal of Aviation Psychology*, 3(3), 203–220. https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303_3
- Kiyak, C., Simonetti, M. E., Norton, S., & Deluca, P. (2023). The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addictive Behaviors*, 139, Article 107578. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107578>
- Kosten, T. R., Scanley, B. E., Tucker, K. A., Oliveto, A., Prince, C., Sinha, R., Potenza, M. N., Skudlarski, P., & Wexler, B. E. (2006). Cue induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 3. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300851>
- Koflyar, M., Vogel, R. I., Dufresne, S. R., Mills, A. M., & Vuchetich, J. P. (2020). Effect of nicotine lozenge use prior to smoking cue presentation on craving and withdrawal symptom severity. *Drug and Alcohol Dependence*, 206, Article 107706. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107706>
- Kurdi, B., Lozano, S., & Banaji, M. R. (2017). Introducing the Open Affective Standardized Image Set (OASIS). *Behavior Research Methods*, 49(2), 457–470. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0715-3>
- Langener, S., Van Der Nagel, J., Van Manen, J., Markus, W., Dijkstra, B., De Fuentes-Merillas, L., Klaassen, R., Heitmann, J., Heylen, D., & Schellekens, A. (2021). Clinical relevance of immersive virtual reality in the assessment and treatment of addictive disorders: A systematic review and future perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), Article 3658. <https://doi.org/10.3390/jcm10163658>
- Lee, J. H., Ku, J., Kim, K., Kim, B., Kim, I. Y., Yang, B. H., Kim, S. H., Wiederhold, B. K., Wiederhold, M. D., Park, D.-W., Lim, Y., & Kim, S. I. (2003). Experimental application of virtual reality for nicotine craving through cue exposure. *CyberPsychology & Behavior*, 6(3), 275–280. <https://doi.org/10.1089/109493103322011560>
- Lessier, J., Freeman, J., Keogh, E., & Davidoff, J. (2001). A cross-media presence questionnaire: The ITC-sense of presence inventory. *Presence-Teleoperators and Virtual Environments*, 10(3), 282–297. <https://doi.org/10.1162/105474601300343612>
- Linsanen, T., & Kalayashin, R. (2015). Preliminary effects of progressive muscle relaxation on cigarette craving and withdrawal symptoms in experienced smokers in acute cigarette abstinence: A randomized controlled trial. *Behavior Therapy*, 46(2), 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.10.002>
- Lundahl, I. H., & Greenwald, M. K. (2016). Magnitude and duration of cue-induced craving for marijuana in volunteers with cannabis use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 166, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.004>
- Magill, M., & Longabaugh, R. (2013). Efficacy combined with specified ingredients: A new direction for empirically supported addiction treatment: EST and specificity. *Addiction*, 108(5), 874–881. <https://doi.org/10.1111/add.12013>
- Magill, M., & Ray, L. A. (2009). Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70(4), 516–527. 10.15288/jsad.2009.70.516.
- Makransky, G., Terkildsen, T. S., & Mayer, R. E. (2019). Adding immersive virtual reality to a science lab simulation causes more presence but less learning. *Learning and Instruction*, 60, 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.learninstruc.2017.12.007>
- Marsden, J., Goetz, C., Meynen, T., Mitcheson, L., Stillwell, G., Eastwood, B., Strang, J., & Grey, N. (2018). Memory focused cognitive therapy for cocaine use disorder: Theory, procedures and preliminary evidence from an external pilot randomised controlled trial. *EBioMedicine*, 29, 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.039>
- Mayer, J. D., & Gaschke, Y. N. (1988). The experience and meta-experience of mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55(1), 102.
- Mazza, M., Kanner-Sücker, K., Leménager, T., Kiefer, F., & Lenz, B. (2021). Virtual reality: A powerful technology to provide novel insight into treatment mechanisms of addiction. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01739-3>
- McNeish, D. (2017). Missing data methods for arbitrary missingness with small samples. *Journal of Applied Statistics*, 44(1), 24–39. <https://doi.org/10.1080/02664763.2016.1158246>
- Niaura, R., Shadel, W. G., Abrams, D. B., Monti, P. M., Rohsenow, D. J., & Sirota, A. (1998). Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: Effects of gender and cue type. *Addictive Behaviors*, 23(2), 209–224. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(97\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(97)00043-9)
- Niedenthal, P. M., & Dalle, N. (2001). Le mariage de mon meilleur ami: Emotional response categorization and naturally induced emotion. *European Journal of Social Psychology*, 31(6), 737–742. <https://doi.org/10.1002/ejsp.66>
- Pericot Valverde, I., García-Rodríguez, O., Rus-Galafell, M., Fernández-Artamendi, S., Ferrer García, M., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2013). Peak provoked craving after smoking cessation. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine*, 191, 163–167.
- Pericot Valverde, I., Germaroth, L. J., & Tiffany, S. T. (2016). The use of virtual reality in the production of cue-specific craving for cigarettes: A meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 18(5), 538–546.
- Pericot-Valverde, I., Secades-Villa, R., Gutiérrez-Maldonado, J., & García-Rodríguez, O. (2014). Effects of systematic cue exposure through virtual reality on cigarette craving. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(11), 1470–1477. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu104>
- R Core Team. (2021). *R: A language and environment for statistical computing* [Computer software]. <https://www.R-project.org/>
- Romano, J., Krumrey, J. D., Coraggio, J., & Skowronek, J. (2006). Appropriate statistics for ordinal level data: Should we really be using t-test and Cohen's d for evaluating group differences on the NSSE and other surveys. *Annual Meeting of the Florida Association of Institutional Research*, 177, 34.
- Sulandin, M. E., Brady, K. T., Graap, K., & Rothbaum, B. O. (2006). A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine

- dependent individuals. *Addictive Behaviors*, 37(10), 1881–1894. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.01.004>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(20), 22–33.
- Shiban, Y., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2013). Effect of multiple context exposure on renewal in spider phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 51(2), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.10.007>
- Simon, J., Etienne, A.-M., Bouchard, S., & Quertemont, E. (2020). Alcohol craving in heavy and occasional alcohol drinkers after cue exposure in a virtual environment: The role of the sense of presence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, Article 124. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00124>
- Sinimer, M. D., & Aubin, H.-J. (2010). Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 606–623. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.024>
- Sidar, S. M., & Turner, N. E. (1999). A brief measure for the assessment of coping self-efficacy among alcohol and other drug users. *Addiction*, 94(5), 723–729. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.94572310.x>
- Spilka, S., Richard, J.-B., Le Nozot, O., Janssen, E., Brissot, A., Philippou, A., Shah, J., Chydeniots, S., Audler, R., & Cogordan, C. (2018). Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Tendances*, 128, 1–6.
- Stull, S. W., Linden-Carmichael, A. N., Scott, C. K., Dennis, M. L., & Lanza, S. T. (2023). Time varying effect modeling with intensive longitudinal data: Examining dynamic links among craving, affect, self efficacy and substance use during addiction recovery. *Addiction*, 118(11), 2220–2232. <https://doi.org/10.1111/add.16284>
- Thomas, M. J., Kalivas, P. W., & Shaham, Y. (2008). Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 327–342. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.77>
- Thompson-Lake, D. G. Y., Cooper, K. N., Mahoney, J. J., III, Bordnick, P. S., Salas, R., Kosten, T. R., Daut, J. A., & De La Garza, R., II (2015). Withdrawal symptoms and nicotine dependence severity predict virtual reality craving in cigarette-deprived smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 17(7), 796–802. <https://doi.org/10.1093/ntr/nnt245>
- Tiffany, S. T. (1992). A critique of contemporary urge and craving research: Methodological, psychometric, and theoretical issues. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 14(3), 123–139. [https://doi.org/10.1016/0146-6402\(92\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0146-6402(92)90005-9)
- Tiffany, S. T., & Wray, J. M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1248(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>
- Traylor, A. C., Parrish, D. E., Copp, H. L., & Bordnick, P. S. (2011). Using virtual reality to investigate complex and contextual cue reactivity in nicotine dependent problem drinkers. *Addictive Behaviors*, 36(11), 1068–1075. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.06.014>
- Tryon, W. (2005). Possible mechanisms for why desensitization and exposure therapy work. *Clinical Psychology Review*, 25(1), 67–95. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.005>
- Unrod, M., Drobos, D. J., Stasicwicz, P. R., Ditre, J. W., Heckman, B., Miller, R. R., Sutton, S. K., & Brandon, T. H. (2014). Decline in cue-provoked craving during cue exposure therapy for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(3), 306–315. <https://doi.org/10.1093/ntr/nnt145>
- Wagner, P. A., & Anthony, J. C. (2002). From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 479–488. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00367-0)
- Wen, Y., Li, Y., Jiang, F., & Dong, X. (2022). TBS combined with virtual-reality reconsolidation intervention for methamphetamine use disorder: A pilot study. *Brain Stimulation*, 15(4), 996–998. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.07.001>
- Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A.-K., Pramme, L., Blumenthal, N., Li, M., Aschê, L., Jouas, S., Bey, K., Schulze, M., Steffens, M., Pensele, M. C., Guth, M., Rohlfson, F., Ekhlasi, M., Lügering, H., Filiceia, H., & Baum, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 98, Article 102213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213>

9.3. Article 3

“Effect of virtual reality exposure to substance versus neutral cues for inducing self-reported *craving* in the overall substance use: a systematic review and meta-analysis”

Submitted for publication to *Addiction* (2024)

Lehoux T., Fontaa C., Capobianco A. & Weiner L.

Effect of virtual reality exposure to substance versus neutral cues on self-reported craving in the overall substance use: a systematic review and meta-analysis

Journal:	<i>Addiction</i>
Manuscript ID:	ADD-24-1019
Manuscript Type:	Review
Date Submitted by the Author:	30-Sep-2024
Complete List of Authors:	Lehoux, Thomas; Université de Strasbourg, Laboratoire de Psychologie des Cognitions; Université de Strasbourg, Laboratoire ICube Fontaa, Claire Capobianco, Antonio; Université de Strasbourg, Laboratoire ICube Weiner, Luisa; Université de Strasbourg, Laboratoire de Psychologie des Cognitions; Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Psychiatry
SUBSTANCE:	multisubstance
METHOD:	Meta-analyses
FIELD OF STUDY:	psychology
Keywords:	Virtual Reality, Cue-reactivity, Subjective craving, Substance use disorder, Systematic review, Meta-analysis

TITLE PAGE

Brief informative title

Effect of virtual reality exposure to substance versus neutral cues on self-reported craving in the overall substance use: a systematic review and meta-analysis

Short informative title

Craving in virtual reality: a meta-analysis

Authors list order

First and corresponding author: Thomas Lehoux, Ph.D. Candidate

T. Lehoux, C. Fontaa, A. Capobianco & L. Weiner

Authors full names

- Thomas Lehoux, Ph.D. Candidate
- Claire Fontaa, Ph.D.
- Antonio Capobianco, Pr.
- Luisa Weiner, Pr.

Author affiliations

TL :

- Laboratoire de Psychologie des Cognitions UR-4440, University of Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France
- Laboratoire ICube, University of Strasbourg, 300 Boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France

CF: none

LW:

- Laboratoire de Psychologie des Cognitions UR-4440, University of Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France

- Psychiatry, Mental Health, and Addictology Department, Strasbourg University Hospital, 1 Place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

AC:

- Laboratoire ICube, University of Strasbourg, 300 Boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France

Word count

4500

For Review Only

Declaration of interests

None to declare.

Primary funding

The French National Cancer and Public Health Research Institutes [AAC21-SPA-04, 2021; SPAV1-22-03, 2021].

Protocol registration

This systematic and meta-analytic review protocol was prospectively registered on PROSPERO (#CRD42024515727).

Credit statement

TL: Conceptualization, Methodology, Software, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Data curation, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing, Visualization, Supervision, Project administration, Funding Acquisition

CF: Methodology, Validation, Writing – Review & Editing

LW: Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing, Visualization, Supervision, Project administration, Funding Acquisition

AC: Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing, Visualization, Supervision, Project administration, Funding Acquisition

Availability of data, code and other materials

Data analysis R script is available in Supplementary Material. Data extracted will be made available on request.

ABSTRACT**BACKGROUND & AIMS**

Craving is a central symptom of substance use disorders (SUD). Inducing cue-specific self-reported craving in virtual reality exposure (VRE) is crucial for numerous clinical applications for SUD. The average substance cue-VRE effect on subjective craving was yet to be explored in the overall substance use. This PROSPERO-

registered (#CRD42024515727) systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effect of substance cue-VRE on self-reported craving.

DESIGN, PARTICIPANTS and INTERVENTIONS

Six databases were used to identify studies published until April 30 2024.

Studies eligibility measuring self-reported craving in VRE to neutral and substance cues in substance users were assessed by two authors.

MEASUREMENTS

A random-effects meta-analysis model was performed to estimate the pooled standardized mean difference (Hedges's g) between craving scores in VRE to neutral and substance cues. Between-study heterogeneity was explored through subgroups analysis across substances and meta-regression models were performed using SUD severity and using frequency as covariates. Risk of bias was assessed using RoB tools. Funnel plot asymmetry was visually assessed and tested for significance.

FINDINGS

The observed substance cue-VRE effect over neutral cue-VRE was significant and large ($g = +0.79$, 95%-CI = 0.60-0.97; $N = 29$ studies & 736-751 participants), with moderate between-studies heterogeneity ($\text{Tau}^2 = 0.15$; $I^2 = 61.1\%$). Subgroups analyses indicated that substance cue-VRE pooled effects didn't significantly differ between substances ($p = 0.41$). Meta-regression models were both non-significant ($p = 0.15$ - 0.36). The overall risk of bias presented concerns in 75% of the studies and tests for publication bias weren't significant.

CONCLUSIONS

Our study is the first to provide a quantitative assessment of the substance cue-VRE effect on subjective craving in the overall substance use. Importantly, the large pooled effect observed was robust across substances, SUD severity and using frequency. This study steers future research towards craving-focused clinical VRE applications that remain, to date, unexplored.

OTHER

This study was funded by INCa & IReSP [AAC21-SPA-04; SPAV1-22-03].

For Review Only

KEYWORDS

Virtual reality

Cue-reactivity

Subjective craving

Substance use disorder

Systematic review

Meta-analysis

MAIN BODY

INTRODUCTION

Substance use disorders (SUD) are a tremendous concern for health policy. In 2015, 7.64 million, 2.31 million and 488.8 K annual deaths in the world population were attributable to, respectively, tobacco, alcohol and illicit substance use (1). Relatedly, the annual cost of alcohol, tobacco and illicit substance abuse for the US society is extremely high, and was estimated at US\$ 510.8 billion in 1999 (2).

Substance craving is defined as a strong desire to use the substance and is among the core DSM-5 SUD symptoms (3,4). Notably, a large body of meta-analytic evidence in cue-reactivity research suggests that both subjective experience and physiological arousal inherent to craving can be involuntarily and automatically induced in exposure to substance use-associated cues (5,6). These cues can be proximal (e.g., an alcoholic beverage), distal (e.g., a party surrounding) or complex (i.e., their combination), depending on their spatio-temporal distance with the substance use (7). More importantly, cue-induced subjective craving shows the strongest meta-analytic effect size as a predictor of subsequent drug use or relapse (8).

Given this, inducing and measuring subjective craving could be of diagnostic, prognostic and therapeutic interest for monitoring SUD and/or targeting cue-elicited craving in a cue-exposure therapy context (CET; (9–11)). In addition, since different neurobiological and behavioral craving-related phenotypes are suggested to exist, intense craving induction may have the potential to cover the whole spectrum of inter-individual cue-induced craving responses (12).

In particular, meta-analytic evidence from cue-reactivity research shows that cue-exposure features moderate substance cue-exposure effect on craving increase, whereas users characteristics and study methodological factors do not (13). More importantly, cue-induced craving using both photographic and in-vivo cues show the strongest predictive relationships with subsequent risk of substance use and relapse, compared to imagery, videos, in-vivo or stress-induced craving (8). Therefore, in order to induce and address the most typical cue-induced craving responses, it appears necessary to rely on exteroceptive, photorealistic, interactive and ecological cues in a 1st-person perspective.

Virtual reality (VR) is defined as “a three-dimensional (3D) computer-generated simulated environment, which attempts to replicate real world (...) and interactions” (14). Several systematic reviews suggest that VR may be pertinent in both cue-induced research and clinical applications, given its ability to provide immersive, ecological and interactive VR exposure (VRE) to complex, multi-sensorial and realistic substance-use related environments (15–19). Moreover, VR offers controllable exposure to complex stimuli (e.g., cocaine use in presence of peers) that are thought to be critical for cue-induced craving extinction even though its presentation is not feasible with non-VR exposure methods for practical and safety purposes (5,20).

Numerous systematic reviews of cue-reactivity studies have found that, compared to neutral cue-VRE, VRE to substance cues is feasible and capable of inducing nicotine, alcohol, cocaine, methamphetamine and cannabis craving (17,21,15,22,22–24). However, a substantial limit of these reviews is that they provide a non-quantitative overview of the literature, while meta-analytic evidence could highlight the clinical importance of cue-induced craving magnitude in cue-reactivity (12,25).

In their meta-analyses, Pericot-Valverde, Germeroth and Tiffany, as well as Betts and al. indicated that VRE to substance cues can induce moderate to substantially large increases in self-reported craving, compared to neutral cues (13,25). However, these two cue-VRE reactivity meta-analyses were limited to tobacco use only. Given the discrepancies of meta-analytic effects across substances found in non-VR cue-exposure studies, it is unknown whether the same effects could be found for self-reported craving irrespective of the type of substance use (5,17,26). In addition, none of the studies included in the aforementioned meta-analyses were selected

according to the VRE setting features (13,27). Thus, this could limit the generalizability of the effects, given the substantial heterogeneity of VR devices employed in the literature (13,27,14). Further, both meta-analyses included studies published up to December 2014 and 2018, while research on the topic has increased over the last years (17). Finally, although numerous cue-VRE studies suggested the potential prognostic and diagnostic value of cue-VRE induced craving both for predicting clinical outcomes and reflecting SUD severity, to date, there are no published studies regarding the magnitude of their relationships using a meta-analytical design (16).

Hence, the primary aim of our meta-analysis was to provide an up-to-date systematic review and meta-analysis of VRE to substance cues (experimental intervention), compared to neutral cues (control intervention), in inducing self-reported craving relative to several substances, i.e., including studies conducted in tobacco, alcohol, cocaine, methamphetamine and cannabis use. Additionally, we aimed to assess the overall magnitude of the relationships between participants SUD severity, substance use frequency and the pooled cue-VRE effect observed on substance craving.

METHOD

This systematic and meta-analytic review protocol was prospectively registered on PROSPERO (#CRD42024515727) and the present report followed PRISMA guidelines.

Eligibility criteria

To be included in the review, studies had to assess subjective substance craving after at least one VRE condition to substance cues (experimental condition) and one VRE condition to neutral cues (control condition; (28)). Substance cues depicted in the experimental VRE condition had to match the substance of interest for craving assessment. Studies with participants whose last substance of interest intake dated beyond the last 12 months of their inclusion were excluded. According to the Abbas and al. (14) contemporary VR definition, any study of non-interactive, non-computer or non-3D generated VRE were excluded. Plus, any cue or neutral VRE exceeding 15 mins was deemed ineligible. Finally, any neutral VRE condition including explicit non-neutral cues or co-intervention (e.g., relaxation), as well as substance-related cues was deemed ineligible. Single-case experimental design studies were excluded.

Information sources and Search strategy

The search for studies to identify was performed through WHO-ICTRP, CENTRAL, CTG, PubMed, PsycArticles, PMC and Google Scholar databases and references of reviews studies retrieved until April 23rd, 2024. Additionally, searching was restricted to English, Spanish and French languages. For technical reasons, Boolean operators were restricted to: "virtual reality" AND "craving" AND "[substance OR review or meta-analysis]". See Supplementary Material for more specific Booleans terms used.

[Insert Figure 4. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram of studies selection]

Selection process

Retrieved review titles and study abstracts retrieved were identified by one review author (T.L.). Studies deemed obviously ineligible were excluded. According to

eligibility criteria, any study deemed potentially eligible was independently assessed for final inclusion by two review authors (T.L. and C.F.), whom disagreements were resolved through a discussion with a third review author if needed.

Data collection process

Data of interest from selected studies were extracted by one review author (T.L.). Studies reporting outcomes for two distinct and explicit categories of substance users (e.g., AUD and social drinkers) were split into two separate studies for 3 studies (29–31). Two related non-treatment seekers study samples (i.e., (32,33)) were combined upon one single study label (i.e., “Bordnick and al., 2005”) according to data exclusively reported in a third study (34). Data from multiple experimental or control conditions per study were pooled into one single experimental and one single control condition. Descriptive statistics of interests (i.e., n, mean and SD) were combined following Cochrane recommendations (35).

Data items

Descriptive statistics, i.e., n, means and standard deviations (SD) of self-reported substance craving scores for the experimental and control conditions were used to perform the meta-analysis. Any data of interest not explicitly reported in-text were visually extracted from reported graphs using PlotDigitizer online data extraction tool for means and SD concerning craving scores in experimental and control VRE conditions (15/30 studies; (36); (37)). Any error bars or descriptive statistics not explicitly labelled as “SD” or “standard error of the mean (SEM)” were assumed to be SEM as more conservative (4/30 studies) and sensitivity analyses were performed. SD were converted from SEM using the following formula (35): $SD = SEM \times \sqrt{n}$.

Further, the following study features and participants characteristics were extracted for each included study: study author, year of publication, substance of interest, study design, age of participants, treatment status, SUD severity and instrument used, substance use frequency, type of craving measure, craving instrument and whether post-VRE induced craving and VRE experience related features (i.e., cybersickness, sense of presence and ecological validity) were assessed. Finally, two co-authors were contacted for each study reporting missing data.

Study risk of bias and Certainty assessment

Risk of bias of included studies was assessed (i.e., high, some concerns or low) at the bias-domain (i.e., due to randomization, period and carryover effects, deviations from intended interventions, missing craving data, craving measurement and selection of reported results) and the overall study-levels by one review author (T.L.) using Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2) and the RoB In Non-Randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) tools for, respectively, crossover and non-randomized parallel studies (38,39). Risks-of-bias summary was plotted using R *robvis* package (40).

Effect measures, Synthesis methods and Reporting bias assessment

Using the R *meta* and *metafor* packages (41), a random-effects model was performed to estimate an average and pooled effect of the distribution of each study effect estimate with its 95% confidence interval (CI). Study effects were weighed accounting for between-study heterogeneity (Tau2). Tau2 was estimated according to DerSimonian-Laird method. Standardized mean differences (SMD) for changes of continuous self-reported substance craving scores between VRE to neutral and substance cues, as computed under Hedges's *g*, were used to express study effects. Hedges's *g* provides a means difference divided by the pooled standard deviation and is adjusted for the small sample bias by estimating the standard error ($g = 0.20, 0.50$ and 0.80 for small, medium and large effect; (41,42)).

Meta-regression models were performed to examine whether participants' SUD severity or substance using frequency, as expressed as continuous outcomes, can be used to predict the size of the cue-VRE effect on self-reported craving. Model's estimates of the regression weight (B) and its 95% confidence interval were computed, given a between-study heterogeneity Tau2 estimated with the Restricted Maximum Likelihood (REML) method, using the R *meta* and *metafor* packages (41). Only continuous SUD severity scores were retained (15/29 studies) and normalized ($= (\text{reported raw mean score} - \text{lower scale bound}) / (\text{higher scale bound} - \text{lower scale bound})$). Only explicit use frequency units and period were retained (21/29 studies).

The estimated pooled effect size and its 95%-CI were displayed in a forest plot using the R package meta (41). SMD and its 95%-CI for each of the studies included in the random effect meta-analysis model are vertically depicted around this pooled effect and study authors, year of publication, as well as the % weight given to each study are incorporated into the forest plot.

The overall between-study heterogeneity I² index statistic was computed, depicting the percentage of variation in the meta-analysis that can be attributed to heterogeneity, conversely to the random sampling error, where I² value between 0 and 40%, 30% and 60%, 50% and 90%, 75% to 100% might represent, respectively, not important, moderate, substantial or considerable heterogeneity (43). Subgroups analysis of study effects across substances, as well as the aforementioned meta-regressions performed with SUD severity and using frequency were used to explore causes of heterogeneity among study results.

Furthermore, sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the pooled effects reconducting the meta-analysis 1) using Cohen's d for SMD or 2) assuming non-explicit error bars or values as being SD (an outlier study SMD was excluded, as it was 3 SDs higher than the pooled effect; (44)). In addition, to assess publication bias, funnel plot asymmetry was visually examined and tested for significance performing Begg and Mazumbar's adjusted-rank correlation test, Egger's linear regression test as well as the trim-and-fill method to calculate the number of missing studies in the literature needed in order for the funnel to be symmetrical (41).

Our data working R script coded for performing all our analyses is available in Supplementary Material.

RESULTS

Study selection

A total of 713 records were identified, from which 22 records were identified through review references lists retrieved (Figure 4). A total of 522 studies were deemed non-eligible and excluded due to duplicates and studies scopes out of cue-induced craving in VRE. Further, 169 articles were independently assessed for eligibility by two review authors. An initial inter-assessors' agreement rate of 70.3% on eligible studies was obtained and it reached 100% after discussion. A total of 139 studies were deemed non-eligible for the review according to one or several of the following reasons: absence of at least one cue-VRE and one VRE to neutral cues, absence of information regarding participants' current substance use, absence of a systematic assessment of self-reported craving in VRE, no 3D computer-generated VRE, VRE longer than 15 mins and/or with concomitant therapeutic intervention. Five additional studies were excluded as they did not provide sufficient data information to perform meta-analysis on subjective craving scores in VRE to neutral and substance cues. A final sample of 29 studies (751 participants) were included in the meta-analysis (29–34,44–63).

Study characteristics and Results of individual studies

Study and participants characteristics of each of the studies included in the meta-analysis are summarized in Table 1.

[Insert Table 1. Summary of studies characteristics included in the review]

Among this final sample, 19, 6, 2, 1 and 1 studies were conducted, respectively, in tobacco, alcohol use cocaine, methamphetamine and cannabis use. Additionally, 28 studies employed a crossover design. In 26 studies, the mean average percentage of female participants was 41.68% (SD = 12.66), while another study only recruited men and the other studies did not report this data. Mean age of study participants ranged from 20.9 to 53.12 years (SD = 1.4-16.33), but this information was not specified in 4 studies. Finally, 20.95% (8 studies) and 22.83% (7 studies) of the participants included were respectively non-treatment and treatment seekers, while this was not specified in the 14 other studies.

Regarding self-reported craving assessment, 86% of the studies included used single-item craving measures, e.g., with visual analogical scales (VAS; 23/29 studies), whereas multi-item measures were used for the 4 others. Post-cue VRE-induced craving and VRE cybersickness assessment were reported in respectively, 12 and 7 studies. Finally, sense of presence and ecological validity perceived in cue-VRE assessment were both reported in 7 studies each.

Regarding participants' SUD severity, 15 studies reported severity using continuous outcomes: the mean average normalized value was 0.45 (SD = 0.14; 0 and 1 for lower and higher possible values) and was thus included in the meta-regression model. Moreover, 7 studies reported SUD severity using categorical outcomes, with substance dependence and abuse rates ranging from, respectively, 73 to 100% and 18 to 100% per study. Regarding substance use frequency, 21 studies used continuous outcome measures and found a mean value of 16.7 tobacco cigarettes (SD = 3.51; 15 studies), 2.92 alcohol drinks (SD = 3.31; 5 studies) and 3.5 cannabis joints (1 study) per day, and were thus included in the meta-regression model.

Risk of bias in studies

Finally, 25 studies (86%) were deemed at high overall risk of bias due to their high risk of bias inherent to the randomization process domain (RoB 2 tool for crossover studies). Irrespective of the randomization process, only 7 studies (24%) were deemed at high overall risk of bias (Figure 2). All of the studies were deemed to present some bias concern due to deviations from intended intervention, craving measurement and selection of the reported craving result, while 23 studies (79%) of them were judged at low risk of bias due to missing craving data.

[Insert Figure 2. Risk of bias summary across studies included]

Results of syntheses, Reporting of biases and Certainty of evidence

The main random-effects model meta-analysis (n = 29 studies & 736-751 participants) indicated that subjective craving levels in VRE to substance cues were significantly higher than the ones reported in VRE to neutral cues, with a large pooled effect size observed (g = 0.79, 95%-CI = 0.60-0.97).

[Insert Figure 1. Forest plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving]

SMD and its 95%-CI of the studies included in this model are vertically depicted in Figure 1 around the pooled effect size, as well as the % weight given to each study SMD.

Sensitivity analyses indicated similar results, with large and significant pooled effect sizes using a fixed effect model ($g = 0.75$, 95%-CI = 0.65-0.86), assuming non-explicit error bars or values as being SD rather than SE ($g = 0.87$, 95%-CI = 0.65-1.08), or using Cohen's d SMD ($d = 0.80$, 95%-CI = 0.62-0.99).

Between-study heterogeneity τ^2 and I^2 indexes were of, respectively, 0.15 and 61.1%.

Test for subgroups differences across substances was non-significant ($p = 0.41$), although significant pooled SMD were found for nicotine ($g = 0.68$, 95%-CI = 0.50-0.86; 19 studies), alcohol ($g = 1.07$, 95%-CI = 0.35-1.78; 6 studies), cocaine ($g = 0.82$, 95%-CI = 0.20-1.44; 2 studies), methamphetamine ($g = 1.06$, 95%-CI = 0.34-1.78; 1 study) and cannabis use ($g = 1.23$, 95%-CI = 0.55-1.91; 1 study).

Additionally, both meta-regression models using participants SUD severity ($n = 15$ studies; $p = 0.15$) and using frequency ($n = 21$ studies; $p = 0.36$) as covariates of the pooled cue-VRE effect observed were non-significant, even when focusing on cigarettes use studies only ($n = 15$ studies; $p = 0.69$).

Regarding publication bias, visual examination of the funnel plot asymmetry, as well as non-significant Begg and Mazumbar's adjusted-rank correlation ($p = 0.16$) and Egger's linear regression ($p = 0.22$) tests were non-significant (Figure 3). Accordingly, trim-and-fill test indicated that only 4 non-significant studies would be needed for reaching funnel symmetry ($g = 0.67$, 95%-CI = 0.46-0.89).

[Insert Figure 3. Contour-enhanced funnel plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving]

DISCUSSION

Our results indicate that self-reported craving levels following VRE to substance cues are significantly higher than the ones observed in VRE to neutral cues, with a large pooled effects observed ($g = +0.79$, 95%-CI = 0.60-0.97). With a pooling sample composed of 29 studies ($N = 736-751$ participants) conducted in nicotine (19 studies),

alcohol (6 studies), cocaine (2 studies), methamphetamine (1 study) and cannabis use (1 study), our meta-analysis is the first to show that VRE to substance cues can induce large craving increases in substance use irrespective of their type.

Our systematic error assessment indicated no evidence of publication bias. This suggests that the cue-VRE effect observed is unlikely to be due to potential unpublished study effects and highlights the exhaustiveness of the present systematic review (64). However, moderate between-study statistical heterogeneity was observed across the cue-VRE effects, which could be of methodological or clinical nature, e.g., related to the design, conduct, participants or interventions studied (43).

Interestingly, moderate-to-large and large pooled effects were found in respectively cigarette smokers and alcohol drinkers and the observed overall pooled effect did not significantly differ across substances. Nevertheless, the latter results should be interpreted with caution, especially relative to cocaine, methamphetamine and cannabis, given the limited statistical power imputable to their 1-to-2 studies pooling sample size. Conversely, the cue-VRE pooled effects magnitude observed for tobacco craving ($g = +0.68$, 95%-CI = 0.50-0.86; $k = 19$) are congruent with the ones reported in the two published cue-VRE reactivity meta-analyses to date, which were conducted in tobacco smokers (13,27). The alcohol cue-VRE pooled effect shows that VRE to drinking cues is able to induce large alcohol craving increases in alcohol drinkers ($g = +1.07$, 95%-CI = 0.35-1.78; $k = 6$). However, it seems that these observed alcohol cue-VRE effects are particularly heterogeneous on alcohol craving increase. Thus, it is possible that the non-significant differences observed between smoking and alcohol cues cue-VRE effects on craving owe to the substantial heterogeneity and large pooled effect CI observed in alcohol studies (64).

Interestingly, the magnitude of our cue-VRE effects across substances is not consistent with the ones using non-VR (i.e., pictures, video, audio, imagery or in vivo) cue exposure studies (5). Indeed, in a 1999 meta-analysis, smoking cues exhibited large effects on tobacco craving (corrected $d^* = +1.18$ vs $g = +0.68$) which were significantly superior to the moderate alcohol cue-exposure effects observed in increasing alcohol craving ($d^* = +0.53$ vs $g = +1.07$). This difference in effects across substances is both reversed and diminished in cue-VRE. Indeed, we observed significant and large cue-VRE effects in our alcohol drinkers studies, which is superior to the ones reported in cigarettes smokers studies ($g = +0.57-0.68$; $d = +1.04$; (13,27)).

It is thus possible that discrepancies of cue-exposure effects may reflect distinct patterns of cue-induced reactivity, as cue-reactivity seems to differ in tobacco and alcohol users depending on the use of non-VRE versus VRE modalities. This is consistent with a meta-analysis (13) which showed that picture cues ($g = +0.93$; $k = 43$) increased nicotine craving similarly to video ($k = 13$) or imagery-based ($k = 12$) modalities, but superior effects were observed compared with VRE and in vivo modalities ($g = 0.57$; $k = 13$; (13)). Interestingly, these large non-VR and moderate VR-based smoking cue-exposure effects are congruent with the large non-VR ($d^* = +1.18$) and moderate VR-based ($g = +0.68$) smoking cue-exposure effects found in, respectively, Carter and Tiffany's and our meta-analyses (5). Further, given the specific relationships that are shown to exist between cue types (i.e., proximal, distal or complex) and cue-induced reactivity in SUD, the discrepant craving response between cue-exposure modalities across substances could be explained by types of cues (i.e., proximal or distal) that tend to be depicted across exposure modalities (65). Indeed, given its immersive and interactive exposure to complete and fully controllable virtual substance use environments, VRE is likely to depict more complex combinations of proximal and distal substance cues (e.g., 1st-person perspective of a peers-assisted substance use in a particular bar) than non-VRE does (20). Consistently, several cue-reactivity studies have found that tobacco and alcohol use exhibited specific patterns of cue-induced reactivity when exposed to proximal, distal or complex smoking or alcohol drinking cues ((62,66–68).

Finally, our meta-regression models indicated that the pooled cue-VRE effect observed on overall substance craving was not significantly predicted either by participant SUD severity or substance use frequency, even when analyses focused only on cigarette smokers. These meta-analytical findings are the first providing insights on the relationships between cue-VRE induced craving and clinical characteristics of SUD (16). Our findings are consistent with those from a prior meta-analysis which showed that, in cigarette smokers, craving was only explained by cue-exposure related features, and not by clinical characteristics (13). Yet, these findings may seem surprising given the diagnostic and prognostic value suggested to exist in cue-VRE induced craving assessment in SUD (16). Indeed, Langener and al. reported that 15/19 of the studies included in their systematic review found one or more significant relationships between cue-VRE induced reactivity and clinical

characteristics of SUD (16). Hence, given the well-established centrality of craving in both SUD and relapse (4,69,9), it is plausible that our results are due to methodological heterogeneity among craving studies, e.g., the way cue-VRE induced craving is assessed. Indeed, in 15 of the 21 studies included in our meta-regression models, only one study assessed cue-VRE induced craving with multi-item scales. Despite its practical utility for assessing phasic-craving states in cue-exposure paradigms (70), single-item craving measures reflect only one aspect of craving and thus may suffer from low construct validity, restricting their external validity (71). Further, single-item measures may present low reliability, which limits their ability to detect any experimental or correlational effects (72). Consistently, in a study with 310 tobacco smokers, a single-item craving measure compared to a multi-item one was a weaker predictor of relapse and failed to provide adequate prognostic accuracy until 2 weeks post-smoking quit (73). Given that 66 to 71% of the studies included in our meta-regression models focused on tobacco smokers, it is likely that the single-item craving used influenced our results.

Since the environments of the VRE studies included were interactive and 3D computer-generated, our findings fit with the common and contemporary VR conceptualization in the current literature (15,16,21,14). However, a risk of between-study heterogeneity due to VRE environments interactivity and their immersiveness is possible. Indeed, meta-analytic evidence suggest that immersive VR features enhance the participants' sense of presence in the VRE environment (74), and the perceived ecological validity mediates cue-induced craving in VRE (18,19,75). Yet, few studies included in our meta-analysis assessed sense of presence ($n = 7/29$) or perceived ecological validity ($n = 7/29$) in cue-VRE, hence their relationship with our cue-induced craving pooled effect could not be evaluated in our study (43).

Finally, more than 75% ($n = 22/29$) of the studies included in our meta-analysis presented concerns regarding their overall risk of bias. Most studies used a crossover study design, with a lack of randomization of the neutral and cue-VRE conditions given the carryover effects that are expected from cue-VRE induced craving on subsequent neutral-VRE related measures. For these reasons, cue-VRE are usually systematically preceded by neutral VRE. However, recent meta-analyses indicated no evidence of overall cue-order effect between randomized orders and fixed orders (13). Overall, future cue-VRE craving studies may easily reduce risk of bias by blinding participants,

investigators and outcome assessors from the experimental nature of cue-VRE intervention, using more psychometrically validated craving measures, or systematically assessing craving after each cue-VRE condition.

Implications for future practice, policy and research

It is worth noting that only 10/29 studies included in the meta-analysis assessed post-cue VRE craving. This could raise some concerns for a dissemination of cue-VRE to routine clinical practice as several studies suggest that cue-exposure induced craving, physiological reactivity and negative affects could remain elevated up to 150 mins post-exposure (76,77). Hence, a systematic assessment of post-cue VRE craving should be considered to determine whether substance cue-VRE are to be disseminated to routine clinical practice. More broadly, the large pooled cue-VRE effect we observed on craving may also raise the ethical limit of depicting substance-related content in VR-based products disseminated for a recreational use, such as video-games, in which substance users may be at risk of experiencing cue-specific craving in a non-clinically supervised environment.

Further, while this meta-analysis provides robust evidence that cue-VRE may induce large self-reported craving increases, it may not reflect the magnitude of the craving experience induced through VRE. Indeed, single-item craving measures that are widely used in the current cue-reactivity research may lack the ability to fully tackle the construct (12). Such a gap between research outcomes and clinical dissemination could be overcome expressing subjective craving indexes as a percentage of their maximum scale value (12). Finally, more multi-dimensional craving measures are needed in future cue-VRE reactivity studies to better picture the multi-factorial phenomenon of VRE-induced craving in SUD and its relationships that are thought to exist with diagnostic and prognostic indexes.

Nevertheless, beyond the clinical significance of cue-VRE induced craving, our systematic review and meta-analysis shows that VRE to substance cues is capable of eliciting large craving increases in substance users consistent with previous meta-analyses conducted on nicotine use ((13,27)). VRE allows to monitor craving response in specific, immersive, realistic and ecological environments (20). However, more systematic assessment of how cue-VRE is perceived in future cue-VRE reactivity studies is needed to better understand the subtle relationships assumed to exist

between VRE features, such as sense of presence ecological validity, and clinical or therapeutical outcomes (16). Further, future studies should explore the relationships between cue-induced craving increase or reduction in VRE with therapeutical craving-dependent changes observed in SUD patients in their ecological settings. Moreover, VRE allows to depict virtual and fully-controllable cues that are not feasible using non-VR conventional cue-exposure methods for practical and safety concerns (20). This is thought to be of major interest for extinction-focused therapeutic applications, such as cue-exposure therapy paradigms, in which the failure to expose to cues that are associated with substance auto-administration may present a risk of subsequent craving rebound and relapse (78).

For Review Only

CONCLUSION

Our systematic review is the first to provide a meta-analysis of substance cue-VRE effect compared with VRE to neutral cues on cue-specific subjective craving increase in the overall substance use. The significant and pooled cue-VRE effect observed corroborates the ability of cue-VRE to induce large subjective craving increase. More importantly, our findings provide up-to-date evidence suggesting that this cue-VRE effect is robust across substances, SUD severity and using frequency. Future studies should examine the relationships that are thought to exist between cue-VRE induced reactivity and craving-related outcomes in ecological settings. Our study paves the way for future research towards diagnostic, prognostic and therapeutic craving-focused VRE applications for SUD that remain, to date, unexplored.

Acknowledgements

The authors acknowledge the French National Cancer and Public Health Research Institutes [AAC21-SPA-04, 2021; SPAV1-22-03, 2021] from which T.L. received a doctoral funding and financial support.

For Review Only

REFERENCES

1. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018 Oct;113(10):1905–26.
2. Miller TR, Hendrie D. Substance abuse prevention dollars and cents: A cost-benefit analysis [Internet]. US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental ...; 2009 [cited 2024 Aug 24]. Available from: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/substance-abuse-prevention-dollars-and-cents-cost-benefit-analysis>
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xliv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed).
4. Gauld C, Baillet E, Micoulaud-Franchi JA, Kervran C, Serre F, Auriacombe M. The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*. 2023 Apr 1;245:109828.
5. Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*. 1999 Mar;94(3):327–40.
6. Kühn S, Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33(7):1318–26.
7. Drummond DC. What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*. 2000;95(8s2):129–44.
8. Vafaie N, Kober H. Association of Drug Cues and Craving With Drug Use and Relapse: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Jul 1;79(7):641–50.
9. Gass JC, Motschman CA, Tiffany ST. The relationship between craving and tobacco use behavior in laboratory studies: A meta-analysis. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2014;28(4):1162–76.
10. Karelitz JL. Differences in Magnitude of Cue Reactivity Across Durations of Smoking History: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020 Jul 16;22(8):1267–76.
11. Kiyak C, Simonetti ME, Norton S, Deluca P. The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addictive behaviors*. 2023;139:107578.
12. Wilson SJ, Sayette MA. Neuroimaging craving: urge intensity matters. *Addiction*. 2015;110(2):195–203.

13. Betts JM, Dowd AN, Forney M, Hetelekides E, Tiffany ST. A Meta-Analysis of Cue Reactivity in Tobacco Cigarette Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2021 Feb 1;23(2):249–58.
14. Abbas JR, O'Connor A, Ganapathy E, Isba R, Payton A, McGrath B, et al. What is Virtual Reality? A healthcare-focused systematic review of definitions. *Health Policy and Technology*. 2023 Jun 1;12(2):100741.
15. Ghiță A, Gutiérrez-Maldonado J. Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review. *Addictive Behaviors*. 2018 Jun 1;81:1–11.
16. Langener S, Van Der Nagel J, Van Manen J, Markus W, Dijkstra B, De Fuentes-Merillas L, et al. Clinical Relevance of Immersive Virtual Reality in the Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review and Future Perspective. *JCM*. 2021 Aug 18;10(16):3658.
17. Wiebe A, Kannen K, Selaskowski B, Mehren A, Thöne AK, Pramme L, et al. Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2022 Dec;98:102213.
18. Simon J, Etienne AM, Bouchard S, Quertemont E. Alcohol Craving in Heavy and Occasional Alcohol Drinkers After Cue Exposure in a Virtual Environment: The Role of the Sense of Presence. *Front Hum Neurosci*. 2020 Mar 31;14:124.
19. Hernández-Serrano O, Ghiță A, Fernández-Ruiz J, Monrás M, Gual A, Gacto M, et al. Determinants of Cue-Elicited Alcohol Craving and Perceived Realism in Virtual Reality Environments among Patients with Alcohol Use Disorder. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(11):2241.
20. Mazza M, Kammler-Sücker K, Leménager T, Kiefer F, Lenz B. Virtual reality: a powerful technology to provide novel insight into treatment mechanisms of addiction. *Transl Psychiatry*. 2021 Dec 6;11(1):1–11.
21. 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* [Internet]. 2014 Oct 17 [cited 2023 Oct 12];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2014.00844/abstract>
22. Segawa T, Baudry T, Bourla A, Blanc JV, Peretti CS, Mouchabac S, et al. Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2020 Jan 10;13:1409.
23. Lebiecka Z, Skoneczny T, Tyburski E, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J. Is Virtual Reality Cue Exposure a Promising Adjunctive Treatment for Alcohol Use Disorder? *JCM*. 2021 Jul 1;10(13):2972.
24. Langener S, Van Der Nagel J, Van Manen J, Markus W, Dijkstra B, De Fuentes-Merillas L, et al. Clinical Relevance of Immersive Virtual Reality in the Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review and Future Perspective. *JCM*. 2021 Aug 18;10(16):3658.

25. Pericot-Valverde I, Germeroth LJ, Tiffany ST. The Use of Virtual Reality in the Production of Cue-Specific Craving for Cigarettes: A Meta-Analysis. *NICTOB*. 2016 May;18(5):538–46.
26. Devoto F, Zapparoli L, Spinelli G, Scotti G, Paulesu E. How the harm of drugs and their availability affect brain reactions to drug cues: a meta-analysis of 64 neuroimaging activation studies. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 14;10(1):1–11.
27. Pericot-Valverde I, Germeroth LJ, Tiffany ST. The use of virtual reality in the production of cue-specific craving for cigarettes: a meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;18(5):538–46.
28. NIDA. Commonly Used Drugs Charts | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://nida.nih.gov/research-topics/commonly-used-drugs-charts>
29. Ghiță A, Hernández-Serrano O, Fernández-Ruiz Y, Monras M, Ortega L, Mondon S, et al. Cue-Elicited Anxiety and Alcohol Craving as Indicators of the Validity of ALCO-VR Software: A Virtual Reality Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Aug;8(8):1153.
30. Lee JS, Namkoong K, Ku J, Cho S, Park JY, Choi YK, et al. Social Pressure-Induced Craving in Patients with Alcohol Dependence: Application of Virtual Reality to Coping Skill Training. *Psychiatry Investig*. 2008 Dec 31;5(4):239–43.
31. Traylor AC, Parrish DE, Copp HL, Bordnick PS. Using virtual reality to investigate complex and contextual cue reactivity in nicotine dependent problem drinkers. *Addictive Behaviors*. 2011 Nov;36(11):1068–75.
32. Bordnick PS, Graap KM, Copp H, Brooks J, Ferrer M, Logue B. Utilizing virtual reality to standardize nicotine craving research: a pilot study. *Addict Behav*. 2004 Dec;29(9):1889–94.
33. Bordnick PS, Graap KM, Copp HL, Brooks J, Ferrer M. Virtual reality cue reactivity assessment in cigarette smokers. *Cyberpsychol Behav*. 2005 Oct;8(5):487–92.
34. Bordnick PS, Yoon JH, Kaganoff E, Carter B. Virtual Reality Cue Reactivity Assessment: A Comparison of Treatment- vs. Nontreatment-Seeking Smokers. *Research on Social Work Practice*. 2013 Jul 1;23(4):419–25.
35. Higgins J, Tianjing L, Deeks J. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06#section-6-5-2-10>
36. PlotDigitizer. PlotDigitizer. 2024 [cited 2024 Sep 2]. About. Available from: <https://plotdigitizer.com/about>
37. Silva V, Carvahlo A, Grande A, Martimbianco A, Riera R, Atallah A. Can data extraction from figures perform a meta-analysis? | *Cochrane Colloquium Abstracts* [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://abstracts.cochrane.org/2012-auckland/can-data-extraction-figures-perform-meta-analysis>

38. Sterne, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.
39. Sterne, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
40. McGuinness L. mcguinlu/robvis [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://github.com/mcguinlu/robvis>
41. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-Analysis with R* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2024 Sep 2]. (Use R!). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-21416-0>
42. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*. 2012;141(1):2.
43. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
44. Kaganoff E, Bordnick PS, Carter BL. Feasibility of Using Virtual Reality to Assess Nicotine Cue Reactivity During Treatment. *Research on Social Work Practice*. 2012 Mar 1;22(2):159–65.
45. Acker J, MacKillop J. Behavioral Economic Analysis of Cue-Elicited Craving for Tobacco: A Virtual Reality Study. *Nicotine & Tobacco Research*. 2013 Aug 1;15(8):1409–16.
46. Baumann SB, Sayette MA. Smoking cues in a virtual world provoke craving in cigarette smokers. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2006;20(4):484–9.
47. Bordnick PS, Traylor A, Copp HL, Graap KM, Carter B, Ferrer M, et al. Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addictive Behaviors*. 2008 Jun 1;33(6):743–56.
48. Bordnick PS, Copp HL, Traylor A, Graap KM, Carter BL, Walton A, et al. Reactivity to Cannabis Cues in Virtual Reality Environments. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2009 Jun;41(2):105–12.
49. Choi JS, Park S, Lee JY, Jung HY, Lee HW, Jin CH, et al. The Effect of Repeated Virtual Nicotine Cue Exposure Therapy on the Psychophysiological Responses: A Preliminary Study. *Psychiatry Investig*. 2011 Apr 25;8(2):155–60.
50. Culbertson C, Nicolas S, Zaharovits I, London ED, La Garza, RD, Brody AL, et al. Methamphetamine craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010 Oct;96(4):454–60.

51. Ferrer-Garcia M, García-Rodríguez O, Gutiérrez Maldonado J, Pericot-Valverde I, Secades Villa R. Efficacy of virtual reality for triggering smoking craving: relation with level of presence and nicotine dependence. *Articles publicats en revistes (Psicologia Clínica i Psicobiologia)* [Internet]. 2010 [cited 2024 Sep 28]; Available from: <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/64326>
52. Franke L. Assessing momentary levels of craving and anxiety before and after virtual reality cue-exposure therapy in individuals with alcohol use disorder [Internet]. University of Twente; 2021 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://essay.utwente.nl/88148/>
53. García-Rodríguez O, Weidberg S, Gutiérrez-Maldonado J, Secades-Villa R. Smoking a virtual cigarette increases craving among smokers. *Addictive Behaviors*. 2013 Oct 1;38(10):2551–4.
54. García-Rodríguez O, Pericot-Valverde I, Gutiérrez-Maldonado J, Ferrer-García M, Secades-Villa R. Validation of smoking-related virtual environments for cue exposure therapy. *Addictive Behaviors*. 2012 Jun 1;37(6):703–8.
55. Langener S, VanDerNagel J, Klaassen R, Van der Valk P, Heylen D. “Go up in smoke”: Feasibility and initial acceptance of a virtual environment to measure tobacco craving in vulnerable individuals. In: 2021 IEEE 9th International Conference on Serious Games and Applications for Health(SeGAH) [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 28]. p. 1–8. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9551854>
56. Lehoux T, Porche CN, Capobianco A, Gervilla M, Lecuyer F, Anthouard J, et al. Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine craving through virtual reality. *Addictive Behaviors Reports*. 2024 Jun 1;19:100549.
57. Liu W, Andrade G, Schulze J, Doran N, Courtney KE. Using virtual reality to induce and assess objective correlates of nicotine craving: Paradigm development study. *JMIR serious games*. 2022;10(1):e32243.
58. Paris MM, Carter BL, Traylor AC, Bordnick PS, Day SX, Armsworth MW, et al. Cue reactivity in virtual reality: The role of context. *Addictive Behaviors*. 2011 Jul;36(7):696–9.
59. Saladin ME, Brady KT, Graap K, Rothbaum BO. A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Addictive Behaviors*. 2006 Oct;31(10):1881–94.
60. Tamburin S, Dal Lago D, Armani F, Turatti M, Saccà R, Campagnari S, et al. Smoking-related cue reactivity in a virtual reality setting: association between craving and EEG measures. *Psychopharmacology*. 2021 May 1;238(5):1363–71.
61. Thompson-Lake DGY, Cooper KN, Mahoney JJ III, Bordnick PS, Salas R, Kosten TR, et al. Withdrawal Symptoms and Nicotine Dependence Severity Predict Virtual Reality Craving in Cigarette-Deprived Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2015 Jul 1;17(7):796–802.

62. Winkler MH, Li Y, Pauli P, Mühlberger A. Modulation of smoking cue reactivity by social context—Implications for exposure therapy in virtual reality. *Front Virtual Real* [Internet]. 2023 Mar 8 [cited 2024 Aug 13];4. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/virtual-reality/articles/10.3389/frvir.2023.926679/full>
63. Zandonai T, Benvegnù G, Tommasi F, Ferrandi E, Libener E, Ferraro S, et al. A virtual reality study on postretrieval extinction of smoking memory reconsolidation in smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Sep 28];125. Available from: [https://www.jsatjournal.com/article/S0740-5472\(21\)00043-X/fulltext](https://www.jsatjournal.com/article/S0740-5472(21)00043-X/fulltext)
64. Boutron I, Page MJ, Higgins JP, Altman D, Lundh A, Hróbjartsson A. *Cochrane Training*. 2024 [cited 2024 Sep 5]. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07>
65. Conklin CA, Robin N, Perkins KA, Salkeld RP, McClernon FJ. Proximal versus distal cues to smoke: The effects of environments on smokers' cue-reactivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2008;16(3):207–14.
66. Niaura R, Abrams DB, Pedraza M, Monti PM, Damaris J. R. Smokers' reactions to interpersonal interaction and presentation of smoking cues. *Addictive Behaviors*. 1992 Nov 1;17(6):557–66.
67. Staiger PetraK, White JasonM. Conditioned alcohol-like and alcohol-opposite responses in humans. *Psychopharmacology* [Internet]. 1988 May [cited 2023 Oct 12];95(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00212773>
68. Remedios J, Woods C, Tardif C, Janak PH, Chaudhri N. Pavlovian-conditioned alcohol-seeking behavior in rats is invigorated by the interaction between discrete and contextual alcohol cues: implications for relapse. *Brain and Behavior*. 2014;4(2):278–89.
69. Fatseas M, Serre F, Alexandre J, Debrabant R, Auriacombe M, Swendsen J. Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction*. 2015 Jun;110(6):1035–42.
70. Ray LA, Courtney KE, Bacio G, MacKillop J. The Assessment of Craving in Addiction Research. In: *The Wiley-Blackwell Handbook of Addiction Psychopharmacology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2024 Sep 7]. p. 345–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118384404.ch13>
71. Flaudias V, Heeren A, Brousse G, Maurage P. Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harv Rev Psychiatry*. 2019 Sep;27(5):326–31.
72. Tiffany ST, Carter BL, Singleton EG. Challenges in the manipulation, assessment and interpretation of craving relevant variables. *Addiction*. 2000 Aug;95(8s2):177–87.

73. Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. Predicting smoking relapse with a multidimensional versus a single-item tobacco craving measure. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013 Oct 1;132(3):513–20.
74. Cummings JJ, Bailenson JN. How Immersive Is Enough? A Meta-Analysis of the Effect of Immersive Technology on User Presence. *Media Psychology*. 2016 Apr 2;19(2):272–309.
75. Lessiter J, Freeman J, Keogh E, Davidoff J. A Cross-Media Presence Questionnaire: The ITC-Sense of Presence Inventory. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*. 2001 Jun;10(3):282–97.
76. Heishman SJ, Lee DC, Taylor RC, Singleton EG. Prolonged duration of craving, mood, and autonomic responses elicited by cues and imagery in smokers: Effects of tobacco deprivation and sex. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2010;18(3):245.
77. Lundahl LH, Greenwald MK. Magnitude and duration of cue-induced craving for marijuana in volunteers with cannabis use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016 Sep 1;166:143–9.
78. Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments: Cue-exposure addiction treatment. *Addiction*. 2002 Feb;97(2):155–67.

FIGURES

Figure 1.

Forest plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving

Notes : SMD = Standardized mean difference; CI = confidence interval [lower limit; upper limit]. Blue squares depict SMD observed at the study-level. Blue squares sizes increase with study weight. Black bars around blue squares represent SMD 95% CI at the study-level. Red lozenge represents the overall SMD computed through a random effects meta-analysis model. Red lozenge width depict the overall SMD 95% CI.

Figure 2.

Risk of bias summary across studies reviewed

Figure 3.

Contour-enhanced funnel plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving

Notes: filled circles represented the estimated substance cue-VRE effect on self-reported craving at the study-level on the x-axis and its standard error on the y-axis. The vertical dashed line represents the overall SMD observed through the random effects meta-analysis model with 95% confidence interval limits (diagonal dashed lines). Colored areas represents statistical significance of SMD observed at the study-level.

Figure 4.

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram of studies selection

TABLES

Table 1.

Summary of studies characteristics included in the review

Study author	Year	Substance	N	Gender (% Women)	Age (M ± SD)	Category of users	Treatment status	SUD instrument	SUD (M ± SD)	Using frequency (M ± SD)	Frequency unit	Type of craving measure	Craving instrument	Post cue VRE craving	Cybersickness	Presence	Ecological validity	
Bordnick and al.	2008	Alcohol	40	20	39,5 ± 10,1	NA	Non-seekers	DSM-IV-TR	Dependence (82%) or abuse (18%)	5,1 ± 3,1	Drinks per day	Single-item	VAS	Measured	—	—	Measured	Measured
Ghita and al.**	2019a	Alcohol	13	38	48 ± 4,8	AUD	Outpatients	AUDIT	23,77 ± 13	0	SDU per month	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	Measured
Ghita and al.**	2019b	Alcohol	14	86	23 ± 5,6	Social drinkers	—	AUDIT	4,5 ± 2,2	9,2 ± 9,9	SDU per month	Single-item	VAS	—	—	—	—	Measured
Loe and al.**	2008a	Alcohol	14	0	26,6 ± 6	AUD	In-patients	ADS	22,1 ± 7,2	63,1 ± 36,2	Units per week	Single-item	VAS	—	—	—	—	—
Loe and al.**	2008b	Alcohol	14	—	26,8 ± 7,4	Social drinkers	—	ADS	3,5 ± 5	1,4 ± 1,3	Units per week	Single-item	VAS	—	—	—	—	—
Frank	2021	Alcohol	17	41,2	53,12 ± 8,17	NA	Outpatients	AUDIT	16,53 ± 10,89	—	—	Single-item	VAS	—	—	—	—	Measured
Bordnick and al.	2009	Cannabis	20	20	26,8 ± 6,7	NA	—	DSM-IV-TR	Dependence or abuse (NS)	3,5 ± 2,8	times per day	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	—
Lehoux and al.	2024	Cocaine	11	18	32 ± 6,36	NA	—	DSM-IV	Dependence (73%) and abuse (64%)	—	—	Multi-item	CCQ-Brief	Measured	Measured	Measured	Measured	
Salehin and al.	2006	Cocaine	11	54,5	42,1 ± 7,3	NA	Non-seekers	DSM-IV	Dependence (100%)	—	—	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	Measured
Culbertson and al.	2010	Micromphetamine	17	18	39,5 ± 8,8	NA	Non-seekers	—	Abuse (100%)	—	—	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	—

Acker and MacKillop	2012	Nicotine	47	39	28 ± 10,8	NA	—	FTND	4,1 ± 2,2	14,9 ± 7,2	cigs per day	Multi-item	VAS	—	—	—	—	—
Baumann and Sayette	2006	Nicotine	20	50	37,7 ± 12,3	NA	Non-seekers	FTND	4,4 ± 3	1 ± 0,4	packs per day	Single-item	VAS	—	Measured	—	—	—
Bordnick and al.*	2005	Nicotine	23	61	32,7 ± 12,6	NA	Non-seekers	—	Dependence (100%)	25,4 ± 7	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	—
Bordnick and al.	2013	Nicotine	82	48	45,5 ± 9,3	NA	Seekers	DSM-IV-TR	Dependence (100%)	23,8 ± 7,37	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	—
Choi and al.	2011	Nicotine	10	10	26,20 ± 5,14	NA	Seekers	FTND	5,71 ± 1,22	14,29 ± 6,08	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	Measured	—	—	—
Ferris-Garcia and al.	2010	Nicotine	25	31	29,7 ± 13,4	NA	—	—	—	14,8 ± 4,7	cigs per day	Single-item	VAS	—	—	—	—	Measured
Garcia-Rodriguez and al.	2013	Nicotine	45	57,8	25,7 ± 8,9	NA	—	FTND	3,49 ± 2,15	15,2 ± NS	cigs per day	Single-item	VAS	—	—	—	—	—
Garcia-Rodriguez and al.	2012	Nicotine	46	—	—	NA	—	—	—	15,57 ± 5,37	cigs per day	Single-item	VAS	—	—	—	—	—
Kagano II, Bordnick and Carter	2012	Nicotine	46	47,8	46,93 ± 9,27	NA	Seekers	DSM-IV-TR	Dependence (100%)	25,54 ± 7,83	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	—	—	—	—
Langener and al.	2021	Nicotine	23	43,48	44,36 ± 13,21	NA	—	FTND	7,09 ± 1,16	23,70 ± 13,36	cigs per day	Multi-item	QSU-Brief	—	Measured	—	—	—
Liu and al.	2022	Nicotine	31	38,7	30,77 ± 16,33	NA	—	PAIII ID	—	—	—	Single-item	VAS	—	Measured	Measured	Measured	
Paris and al.	2011	Nicotine	24	37,5	33,1 ± NS	NA	—	—	—	18,6 ± NS	cigs per day	Single-item	Asked aloud	—	—	—	Measured	—

Tamburino and al.	2020	Nicotine	20	50	< 25 (95%) and 26-30 (5%)	NA	-	FTND	Low (90%), low-to-moderate (5%) and moderate dependence (5%)	-	-	Single-item	VAS	-	-	Measured	-
Thomson-Lake and al.**	2014	Nicotine	33	38,9	(18-64)	NA	Non-seekers	FTND	6,0 ± 2,4	18,3 ± 8,6	cigs per day	Single-item	VAS	-	-	-	-
Traylor and al.**	2011a	Nicotine	14	28,6	38,36 9,70	AUD	Non-seekers	NDQ	10,07 ± 1,94	16,36 ± 6,07	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	-	-	-
Traylor and al.**	2011b	Nicotine	7	57,1	39,29 10,97	Non-AUD	Non-seekers	NDQ	8,57 ± 1,99	14,29 ± 5,33	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	-	-	-
Traylor and al.	2008	Nicotine	20	40%	20,9 ± 1,4	NA	-	NDQ	8,0 ± 2,2	13,4 ± 4,5	cigs per day	Single-item	VAS	Measured	-	-	-
Zandonai and al.	2021	Nicotine	46	59	NS	NA	-	FTND	NS	NS	cigs per day	Multi-item	OSU-Brief	-	Measured	-	-
Winkler and al.	2023	Nicotine	32	50	24,19 ± 3,16	NA	-	FTND	3,79 ± 1,82	14,06 ± 4,36	cigs per day	Single-item	SAM	-	Measured	Measured	-

Notes : N = Study sample size; M = Mean ; SD = Standard deviation ; SUD = Substance use disorder ; VRE = Virtual reality exposure; NA = not applicable; DSM-IV-TR = Diagnostic and statistical Manual of mental disorders – Fourth edition – Text Revision; VAS = Visual analogic scale; AUD = Alcohol use disorder; AUDIT = Alcohol use disorders identification test; SDU = Standard drink unit; ADS = Alcohol dependence scale; CCQ-Brief = Cocaine Craving Questionnaire – Brief version; FTND = Fagerström Test for Nicotine Dependence; OSU-Brief = Questionnaire of Smoking Urges – Brief version; PATH TD = Population Assessment of Tobacco and Health study Tobacco Dependence questionnaire; NDQ = Nicotine Dependence Questionnaire. “-” = Non-reported. * Two studies merged into one single study report. ** Original study split in two substudies for 2 distinct categories of users. *** Demographics characteristics reported for 36 participants.

Figure 1.

Forest plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving

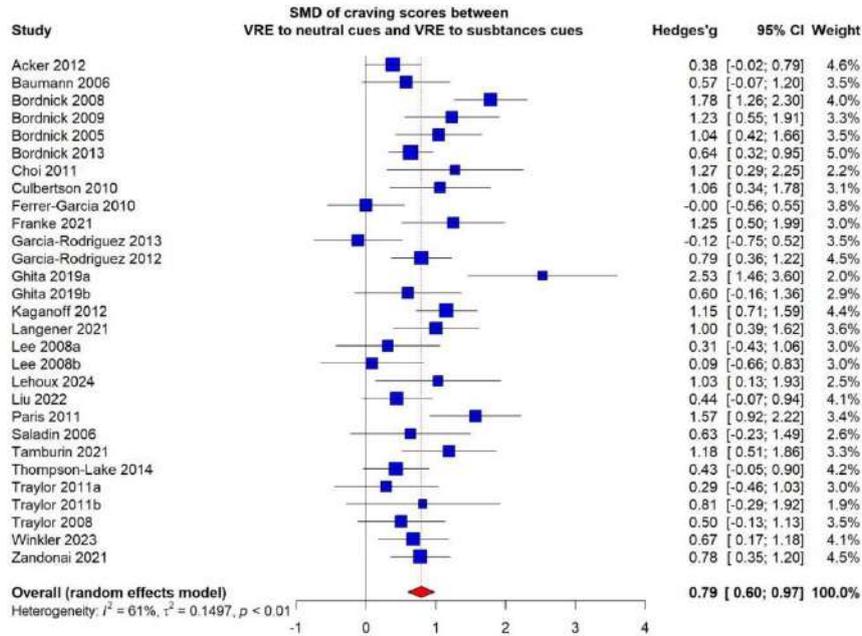
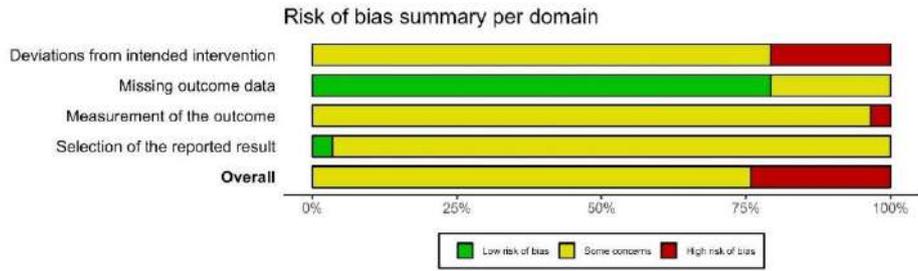


Figure 2.

Risk of bias summary across studies reviewed



For Review Only

Figure 3.

Contour-enhanced funnel plot for meta-analysis of substance cue-VRE effect on self-reported craving

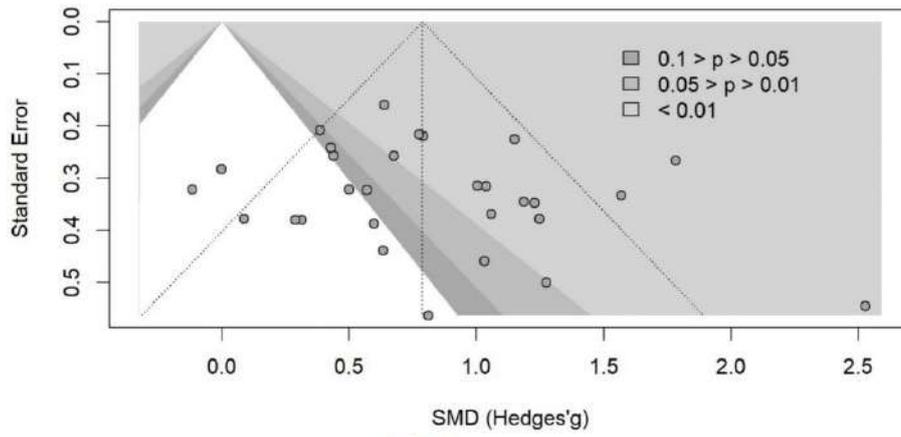
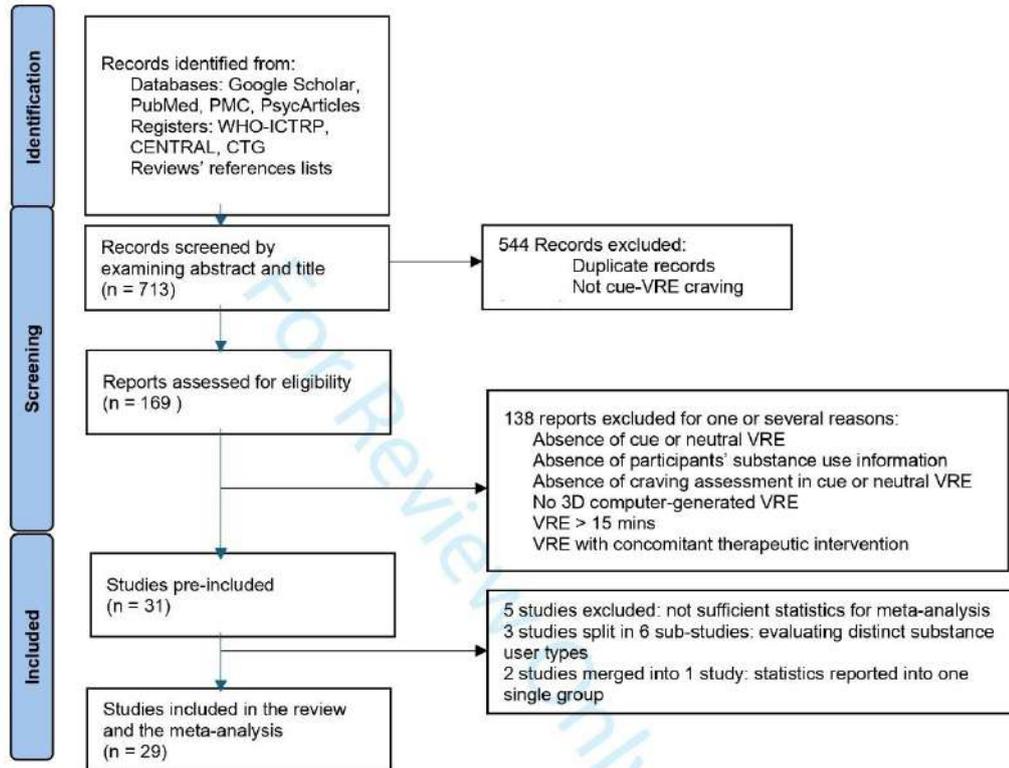


Figure 4.

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram of studies selection



Supplementary Material

- Studies deemed obviously ineligible were excluded, such as studies that did not assess and compare substance craving between at least one VRE to neutral cues and one VRE to substance cues.
- When applicable, combination of the following Boolean operators will be used: "virtual reality" OR "virtual environment" OR "virtual exposure" AND "craving" OR "urge" OR "desire" OR "impulse" AND "drug" OR "substance" OR "alcohol" OR "nicotine" OR "tobacco" OR "cigarette" OR "vaping" OR "cannabis" OR "marijuana" OR "cocaine" OR "crack" OR "methamphetamine" OR "heroin" OR "opioid" OR "opiate" OR "MDMA" OR "ecstasy" OR "LSD" OR "review" OR "meta-analysis".
- Review authors involved at this selection process were both trained to meta-analysis procedures and, respectively, specialized (T.L.) and non-specialized (C.F.) in cue-VRE reactivity in SUD.
- Software data extraction approach are suggested to be highly precise and useful as an option to conduct meta-analysis when published figures are the only source of outcome data (34).

R Markdown for Analyses Performed

```
# library(meta)
# library(readxl)
# library(metafor)
#
# #Set working directory path
# setwd("XXX")
#
# #Random effects meta-analysis model
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
# # print(Mavric)
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# # forest(m,
# # #       col.diamond.random = "red",
# # #       col.diamond.lines.random = "black",
# # #       leftcols = "studlab",
# # #       xlim = c(-1,4),
# # #       smlab = "SMD of craving scores between
# # #       VRE to neutral cues and VRE to substances cues",
# # #       smlab.pos = 0.5,
# # #       text.random = "Overall (random effects model)",
# # #       weight.study = "random",
# # #       common = FALSE,
# # #       col.square = "blue",
```

1

```

## col.square.lines = "black",
## plotwidth = "10cm",
## colgap.forest.left = "2cm",
## col.random = "red",
## rightlabs = c("Hedges'g", "95% CI", "Weight")
#
# # print(summary(m), digits=2)
#
# #Sensitivity analysis with non-specified errors assumed as being SD
# #With the outlier
# Mavric <- read_excel("XXX_SD_With_Outlier.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# # print(summary(m), digits=2)
#
# #Sensitivity analysis with non-specified errors assumed as being SD
# #Without the outlier
# Mavric <- read_excel("XXX_SD_Without_Outlier.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# # print(summary(m), digits=2)
#
# #Subgroup analysis per substance
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges",
#               byvar = Substance,
#               tau.common = FALSE)
# # print(m, digits = 2)
#
# #Meta-regression with addiction severity
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# Reg <- metareg(m, Addiction_mean_normalized)
# # print(Reg, digits=2)
#
# #Meta-regression with addiction severity in only cigarettes smokers
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX_cigs")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,

```

```

#           sm = "smd",
#           method.smd = "Hedges")
# Reg <- metareg(m, Addiction_mean_norma)
# # print(Reg, digits=2)
#
# #Meta-regression with substance use frequency
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# Reg <- metareg(m, Unit_per_day)
# # print(Reg, digits=2)
#
# #Meta-regression with substance use frequency in only cigarettes smokers
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX_cigs")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
# Reg <- metareg(m, Unit_per_day)
# # print(Reg, digits=2)
#
# #Small-study effects
#
# #Random effects meta-analysis model
# Mavric <- read_excel("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
# m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc,
#               studlab = paste(author, year),
#               data = Mavric,
#               sm = "smd",
#               method.smd = "Hedges")
#
# #Visual examination of the funnel plot asymetry
#
# # funnel(m,
# # #       contour = c(0.9, 0.95, 0.99),
# # #       common = FALSE,
# # #       random = TRUE,
# # #       xLab = "SMD (Hedges'g)",
# # #       col.contour = c("darkgray", "gray", "lightgray"),
# # #       yaxis = "se"
# # )
# # legend(1.5, 0.02,
# # #       c("0.1 > p > 0.05", "0.05 > p > 0.01", "< 0.01"),
# # #       fill = c("darkgray", "gray", "lightgray"), bty = "n"
# # )
#
# #Begg and Mazumdar test
#
# # metabias(m, method="rank")
#

```

```
# #Egger's linear regression test
#
# # metabias(m, method="Linreg")
#
# #Trim and Fill method
#
# # tf1 <- trimfill(m)
# # class(tf1)
# # funnel(tf1)
# # print(tf1, digits=2, comb.fixed=TRUE)
#
# #Risk of bias assessment
#
# # install.packages("devtools")
# # devtools::install_github("mcguinlu/robvis")
# # install_github("mcguinlu/robvis")
#
# library(robvis)
# setwd("XXX")
#
# my_rob_data <- read_xlsx("XXX.xlsx", sheet = "XXX")
#
# library("ggplot2")
# # rob_barplot <- rob_summary(my_rob_data, "Generic") +
# # ggtitle("Risk of bias summary per domain")
```

9.4. Article 4

**“Virtual reality cue-exposure therapy in reducing cocaine
craving: the Promoting Innovative Cognitive behavioral
therapy for Cocaine use disorder (PICOC) study protocol
for a randomized controlled trial”**

Published in *Trials* (2024)

**Lehoux T., Capbianco A., Lacoste J., Rollier S., Mopsus Y., Melgire M., Lecuyer F., Gervilla
M. & Weiner L.**

STUDY PROTOCOL

Open Access



Virtual reality cue-exposure therapy in reducing cocaine craving: the Promoting Innovative COgnitive behavioral therapy for Cocaine use disorder (PICOC) study protocol for a randomized controlled trial

T. Lehoux^{1,2*}, Antonio Capobianco², Jérôme Lacoste³, Sloane Rollier⁴, Yann Mopsus⁴, Manuela Melgire⁵, Flavien Lecuyer², Miguel Gervilla² and Luisa Weiner¹

Abstract

Background Cocaine craving is a central symptom of cocaine use disorders (CUD). Virtual reality cue-exposure therapy for craving (VRCET) allows more immersive, realistic, and controllable exposure than traditional non-VR cue-exposure therapy (CET), whose efficacy is limited in treating substance use disorders. The purpose of this study is to evaluate the efficacy and acceptability of VRCET, as a stand-alone and add-on intervention (i.e., combined with cognitive therapy), compared to a picture-based CET (PCET), in reducing self-reported cocaine craving in inpatients hospitalized for CUD.

Methods Fifty-four inpatients hospitalized for CUD will be randomized in one of two intensive 3-week treatment arms: 10 meetings/2-week treatment of VRCET plus 5 meetings/1-week treatment of memory-focused cognitive therapy (MFCT; experimental arm), or 15 meetings/3-week treatment of PCET (active control arm). The Craving Experience Questionnaire (CEQ – F & S) will be used to assess the primary outcome, i.e., the post-treatment decrease of self-reported cocaine craving frequency (within the past 2 weeks) and intensity scores (in VR exposure to cocaine cues). Secondary endpoints include urinary, physiological, and self-reported cocaine use-related measures. Assessments are scheduled at pretreatment, after 2 weeks of treatment (i.e., VRCET vs. PCET), post-treatment (3 weeks, i.e., VRCET + MFCT vs. PCET), and at 1-month follow-up. Acceptability will be evaluated via (i) the Spatial Presence for Immersive Environments – Cybersickness along VRCET and (ii) the Client Satisfaction Questionnaires after 2 weeks of treatment and post-treatment.

Discussion This study will be the first to evaluate the acceptability and efficacy of VRCET for CUD, as a psychotherapeutic add-on, to reduce both cocaine craving frequency and intensity. Additionally, this study will provide evidence about the specific interest of VRCET, compared to a non-VR-based CET, as a cue reactivity and exposure paradigm for treating substance use disorders.

Trial registration NCT05833529 [clinicaltrials.gov]. Prospectively registered on April 17, 2023.

*Correspondence:

T. Lehoux
thomas.lehoux@hotmail.fr

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Keywords Virtual reality cue-exposure therapy (VR CET), Cue-exposure therapy (CET), Cocaine use disorder, Cocaine craving, Memory-focused cognitive therapy (MFCT), Cognitive behavioral therapy

Administrative information

Note: the numbers in curly brackets in this protocol refer to SPIRIT checklist item numbers. The order of the items has been modified to group similar items (see <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/spirit-2013-statement-defining-standard-protocol-items-for-clinical-trials/>).

Title [1]	<p>SPIRIT guidance: Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym.</p> <p>Virtual reality cue exposure therapy in reducing cocaine craving: the Promoting Innovative COgnitive-behavioral therapy for Cocaine use disorder (PICOC) study protocol for a randomized controlled trial.</p>
Trial registration {2a and 2b}	<p>SPIRIT guidance: Trial identifier and registry name, if not yet registered, name of intended registry.</p> <p>Item 2b is met: if the register used for registration collects all items from the World Health Organization Trial Registration Data Set. NCT05833529 [ClinicalTrials.gov]. Prospectively registered on April 17, 2023.</p>
Protocol version [3]	<p>SPIRIT guidance: Date and version identifier.</p> <p>Version 01 of 27-05-2024.</p>
Funding [4]	<p>SPIRIT guidance: Sources and types of financial, material, and other support.</p> <p>This study has been published under the framework of the Idex University of Strasbourg and has been supported by the French government funding managed by the National Research Agency under the Investments for the Future program (PIA) with the grant ANR-21-ESRE-0030 (CONTINUUM project) and the French National Cancer Institute (INCa: SPAV1-22-023) as well as the Public Health Research Institute (IReSP), as part of the Thomas Lehoux's doctoral funding SPADOC21 (#AAC21-SPA-04). This study was supported by a grant from the Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (APIDOM 2022).</p>
Author details [5a]	<p>SPIRIT guidance: Affiliations of protocol contributors.</p> <p>(First and corresponding author) T. Lehoux: Laboratoire de Psychologie des Cognitions (University of Strasbourg), France A. Capobianco: Laboratoire ICube – Equipe IGG (University of Strasbourg), France</p>

Name and contact information for the trial sponsor [5b]	<p>J. Lacoste: Service d'Addictologie (CHU de Martinique), France S. Rollier: Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (CHU de Martinique), France M. Melgire: CSAPA Saint-Esprit (CH de Saint-Esprit), France Y. Mopsus: Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (CHU de Martinique), France F. Lecuyer: Laboratoire ICube – Equipe IGG (University of Strasbourg), France M. Gervilla: Laboratoire ICube – Equipe IGG (University of Strasbourg), France L. Weiner: Laboratoire de Psychologie des Cognitions (University of Strasbourg), France</p>
Role of sponsor [5c]	<p>SPIRIT guidance: Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities.</p> <p>The study sponsor (i.e., University Hospital of Martinique) and funders played no role in the design of the study; collection, analysis, and interpretation of the data; and writing the manuscript.</p>

Introduction

Background and rationale {6a}

Cocaine is the second most widely used illicit substance in Europe: its annual prevalence of use reached 1.6% of the French population in 2017 and is sharply superior in overseas regions compared to continental European territories [1, 2]. Moreover, one in 6 cocaine users will suffer from cocaine use disorder (CUD; [3]), with significant impacts on health and well-being [4, 5]. The annual social cost of CUD is high as it is estimated to be of 45,469 G\$ in the United States alone [6].

Cocaine craving is considered as a central DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th version; [7]) CUD symptom that can be defined as an obsessive motivation to use, which can be automatically elicited when exposed to cocaine cues [8–10]. Importantly, a meta-analysis of 41 cue-reactivity studies

suggests that cocaine craving might be the most intense across substances [11]. Hence, craving-focused therapeutic interventions might be of clinical interest for treating CUD, since cocaine craving is a significant proxy of cocaine use and predicts relapse until 3 months post-treatment [12, 13].

Cognitive behavioral therapy (CBT) for substance use disorders targets, *inter alia*, cognitive, affective, and situational triggers for substance use and is shown to be potentially efficacious in treating CUD ($N=13$ studies; [14]). Stemming from CBT, cue-exposure therapies (CET) essentially aim to extinguish drug cues-associated responses, e.g., cue-induced craving, through repeated non-reinforced exposures. Nevertheless, CET have shown non-significant to small treatment effects in treating SUD according to meta-analytic evidence [15, 16]. These unfavorable results might be due to cue-exposure parameters that have yet to be fully considered when providing CET [15]. For instance, cue-reactivity research suggests the interest of providing more multisensory, realistic, and ecologically valid exposure environments for improving exposure to substance cues and inducing higher levels of craving [17]. Thus, improving cue-exposure might be of promising value for CET since craving response to substance cues moderates craving reduction [18] and predicts substance use latency, dependence severity and withdrawal reinstatement in a CET context [19].

Virtual reality (VR) refers to technological devices allowing immersive, interactive and multisensory exposure to fully computer designed three-dimensional (3D) real-life or imaginary environments (for a systematic review, see: [20]). There is a consensus on the fact that virtual reality exposure (VRE) features might have the potential to improve CET for SUD, allowing controlled exposure to various and realistic contextual substance cues (e.g., handling crack pipes in the presence of peers, self-injecting cocaine), which could not be used in vivo for safety purposes (for a systematic review, see: [21]). This might be of particular interest for generalizing CET effects and preventing cue-induced craving rebound (e.g., renewal effect) in patients with CUD, as cocaine cue reactivity strongly predicts relapse post-treatment [22, 23]. In addition, VR high-immersive properties enhances the feeling of being present in an exposure environment (i.e., sense of presence; [24]), which encompasses its believability, realism and naturalness (i.e., ecological validity; [25]). Interestingly, in one study, ecological validity in VRE was found to moderate and enhance craving induction in heavy drinkers [26]. Finally, numerous studies have demonstrated that VRE to substance cues might be feasible and capable to induce craving response in nicotine, alcohol, but also in cocaine users (for a systematic

review: [27–29]). Consequently, VRE to substance cues might be of relevant interest in addictions settings for diagnostic, prognostic and treatment purposes (for a systematic review, see: [30]). For instance, VRE cue-induced craving has been shown to be a significant proxy of drinking status [31], nicotine [32], or alcohol dependence severity [26], as well as treatment response [33]. Further, several VR-based CET studies in SUD found significant associations between virtual reality cue-exposure therapy (VRCET) and post-treatment reduction in smoked cigarettes/day, air expired CO_2 , background, and VRE-induced craving, as well as an increased abstinence and readiness to quit using [34, 35].

However, VRCET in these studies was either used as an add-on to an active treatment condition, or not compared to a control condition [30], which does not provide further insights into the clinical benefit or risk associated to VRCET over classical CET or CBT. For instance, some evidence suggest that VRCET, and CET more broadly, may increase the risk of relapse among patients treated for nicotine use disorder (NUD), compared to CBT alone [36]. Accordingly, therapeutic interventions for SUD which promote effective coping with lapses are suggested to be the most useful supplement to CET [15]. In line with this, in patients with CUD, positive relationships are shown to exist between beliefs about abstinence self-efficacy, lower urges in high-risk situations and cocaine use up to 3 months post-treatment [37]. Interestingly, memory-focused therapy cognitive therapy (MFCT) is a novel and promising structured CBT around, *inter alia*, patient's reliving, cognitive restructure and restructure of sensory images, negative appraisals, and complex emotional responses associated with consolidated cocaine-related memories, as well as the use of general relapse prevention skills [38], and whose the preliminary efficacy in reducing cocaine use and craving was demonstrated in an external RCT on outpatients treated for CUD [39, 40]. Suggested as an adjunctive CBT intervention for CUD [39], MFCT might be of substantial interest for enhancing therapeutic response and preventing risk of relapse of patients involved in our VRCET-based experimental therapeutic arm. Consequently, we decided to combine our VRCET intervention phase with a consecutive MFCT phase, specifically intended to enhance the overall patient's control over their cocaine craving-related dysfunctional thoughts, emotions, and behaviors up to 3-month post-treatment [39]. Finally, given meta-analytic evidence suggesting that brief therapy formats might enhance the overall effect of CBT for SUD ($N=47$ studies; [14]), both our experimental and control therapeutic arms will be delivered in a brief (3 weeks) and daily (5 days/week) format, which has been shown to be feasible safe and acceptable in outpatients with CUD [39].

Hence, our experimental therapeutic arm will consist of 2 consecutive weeks of daily-delivered VRCET, followed by 1 week of daily-delivered MFCT, whereas the active comparator arm will consist of 3 consecutive weeks of daily-delivered PCET.

Objectives (7)

The primary objective of our parallel randomized controlled trial is to evaluate the efficacy and acceptability of an intensive 3-week VRCET-based psychotherapy (VRCET+), i.e., VRCET+MFCT, in reducing self-reported cocaine craving in inpatients hospitalized for CUD, by comparing its immediate post-treatment effects to the ones of a traditional PCET.

The secondary objectives of our trial will be:

- (1) To evaluate the effects after 2 weeks of treatment (V1; VRCET vs. CET), post-treatment (V2; VRCET+vs. PCET), and 1-month post-treatment (V3; VRCET+vs. PCET) on urinary, physiological, and self-reported measures of cocaine use-related measures (abstinence, risk of relapse, self-efficacy to cope with craving, emotional dysregulation, and identification to dysfunctional thoughts)
- (2) To evaluate the effects of VRE to cocaine cues on cue-specific cocaine craving-related measures (cocaine craving, emotional states, self-efficacy to cope with craving) and cue-exposure specific measures (sense of presence, ecological validity, cybersickness) compared to a traditional non-VR pictures-based cue-exposure (PCE).
- (3) To evaluate the cognitive, behavioral, or emotional factors (cocaine craving, self-efficacy to cope with craving, dysfunctional thoughts, cocaine use and emotional dysregulation) mediating the efficacy of VRCET+in decreasing self-reported cocaine craving.
- (4) To evaluate the acceptability of (i) our intensive VRCET as a stand-alone (V1) or add-on (V2; VRCET+) therapeutic intervention via client satisfaction towards psychotherapeutic services measures and (ii) VRE, as a cue-exposure paradigm via cybersickness self-reported measures.

Trial design (8)

This project is a two-center parallel, randomized, controlled, superiority trial, with a 1:1 allocation ration and two 3-week treatment arms (15 meetings): a VRCET-based experimental arm (VRCET+; 2 week VRCET+1 week MFCT) and a PCET-based active control arm.

Methods: participants, interventions, and outcomes

Study setting (9)

The PICOC trial will be conducted in 2 French overseas national centers (Martinique University Hospital and Saint-Esprit Hospital, Martinique, France). Eligible patients will be recruited and hospitalized in the 2 additology inpatient residential services, where data will be collected during the trial. The Martinique University Hospital (UMH) is the largest French and English-speaking Caribbean University Hospital. In addition, the UMH is a 1600-bed institution, including 680 medical, 273 surgical, obstetrics, and 30 intensive care unit beds. Both the UMH and Saint-Esprit Hospital are specialized in treating SUDs, offering out and residential hospitalization services.

Participants

Eligibility criteria (10)

Inclusion criteria Patients must meet the following criteria to be eligible for the study:

- Patient with a CUD (SCID-5 CV; [41]) and treated as an inpatient at one of the two investigation centers (i.e., Martinique University Hospital or Saint-Esprit Hospital)
- URICA score indicating "Action" or "Maintenance" readiness to stop using cocaine [42]
- Patient affiliated to a social health insurance plan
- Patient ≥ 18 years of age

Non-inclusion criteria If the patients meet any of the following criteria at the screening visit, they will not be eligible for the study:

- Patient in current high suicidal risk, post-traumatic stress, psychotic, mania, or hypomania episode according to their M.I.N.I.5. score (DSM-IV; [43])
- Spatial Presence in Immersive Environments – Cybersickness score indicating cybersickness symptoms using VR (≥ 7), as assessed during a tutorial VRE task at inclusion visit [44]
- Patient with current medical condition (e.g., cardiac or blindness) at risk for safety or compliance in protocol, as assessed by one of the investigator physicians
- Patient care under constraint or patient deprived of freedom because of a judicial measure
- Patient who does not speak and read French

Inclusion criteria for individuals who will perform the interventions

- The facilitators of both psychotherapies will be mental health professionals (physician or psychologist) trained in delivering CET, VRCET, MFCT, and CBT

Who will take informed consent? (26a)

Patients diagnosed for CUD and treated as inpatients at one of the investigation centers residential addictology unity will be invited to meet with the research psychiatrist or psychologist for receiving study information. During this meeting, patients willing to participate will be invited to the screening meeting for eligibility assessment and signing the informed consent.

Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens (26b)

This trial does not aim to collect and use participant data and biological specimens in ancillary studies.

Interventions

Explanation for the choice of comparators (6b)

The active control group will consist of an intensive 3-week PCET. We will control for non-specific and/or treatment-specific processes known to affect target outcomes (e.g., research involvement, time, placebo, attention, information, and the effects of a competing treatment [45]). Consistently, recent systematic reviews and meta-analyses showed overall moderate additional effects of CET, compared to active control conditions in treating SUD [15, 16, 46].

Intervention description (11a)

Prior to the start of CET (week 1), both VRCET+ and PCET intervention arms will be offered a single session psychoeducation on cocaine craving (e.g., its obsessive, cerebral and involuntary nature), CET principles (e.g., craving time-course and desensitization), and rules (e.g., repeated, prolonged, and diversified exposures; material available on request).

Experimental arm (VRCET+) The experimental arm (VRCET+) will consist in an intensive 3-week treatment of 10 meetings of VRCET, followed by 5 meetings of MFCT. All meetings will last 90 min and will be delivered on 5 consecutive days, i.e., Monday to Friday. VRCET meetings will take place in a 2 consecutive weeks period (weeks 1 and 2). MFCT meetings will take place in the 1-week period following VRCET (week 3).

Virtual reality cue-exposure therapy (VRCET)—weeks 1 and 2 VRCET will be performed using Meta Quest 2 VR headset. The VR application used in the present trial was designed by the ICube and LPC laboratories

(Strasbourg University) in collaboration with the Saint-Esprit and Martinique Hospital Centers. The exposure setting is interactive, visually, and audio immersive (360° and first-person view). Participants will be able to virtually rotate and move their head, hands, and their upper body thanks to a 6 degrees of freedom headset/hand controllers' system. Participants will remain seated on a 360°-rotating stool and will be able to move around in VR environments thanks to a laser-guided teleportation (Figs. 1 and 2). Finally, participants will see and use virtual hands to grasp, hold, and move virtual trivial or cocaine-related objects, as outlined in Table 1.

The exposure in VRET will be habituation-focused, i.e., aiming to reduce the craving response to cocaine-related cues after its repeated, prolonged, and non-reinforced stimulation [47, 48]. To isolate the specific effect of virtual reality on this plausible desensitization mechanism underlying cue-exposure extinction, no other concurrent cognitive, behavioral, or emotional intervention (e.g., relaxation) will be delivered during VRE to cocaine-related cues. In addition, several methodological recommendations arising from meta-analysis of CET for SUDs will be applied to optimize our CET design [15]. First, in order to prevent post-treatment spontaneous craving recovery, i.e., the re-emerging of the extinguished craving response following passage of time between extinction to re-exposure to the cocaine-related cues, VR cue-exposures (VRCE) will be repeated and spaced both between and intra-VRCET sessions [15]. The VRCET phase will consist in a total of 40 repeated 10-min virtual reality exposures (VRE) to cocaine-related cues spread out on 10 daily VRCET sessions. Each VRCET session will consist of 4 VRCE with 2 different VRCET cocaine-related environments per session. Importantly, VRCE to the same cocaine-related environments will be spaced intra (30 min) and between (48 h) VRCE sessions. Secondly, in order to generalize the habituated response to the cocaine-related cues to contexts other than the treatment setting, and to prevent any renew of extinguished cue reactivity, VRCET will be conducted in multiple and various virtual cocaine-related contexts [23, 49]. To do so, participants will be exposed to an increasing and progressive hierarchy of 5 different standard virtual cocaine-related situations, ordered according to the craving level anticipated by the participant for each situation. All the virtual cocaine-related situations will occur in a typical Martinican surrounding and housing (Fig. 3). Exposures to both proximal and distal cocaine-related cues will occur based on the following scenario: peers talk about cocaine (situation 1; Fig. 4) while using it (situation 2; Fig. 5), then the participant gets offered cocaine and virtually holds cocaine as well as its related paraphernalia (e.g., steel spoon, paper tubes, glass pipes, or syringes;



Fig. 1 Fictive VRE methodological set-up



Fig. 2 VRE 1st-person view with virtual controllable hands

situation 3; Fig. 6), thus prepares (situation 4; Fig. 7) and self-administrates (i.e., snorting, smoking or injecting; situation 5; Fig. 8) cocaine doses placed in front of him while seated at a table. For acceptability reasons, participants will switch to another VRCET environment once the self-reported cocaine craving level decreases by 50% for 5 continuous VRCE min (must be $\leq 3/10$; 0 = none; 10 = very high).

Moreover, for ecological validity purposes, virtual cocaine paraphernalia, doses, and self-administration will be individualized depending on whether the participant's main use consists of snorting, smoking, or

injecting cocaine/crack. Additionally, audio dialogs from virtual avatars are adapted to both Martinican Creole and metropolitan French speakers (speech script available on request). In addition, in order to increase participants' embodiment in VR, i.e., the sense of ownership and agency over the virtual body [50], participant virtual skin color will be personalized on request. Finally, for safety and acceptability purposes, given long lasting carry-over effects that could be expected on substance craving and emotional states post cue-exposure [51], VRCEs will have a 10-min washout period, and VRCET sessions will systematically end with a cool-down relaxing procedure with craving check [29, 52].

Table 1 Title and content of exposure situations per cocaine using mode across VRCET and PCET interventions (experimental and control arms)**Common content across situations:**

I'm at home, listening to a vocal message from two peers about their imminent visit. After a short waiting-time, peers are coming by. They and I are sitting down at a living room table. They are talking about ways to get cocaine, cocaine use as well as its acute effects, (...)

Situation 1—Peers talking about cocaine:(...) *There is neither cocaine nor related paraphernalia in this situation*

Situation 2—Peers using cocaine:(...) *Whilst speaking, peers are taking cocaine and related paraphernalia out of their pocket and are setting right in front of them on the table. They are preparing and self-administrating cocaine doses. There is no neither cocaine nor related paraphernalia in front of me and I cannot hold any in this situation*

Situation 3—Holding cocaine while peers are using it:(...) *Whilst speaking, peers are taking cocaine and related paraphernalia out of their pocket and are setting right in front of them on the table. They are preparing and self-administrating cocaine doses. There are cocaine and related paraphernalia in front of me and I can hold some in hands. I cannot neither prepare nor self-administrate cocaine doses in this situation*

Situation 4—Preparing cocaine while peers are using it: (...) *Whilst speaking, peers are taking cocaine and related paraphernalia out of their pocket and are setting right in front of them on the table. They are preparing and self-administrating cocaine doses. There are cocaine and related paraphernalia in front of me and I can hold in hands and prepare some cocaine doses. I cannot self-administrate cocaine in this situation*

Situation 5 – Preparing cocaine and using it with peers: (...) *Whilst speaking, peers are taking cocaine and related paraphernalia out of their pocket and are setting right in front of them on the table. They are preparing and self-administrating cocaine doses. There are cocaine and related paraphernalia in front of me and I can hold in hands, prepare and self-administrate some cocaine doses in this situation*

For cocaine snorters

Items available: cocaine powder bag, sterile field, paper tube, card

Interaction: pouring out cocaine on the field, making a cocaine line with the card, snorting the line with the paper tube

For crack cocaine smokers

Items available: crack cocaine bag, sterile field, steel spoon, water pipe, baking soda (sodium bicarbonate), glass pipe, lighter

Interaction: pouring out cocaine, water and baking soda into the spoon; heating the mix with the lighter; pouring out the crack cocaine rock into the glass pipe; heating the pipe with the lighter; inhaling crack smoke from the pipe

For cocaine injectors

Items available: cocaine powder bag, sterile field, steel spoon, water pipes, syringe

Interaction: pouring out cocaine and water into the spoon; filling up the syringe with diluted cocaine; self-injecting diluted cocaine into one's arm

**Fig. 3** VRE window view on typical Martinican surroundings

Memory-focused cognitive therapy—week 3 Following the 2-week VRCET phase, participants involved in the VRCET+ experimental arm will receive an intensive 1-week MFCT phase delivered daily from Monday to Friday. The MFCT will be structured in accordance with the “Memory Focused Cognitive Therapy for Cocaine Use Disorder” Therapist Guide [39]. MFCT

meetings will essentially consist of 5 sequential components: (1) Cognitive case conceptualization of CUD maintaining processes; (2) Education about cocaine’s cognitive and physical effects; (3) Cocaine-related cue-induction to elicit images and affective responses; (4) Memory reconsolidation procedures; (5) Standard CBT techniques (e.g., behavioral experiments of



Fig. 4 Virtual 1st-person view from VRCE and PCET Situation 1



Fig. 5 Virtual 1st-person view from VRCE and PCET Situation 2

cocaine-related expectancies and skills for adaptive emotion regulation).

Active arm (PCET)

Picture-based cue-exposure therapy (PCET)—weeks 1 to 3 The active control arm will consist of an intensive 3-week treatment of 15 sessions of PCET. The PCET phase will consist of a total of 60 repeated 10-min PCE to cocaine-related cues spread out on 15 PCET sessions. All meetings will last 90 min. PCET sessions will occur during 3 consecutive weeks period (weeks 1, 2, and 3) and

delivered on 5 consecutive days—from Monday to Friday. As aforementioned and outlined for VRCE, PCET will be habituation-focused only.

PCET will be performed using laptop-displayed standard PowerPoint slides stemming from VRCE screenshots (Figs. 4, 5, 6, 7, and 8). Participants will be seated on a stool in front of the laptop and PCE will be non-interactive. PCE structure, situations, hierarchy, and switching rules from one PCE situation to another will be similar to the ones outlined for VRCE. See Table 1, Table 2, and Table 3 for detailed descriptions of VRCE, PCET, and MFCT.



Fig. 6 Virtual 1st-person view from VR/PCET and PCET Situation 3



Fig. 7 Virtual 1st-person view from VR/PCET and PCET Situation 4

Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions (11b)

Participants will be able to discontinue their participation any time during the protocol. The principal investigator will oversee documenting reasons of early cessations thoroughly. The principal investigator will be allowed to permanently end any participation in the study, for any reason putting at significant risk participant safety or compliance to the protocol. Criteria for discontinuation include:

- Long-term hospitalization (> 1 month) for other than CUD

- Absence to 3 consecutive sessions

In case of discontinuation, the data collected will be analyzed and the participants will not be substituted.

Strategies to improve adherence to interventions (11c)

Standardized training and scripted therapy handbooks (available on request) will be provided to the facilitators to ensure therapy adherence and reliable delivery of the experimental and active control treatments, and to make further replication possible.



Fig. 8 Virtual 1st-person view from VRCET and PCET Situation 5

Table 2 Structure of CET sessions across VRCET and PCET interventions (experimental and active control arms)

<p>Welcoming participant Active listening and problem solving on between-sessions cognitive-emotional difficulties; Resuming CET session plan and principles</p> <p>VRCET/PCE #1: Situation 3 (10 min)</p> <p>Cocaine craving measures During cue exposure (orally assessed): single-item (/10) Immediately after cue exposure (self-reported questionnaire): CEQ (5) Wash-out procedure: resuming cue exposure course</p> <p>VRCET/PCE #2: Situation 1 (10 min)</p> <p>Cocaine craving measures During cue exposure (orally assessed): single-item (/10) Immediately after cue exposure (questionnaire): CEQ (5) Wash-out procedure: resuming cue exposure course</p> <p>VRCET/PCE #3: Situation 3 (10 min)</p> <p>Cocaine craving measures During cue-exposure (orally assessed): single-item (/10) Immediately after cue exposure (questionnaire): CEQ (5) Wash-out procedure: resuming cue-exposure course</p> <p>VRCET/PCE #4: Situation 1 (10 min)</p> <p>Cocaine craving measures During cue exposure (orally assessed): single-item (/10) Immediately after cue exposure (questionnaire): CEQ (5)</p> <p>Wash-out and safety procedure: resuming cue-exposure course and session, paced-breathing relaxation; cocaine craving check</p> <p>End of CET session</p> <p>* During the next CET session, for cue exposure between/intra-session spacing and diversifying purposes, participants will be exposed to the ensuing situations order, according to their individualized exposures hierarchy: Situation 4, Situation 2, Situation 4, Situation 2</p>	<p>Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial (11d) Participants involved in concomitant treatment as usual (TAU) psychotherapeutic or pharmacologic treatments for CUD other than those provided in the inpatient setting will be maintained in the protocol, but their data will be excluded for comparability purposes.</p> <p>Provisions for post-trial care (30) The University Hospital of Martinique (UHM), this trial's sponsor, has contracted an insurance cover upon the Lloyd's Insurance Company (ID: MCIEEA21042) for its public liability as well as that of any person involved in the trial, which is in accordance with the French public health code.</p> <p>Outcomes (12) Our primary outcome will consist in the decrease of the self-reported cocaine craving as assessed with the French Craving Experience Questionnaire (CEQ; [53, 54]). The CEQ is an 11-item retrospective measure of cocaine craving containing two subscales: craving strength (CEQ-S) and frequency (CEQ-F). Each item is completed by the participants on a 10-point scale, from "not at all" (1) to "extremely" (10). The CEQ has shown good psychometric properties [54]. Means of CEQ-S and CEQ-F total scores will be analyzed. Finally, the CEQ will be administered before treatment (V0), after 2 weeks of treatment (V1; VRCET vs. PCET), post-treatment (V2; VRCET+vs. PCET), and 1-month post-treatment (V3; VRCET+vs. CET). The CEQ-S will be administered immediately after a 7-min VRE to a cocaine-related situation, with a similar scenario to the CET situation 5 (Table 1) but</p>
--	--

Table 3 Number and content of MFCT sessions (experimental arm; [39])

	Session content
Session # 1	<ul style="list-style-type: none"> •Resuming MFCT plan •Psychoeducation about cocaine effects on brain •Advantages and disadvantages of quitting cocaine use
Session # 2	<ul style="list-style-type: none"> •Functional analysis of recent using episodes (situational, cognitive and emotional triggers) •Psychoeducation about memory reconsolidation
Session # 3	<ul style="list-style-type: none"> •Functional analysis of recent cocaine use episodes (situational, cognitive and emotional triggers) •Relieving of one significant cocaine use episode
Session # 4	<ul style="list-style-type: none"> •Out of relieving-cognitive restructure •Relieving of one significant cocaine use episode
Session # 5	<ul style="list-style-type: none"> •In relieving-cognitive restructure •Relieving of one significant cognitively-restructured cocaine use episode •Relapse prevention focused-skills training

across different virtual environments, avatars, and item appearances (Fig. 9). The CEQ-F will be administrated retrospectively, targeting the last 14-day period. (Table 4)

Secondary outcomes will consist of:

- (1) Assessing the effects after 2 weeks of treatment (V1; VRCET vs. PCET), post-treatment (V2; VRCET+vs. PCET), and 1-month post-treatment (V3; VRCET+vs. PCET) on cocaine use-related measures (abstinence, risk of relapse, emotional dysregulation, and dysfunctional thoughts) measured via urinary samples and self-reported questionnaires.
- Negative cocaine urine test strips will be used for objectively support participant self-reports of cocaine abstinence [55].
- Timeline Followback (TLFB) mean total scores will be used for subjectively assess participants cocaine abstinence in within the last 21 days, ranging from 0 (“none”) to 100 (“total abstinence”; [56]).
- Advance Warning of Relapse (AWARE) mean total scores will be used to subjectively assess the decrease of participants risk of cocaine use relapse within the next 2 months, ranging from 25 (11 to 37%-risk) to 193 (53 to +95%-risk; [57]).
- The Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) mean total scores will be used to subjectively assess the decrease of participant emotional dysregulation, ranging from 36 (“Almost never”) to 180 (“Almost always”; [58]).



Fig. 9 Virtual 1st-person view from VRCE or PCE in the craving induction task

Table 4 Schedule for the PICOC study

TIMEPOINT	Enrolment and allocation	Study period				1-month follow-up
		Post-allocation			T3	
		T1	T2			
		Week 1	Week 2	Week 3		
ENROLMENT:						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation	X					
INTERVENTIONS:						
Experimental group						
VRCE MFCT						
Active control group						
PCET						
ASSESSMENTS:						
CEQ-F, TLFB, DERS, AWARE, QCBDU ^a	X		X	X	X	
In cue exposure (CET only):		X	X	X		
CEQ-5, orally assessed cocaine craving, SPIE ^b , ITC-SOPI ^c						
In VRE to cocaine cues:	X		X	X	X	
CEQ-5, BMIS, DTCQ-8D, blood pulse, skin temperature and conductance			X	X		
Cocaine urine test strip	X		X	X	X	
CSQ-8			X	X		

^a For each new exposure situation encountered; ^b ITC-SOPI Ecological validity subscale; ^c QCBDU – Beliefs Related to Addiction subscale

- The Questionnaire of Core Beliefs related to Drug Use and Craving (QCBDU) – Beliefs Related to Addiction mean total scores will be used to subjectively assess the decrease of participant identification to dysfunctional thoughts related to CUD, ranging from 0 (“Strongly disagree”) to 72 (“Strongly agree”; [59]).

(2) Assessing at V0 the effects of VRCE to cocaine cues on cue-specific cocaine craving-related subjective (cocaine craving, emotional states, self-efficacy to cope with craving), physiological reactivity (blood pulse, skin temperature and conductance), and cue-exposure specific measures (sense of presence and ecological validity), as compared with PCE. The physiological measures and the self-reported measures will be administered, respectively, during and immediately after a 7-min VRE or PCE to a cocaine-related situation, with similar scenario to the CET situation 5 (Table 1), but with different virtual environments, avatar, and item appearances (Fig. 9).

- The dispersion of blood pulse, skin temperature, and conductance signals will be used through

PLUX Biosignals physiological captors (medical device certification: ISO 13485) to assess the cue-specific reactivity in VRCE compared to PCE.

- The CEQ-5 mean total scores will be used to subjectively assess cocaine craving intensity in participants exposed to VRCE compared to PCE; items range from 11 (“not at all”) to 110 (“extremely”; [54]).
- The Brief Mood Introspection Scale (BMIS) mean total scores will be used to subjectively assess negative and positive emotional states in participants exposed to VRCE compared to PCE. Items range from 0 (“definitely do not feel”) to 21 (“definitely feel”; negative emotions) or 27 (positive emotions; [60]).
- The Drug Taking Confidence Questionnaire – 8 (DTCQ-8) mean total scores will be used to subjectively assess the self-efficacy to cope with cocaine craving in participants exposed to VRCE compared with PCE; items range from 0 (“not at all confident”) to 800 (“very confident”; [61]).
- The Spatial Presence for Immersive Environments (SPIE) – Spatial Presence subscale mean

total scores will be used to subjectively assess the sense of presence experienced by participants exposed to VRCE compared with PCE; items range from 4 ("strongly disagree") to 20 ("strongly agree"; [62]).

- The Spatial Presence for Immersive Environments (SPIE) – Realism subscale mean total scores will be used to subjectively assess the increased sense of reality experienced by participants exposed to VRCE compared with PCE, ranging from 4 ("strongly disagree") to 15 ("strongly agree"; [62]).
- The Independent Television Commission Sense of Presence Inventory (ITC-SOPI) – Ecological Validity subscale mean total scores will be used to subjectively assess the increased sense of ecological validity experienced by participants exposed to VRCE compared to PCE; items range from 5 ("strongly disagree") to 25 ("strongly agree"; [25]).

- (3) Assessing the cognitive, behavioral, or emotional factors (cocaine craving, dysfunctional thoughts, cocaine use, and emotional dysregulation) mediating the efficacy of VRCET+ in decreasing self-reported cocaine craving. The CEQ – F, QCBDU, TLFB, and DERS mean total scores will be used to subjectively assess, as aforementioned, cocaine craving frequency (last 14 days), dysfunctional thoughts regarding CUD, cocaine abstinence (last 21 days), and difficulties in emotion regulation.

- (4) Assessing the acceptability of (i) our intensive VRCET as a stand-alone (after 2 weeks of treatment; V1) or add-on (post-treatment; V2; VRCET+) intervention and (ii) VRE as a cue-exposure paradigm, for each new VRE performed in therapy.

- The Spatial Presence for Immersive Environments (SPIE) – Cybersickness subscale mean total scores will be used to subjectively assess acceptable cybersickness symptoms (i.e., <7) experienced by participants exposed to VRCE; items range from 0 ("strongly disagree") to 10 ("strongly agree"; [62]).
- The Client Satisfaction Questionnaire – 8 (CSQ-8) mean total scores will be used to subjectively assess satisfaction levels towards psychotherapeutic services (≥ 21 ; "good"); items range from 8 to 32 [63].

Participant timeline {13}

Inclusion visit (V0)

Every patient treated for CUD at one of the two investigations centers and deemed potentially eligible for study inclusion will be informed by their assigned psychiatrist about the study's objectives, protocol implications,

and expected therapeutic benefits. Each patient will be invited to the inclusion visit (V0) during which the necessary information for giving informed consent to participate will be provided. The dates of the written consent as well as its withdrawn (if applicable) will be documented in their medical record. During this inclusion visit, the research psychiatrist or psychologist will oversee the examination of study eligibility for patients (e.g., Significant SCID-5 CV score for CUD; URICA self-questionnaire score ≥ 11 ; Non-significant M.I.N.I.5. (DSM-IV) score for current high suicidal risk, post-traumatic stress, psychotic, mania or hypomania episode; Post-VRE SPIE—Cybersickness score ≥ 7).

Randomization

Eligible patients will be randomized by the research psychiatrist or psychologist in charge of the inclusion visit, using the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application, in the VRCET+ (experimental) or PCET (active control) therapeutic arm.

After randomization, participants will be invited to complete baseline self-reported measures as well as to perform a craving induction task related to primary and secondary research objectives. This craving induction task will consist of three 7-min 30 exposures and will systematically start with one VRE to neutral cues, followed by one VRE and one PCE to a cocaine-related situation. The order of these two exposures to cocaine cues (i.e., VRE thus PCE or PCE thus VRE) will be randomly counterbalanced for controlling for potential cue-induced carry-over effect between one exposure to the other. The exposures' order sequence generation for each participant will be generated by the research methodologist, using the Research Randomizer secure web application, and provided to the investigator within sealed opaque envelope for the inclusion visit.

Experimental or active control therapy (3 weeks)

Participants included will start therapy (experimental or active control arm) within 1 week after the inclusion visit as follows:

- VRCET+ (experimental arm): 2-week phase of 10 VRCET sessions, followed by a 1-week phase of 5 MFCT sessions. The VRCET phase will essentially consist of 40 VRE to a progressive hierarchy of 5 diversified cocaine-related situations. The MFCT phase will be in accordance to the "Memory Focused Cognitive Therapy for Cocaine Use Disorder" therapist guide (for request: [39]), and will consist of cognitive restructuring and memory reconsolidation procedures along with imagery exposure to arousing memories of cocaine use.

- PCET (active control arm): 3-week phase of 15 PCET sessions. The PCET phase will essentially consist of 60 VRE to a progressive hierarchy of 5 diversified cocaine-related situations.

Both VRCET+ and PCET sessions will last 1 h 30 min and will be delivered in an intensive 1:1 intervention format, on a daily basis, from Monday to Friday. The facilitator of VRCET+ and PCET may differ, but each patient will have only one facilitator.

In and post-treatment measuring times (V1, V2, and V3)

The first measuring time (T1) will take place after 2 weeks of treatment, at the 11th treatment session and prior to start the MFCT (experimental arm) or second PCET (active control arm) phase. This will thus allow for comparing short-term research primary and secondary outcomes between VRCET and PCET, after 10 consecutive sessions of exposure.

The second measurement time (T2) will take place at the end of treatment (week 3), at the 15th and last treatment session. This will thus allow for comparing short-term research primary and secondary outcomes between VRCET+ (10-session VRCET and 5-session MFCT) and PCET, after 15 consecutive sessions.

The third and last measuring time (T3) will consist in a follow-up visit taking place 1 month after the end of treatment (week 8). This will thus allow for comparing medium-term research primary and secondary outcomes between VRCET+ (10-session VRCET and 5-session MFCT) and PCET, 1 month after 15 consecutive sessions of each therapeutic arm. Patients' participation will end after this visit.

For each of these measurement times, subjective self-report questionnaires and objectives measures related to research objectives will be administered (Fig. 10).

Sample size {14}

We calculated a required sample size of 54 participants to randomize with G*Power [64], on the basis of two-tailed independent *t*-tests, to detect large effect from our experimental treatment (VRCET+) over our control therapeutic condition (PCET) in reducing cocaine craving [39, 65], given a 0.05 statistical significance threshold, a 0.95 statistical power, and accounting for potential dropouts in our hospitalized inpatients.

Recruitment {15}

We will benefit from a significant network of psychiatrists, psychologists, and addictology and health professional workers from the University Hospital of

Martinique (UHM) and the Saint-Esprit Hospital (SEH; Martinique) to steer any patient volunteering to participate in the study. To date, both UHM and SEH inpatient residential addictology clinic provide access to 30 beds for TAU for CUD, reaching up to 200 patients per year.

Assignment of interventions: allocation

Sequence generation {16a}

The Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application will be used for randomizing participant allocation to the experimental or active control therapeutic arm. The randomization will be stratified per investigation center (UHM or SEH), with an allocation ratio of 1:1 to the therapeutic arms and following a randomly permuted per-block order.

Concealment mechanism {16b}

The research psychiatrist or psychologist will be informed of the participant allocation only at the start of the intervention phase, following a sealed opaque envelope-based procedure.

Implementation {16c}

The allocation sequence will be generated by the research data manager from the UHM methodology unit before starting the research and following a confidential handbook document. Each research psychiatrist and psychologist will oversee the assignment of participants to interventions in their respective investigation center.

Assignment of interventions: blinding

Who will be blinded {17a}

Patients and researchers will not be blinded after assignment to interventions given significant delivery modalities between VR-based and picture-based exposure therapies. Only the data manager in charge of the allocation sequence will be blinded to the assignment.

Procedure for unblinding if needed {17b}

No unblinding procedure will occur given our trial design open-label nature.

Data collection and management

Plans for assessment and collection of outcomes {18a}

Study outcomes will be mostly assessed and collected using paper-based self-report questionnaires. Reliability or medical certification of these psychometrically validated self-report and physiological instruments are detailed in the "Outcomes {12}". The study assessors will be trained for assessing and collecting outcomes prior to the research. Patient individual data will be recorded on an online hospital server using the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application.

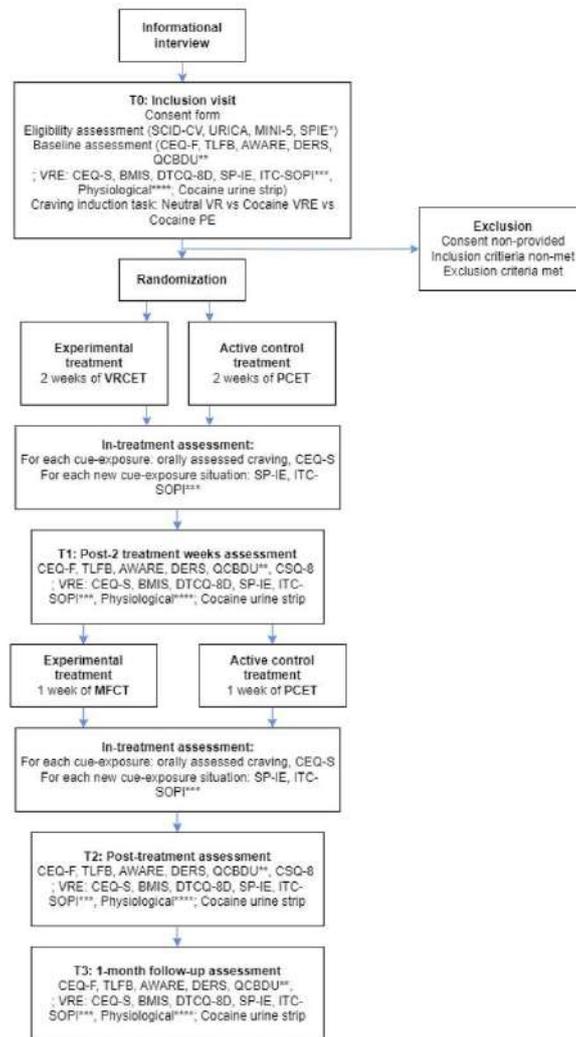


Fig. 10 Flow chart for the PICOC study

Plans to promote participant retention and complete follow-up {18b}

Prior to each measurement time (T0, T1, T2, and T3), participants will be reminded of the therapeutic and scientific importance of dully completing each intervention and assessment phase. For the follow-up assessment, the investigators will contact the participants to

collect study outcomes. A 20 € voucher will be offered to any outpatient participant in the follow-up assessment phase willing to use public transport for coming to their respective investigation center. Participants will be reminded that they may discontinue their consent to participate at any time during protocol, without justifying any reason and with no impact on their TAU. Data

collected in participants who withdraw their consent will be analyzed.

Data management {19}

For each patient included on the trial, an e-CRF will be generated and fully completed with participants' individual data collected along the protocol. Access to this e-CRF will be granted through the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application, with rights (e.g., data visualization and modification), identification, and password sequences specific to each study member. Data entry will be secured using a crypted 128 bits SSL mode directly on internet navigator and recorded (data provider, data provided, and date of data entry) following an audit trail system.

Confidentiality {27}

Any study professional member (e.g., research psychiatrist, psychologist, or data manager) having access to participants' individual data will be bound to professional secrecy, which is in accordance with the French public health code. The use of participants' individual data collected will be systematically anonymized following a codification participant identification procedure. To do so, each code generated for each participant will include the center in which the investigation is conducted (UHM or SEH), the intervention assignment (experimental or active control arm), and the inclusion number (e.g., 001), following a chronologic sequence. Each principal investigator will oversee the confidentiality of the data using a sealed paper-based record in which participant authentication data (first name, family name, and date of birth) will be related to their identification code.

Plans for collection, laboratory evaluation and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use {33}

N/A: no collection, laboratory evaluation, and storage of any biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use.

Statistical methods

Statistical methods for primary and secondary outcomes {20a}

Statistical analyses for principal and secondary outcome will be computed from self-report scales raw total scores or physiological signals (i.e., blood pressure, skin temperature and conductance) using, respectively, R Statistical [66] and OpenSignals (© PLUX S.A.) software. Our comprehensive data working R code, including R packages and inferential statistical hypothesis testing assumptions (Gaussian distribution, homoscedasticity, etc.), will be made available. For each primary or secondary variable of

interest, descriptive statistics (n, min, max, median, q1, q3, iqr, mean, sd, se, and mean ci) will be computed using the *rstatix* R package. Primary inferential statistical analyses will consist of two-tailed independent *t*-tests on score changes between T0 (baseline) and T2 (post-treatment) in the experimental (i.e., VRCET+), compared with the active control therapeutic arm (PCET). In case of mostly non-normal variable distributions but symmetrical score differences around the median, Friedman and Bonferroni-corrected Wilcoxon signed-rank tests will be performed to test and contrast score differences between the conditions using *stats* and *rstatix* R packages [67]. In case of non-symmetrical paired score differences, Bonferroni-corrected Sign tests will be performed. Causal mediation analyses will be adjusted for confounding factors. Cohen's *d*, Kendall's *W*, and Cliff's delta effect sizes for score changes across treatment arms ("negligible," "small," "medium," and "large" effect for Cliff's *d* inferior to 0.15, 0.33, 0.47, and superior to 0.47; [68]) with 95% CIs will be computed using *irr* and *effsize* R packages.

Interim analyses {21b}

N/A: No interim analyses are planned.

Methods for additional analyses (e.g., subgroup analyses) {20b}

N/A: No subgroup analyses are planned.

Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing data {20c}

Given the small target sample size ($n \approx 50$) and in case of arbitrary pattern of missing data, if applicable, multiple imputations for incomplete multivariate data will be performed on all missing data, using the *Amelia* R package [69, 70]. Our comprehensive imputation R code will be made available.

Plans to give access to the full protocol, participant-level data, and statistical code {31c}

Any full-protocol-related information or material (e.g., consent form or therapy guide), statistical code, and participant-level dataset will be made available upon request.

Oversight and monitoring

Composition of the coordinating center and trial steering committee {5d}

Two investigators will oversee the supervision of the overall research trial in their investigation center. Another co-coordinator investigator will supervise the trial opening and assisting its course (e.g., handbook psychotherapy implementation and adherence) on its early phase. A steering committee, composed of each research investigator, the research scientific committee, the

research methodologist and a promoter agent designed the research, wrote the protocol and will be in charge of deciding about the trial update and continuity.

Composition of the data monitoring committee, its role and reporting structure (21a)

Given our trial design open-label nature, no data monitoring committee will be required to protect blinding of the research psychiatrists and psychologists. Two data managers will be in charge of managing, assessing data entry quality, and providing access to the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application.

Adverse event reporting and harms (22)

According to article L1123-10 of the French code of public health, any adverse reaction/incident will be reported through the Ministry of health's adverse health event reporting portal. Minor adverse events such as fatigue or hypersomnia due to protocol compliance and cocaine abstinence are anticipated. No serious adverse events related to the protocol are anticipated. As soon as the participant consent form is collected and until its participation ending, the trial principal investigator will also inform the promoter and take note of any spontaneous significant participant adverse health event deemed potentially related to the research protocol into the Research Electronic Data Capture (REDCap) secure web application.

Frequency and plans for auditing trial conduct (23)

At any stage of the trial, a clinical and independent research associate, designed by the study promoter, will be allowed to audit, and inspect any study member, document, procedure, or data related to the trial conduct in order to guarantee the well respect of participant safety, rights, and data integrity. This inspection can also be solicited from another competent authority, such as the French national agency for the safety of medicines and health products (ANSM). In any case, the investigators will comply with the inquiries from the research sponsor or any other competent authority conducting the audit or the inspection.

Plans for communicating important protocol amendments to relevant parties (e.g., trial participants, ethical committees) (25)

Any substantial modification brought to the protocol, i.e., at significant risk for participant safety, research result validity, adherence to the planned therapeutic arms, will be addressed under written form to the research sponsor, upon approbation from the French research ethics committee (*Comité de Protection des Personnes – Île-de-France VII*). Other non-substantial modifications will be

noticed to the research ethic committee for information purpose. Any modification, including those at risk of plausible incidence on participant benefits or constraints, will be updated to the trial register (i.e., [clinicaltrials.gov: NCT05833529](https://clinicaltrials.gov/NCT05833529)).

Dissemination plans (31a)

Findings of this trial will be disseminated to psychiatry and addictology-related international and national conferences, as well as manuscript publications to peer-reviewed journals. A results summary will be made accessible to study participants and updated to the trial register.

Discussion

To the best of our knowledge, our project is the first randomized and controlled trial of VRCET for CUD, primarily assessing its efficacy and acceptability as a therapeutic add-on (i.e., combined with MFCT) to reduce both cocaine use frequency and intensity post-intervention (T2) and at 1-month follow-up (T3), as compared with an active control therapy (PCET). Therapeutic evidence on VRCET integrated in broader treatment for SUD are mixed [30]. For instance, a randomized and controlled trial (RCT) in 44 patients hospitalized for alcohol use disorder (AUD) reported a significant decrease of cue-induced self-reported craving and physiological reactivity in an experimental arm combining VRCET with conventional treatment for SUD, compared to conventional treatment [71]. Another RCT in 102 patients with NUD did not observe significant differences in retention and abstinence rates between a CBT + CET experimental arm and a CBT control arm up to 12-month follow-up [36]. Numerous other CET trials in the literature combine habituation-focused interventions with miscellaneous CBT techniques (e.g., coping skills training) into one single exposure session [30]. While authors argue for CET-specific (e.g., increased habituation) and non-specific factors (e.g., reduced substance intake) for explaining cue-induced craving reduction [36, 72], any causal attribution of changes related to VRCET or any other psychotherapeutic condition remain highly limited without a proper comparative design, as intended in our trial [30, 45]. In addition, our CET sessions (VRCET and PCET) will be exclusively habituation-focused, i.e., implying a decrement in cue-induced craving response after its repeated, prolonged, and non-reinforced stimulation [47, 48]. Taken together, our CET comparative design is assumed to bear high internal validity which is a prerequisite for inferring about reliable habituation-based mechanisms of change between VRE and PCE, (i.e., respectively, the experimental and the active control arm).

Further, while comparable to superior effects of VRE over classical exposure methods on craving induction in SUDs have been reported [73, 74], to the best of our knowledge, no study has assessed the specific interest of VRCE over a non-VR cue-exposure approach in a CET context [27]. Our trial design will allow to fill the gaps in the literature by specifically assessing the effects of VR, both as a cue-reactivity exposure and cue-exposure therapy paradigm, on cocaine craving in patients with CUD. Indeed, the effects of VR as a cue-reactivity paradigm (i.e., VRE) on cocaine craving-related reactivity and exposure-dependent characteristics (i.e., sense of presence, ecological validity and cybersickness) will be contrasted to the ones of a non-VR cue-reactivity frame (i.e., pictures-based; PCE) at baseline (T0). On the other hand, the acute benefits of VRCE as a stand-alone CET will be compared to the ones a non-VR cue-exposure therapy frame (i.e., PCET) after 2 weeks of a 10-session treatment (T1). We expect to obtain superior effects of VRE or VRCE over PCE and PCET on craving induction and reduction. This may be explained by the fact that VRE environments are designed to be highly immersive (head-mounted display), interactive, multisensorial and implying 3D environments that can include diversified proximal and distal stimuli adapted to the Martinican participants ecological substance using field [21]. Hence, we hypothesize that higher self-reported sense of presence, ecological validity, and realism levels will be self-reported by participants exposed in our high-immersive VRE, as compared with in PCE. Such findings are consistent with meta-analytic evidence ($N=115$ studies) showing the significant and medium effect of VR immersive features on sense of presence ($r=0.316$; [75]). In addition, cue-reactivity studies in smokers and heavy drinkers suggest that sense of presence, ecological validity, and realism in VRE significantly predict [76, 77] and enhance craving induction [26]. Furthermore, there is a consensus on the fact that VRCE, compared to PCET, allows diversified exposure to motor, proprioceptive and 3D cues related with cocaine use that could not be used in vivo for safety purposes [21]. Hence, we believe that, compared to PCE, VRCE will allow for broader generalization of CET benefits (i.e., craving reduction) over the desensitization context, and prevent cue-induced craving rebound (e.g., renewal effect) in CUD [22, 23]. Finally, acceptability studies of VRCE as a stand-alone intervention or adjunct to regular treatment for SUD remain scarce [78–80]. In accordance with the findings by Arissen et al. [78], Skeva et al. [79], and Wray and Emery [80], to guarantee the acceptability of VRCE and VRCE, we focused on designing low-cybersickness VR interfaces, shortening and spacing VRCE sessions, and familiarizing therapy facilitators and patients with VRCE and VR prior to the therapeutic phase.

To conclude, a growing body of evidence suggests that enhancing cue-exposure might be of promising value for clinical addictology since craving response or reactivity to smoking cues significantly moderates craving reduction [18] and predicts drinking latency, dependence severity and withdrawal reinstatement in a CET context [19]. To do so, VR appears as a promising tool to decrease craving, notably in CUD whereby it has been understudied. Our RCT aims at filling the gaps in the literature and investigate the clinical efficacy and acceptability of VRCE over non-VR CET or CBT for CUD [27].

Trial status

Study recruitment began in May (01st) 2023. Recruitment is estimated to be completed in May 2025 (31th). This version is the first of the protocol.

Abbreviations

AWARE	Advance Warning of Relapse questionnaire
BMI5	Brief Mood Introspection Scale
CEQ – F	Craving Experience Questionnaire – Frequency subscale
CEQ – S	Craving Experience Questionnaire – Strength subscale
CSQ-8	Client Satisfaction Questionnaire – 8-Item version
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CET	Cue-exposure therapy
CUD	Cocaine use disorder
DEERS	Difficulties in Emotion Regulation Scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th version
DTCQ-8	Drug Taking Confidence Questionnaire – 8-Item version
ITC-SOPI	Independent Television Commission – Sense of Presence Inventory
MFCT	Memory-focused cognitive therapy
MUNJIS	Mini International Neuropsychiatric Interview – 5th version
PCE	Pictures-based cue-exposure
PCET	Pictures-based cue-exposure therapy
QCBDU	Questionnaire of Core Beliefs related to Drug Use and craving – Beliefs Related to Addiction subscale
SCID-5 CV	Structured Clinical Interview for DSM-5 [®] disorders—Clinical version
SPIE	Spatial Presence for Immersive Environments questionnaire
SUD	Substance use disorder
TLFB	Timeline Followback questionnaire
URICA	University of Rhode Island Change Assessment Scale
VR	Virtual reality
VRCE	Virtual reality-based cue-exposure
VRCE+	Virtual reality cue-exposure therapy
VRCE+MFCT	Virtual reality cue-exposure therapy + memory-focused cognitive therapy
VRE	Virtual reality-based exposure
3D	Three dimensional

Acknowledgements

The authors acknowledge all ICube Laboratory – IGG team's trainees as well as all University Hospital of Martinique's professionals who helped for designing virtual reality and picture-based exposure environments. The authors acknowledge all UHM and SEH patients who will participate to the PICOC trial.

Authors' contributions (31b)

©Credit author statement: <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement>. TL: Conceptualization, Data curation, Funding, Acquisition, Investigation, Methodology, Resources, Software, Supervision, Visualization, Writing—Original draft, Writing—Editing & Reviewing. AC: Writing—Editing & Reviewing, Supervision, Software, Project Administration, Resources, Methodology, Funding Acquisition, Conceptualization. JL: Funding acquisition, Resources, Supervision, Project Administration, Writing—Editing & Reviewing. SR: Writing—Editing & Reviewing, Investigation, Methodology. MM: Supervision, Resources. YM: Methodology, Resources.

FL: Software, Methodology. MG: Software, Methodology, Resources. LW: Writing—Editing & Reviewing, Supervision, Resources, Methodology, Funding Acquisition, Conceptualization. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding (4)

This study has been published under the framework of the Idex University of Strasbourg and has been supported by the French government funding managed by the National Research Agency under the Investments for the Future program (PIA) with the grant ANR-21-ESRE-0030 (CONTINUUM project) and the French National Cancer Institute (INCa; SPAV1-22-023) as well as the Public Health Research Institute IIR&SP, as part of the Thomas Lehoux's doctoral funding SPADOC21 (#AAC21-SPA-04). This study was supported by a grant from the Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (APIDOM 2022).

Availability of data and materials (29)

This study protocol has been reported according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Clinical Interventional Trials (SPIRIT) guidelines. Any protocol related information or material, statistical code and dataset will be made available upon request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate (24)

Ethical approval was granted by the French ethics committee (Comité de Protection des Personnes—Île-de-France VII; National number: 2022-A02440-43). Written, informed consent to participate will be obtained from all participants.

Consent for publication (32)

The participant information materials and informed consent form are available from the authors on request.

Competing interests (28)

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Laboratoire de Psychologie Des Cognitions, University of Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France. ²Laboratoire iCube – Equipe IGG, University of Strasbourg, 300 Boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France. ³Service d'Addictologie, University Hospital of Martinique - Hôpital Pierre Zobda-Quitman (CHU de Martinique), CS 90632 - 97261 Fort-de-France Martinique, France. ⁴Research Methodological Support (USMR), Délégation à La Recherche Clinique et à L'Innovation, University Hospital of Martinique - Hôpital Pierre Zobda-Quitman (CHU de Martinique), CS 90632 - 97261 Fort-de-France, Martinique, France. ⁵Department of Addictology, CSAPA Saint-Esprit, Saint-Esprit Hospital (CH de Saint-Esprit), BP. 176 Route du Petit-Bourg, 97270 Saint-Esprit, Martinique, France.

Received: 28 May 2024 Accepted: 19 June 2024

Published online: 27 June 2024

References

- Spilka S, Richard JB, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Tendances*. 2018;128:1–6.
- Brouzes F, Brouzes G. Epidémiologie des consommations de psychotropes aux Antilles françaises. *Alcoologie et addictologie*. 2012;34(3):239–43.
- Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence: developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(4):479–88.
- Lacoste J, Delavennie-Garcia H, Charles-Nicolas A, Garcia FD, Jehiel L. Addiction à la cocaïne et aux psychostimulants. *La Presse Médicale*. 2012;41(12):209–20.
- Lacoste J, Michel G, Rollier S, Charles-Nicolas A. Cocaïne et cocaïnomanie. Enseignements récents et stratégies actuelles. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2018;176(8):778–82.
- Cartwright WS. Cocaine medications, cocaine consumption and societal costs. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(4):405–13.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. p. 947.
- Gauld C, Baillet E, Micolaud-Franchi JA, Kervran C, Serre F, Auriacombe M. The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2023;1(245):109828.
- Hasin DS, Fenton MC, Beseler C, Park JY, Wall MM. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Dependence*. 2012;122(1):28–37.
- Flaudias V, Heeren A, Brousse G, Muraige P. Toward a triadic approach to craving in addictive disorders: the metacognitive hub model. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(5):326–31.
- Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*. 1999;94(3):327–40.
- Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(3):233–7.
- Paliwal P, Hyman SM, Sinha R. Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 2008;93(3):252–9.
- Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009;70(4):516–27.
- Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments: Cue-exposure addiction treatment. *Addiction*. 2002;97(2):155–67.
- Mellentin AI, Skot L, Nielsen B, Schippers GM, Nielsen AS, Stenager E, et al. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2017;1(57):195–207.
- Naura R, Shadel WG, Abrams DB, Monti PM, Rohsenow DJ, Sirota A. Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: effects of gender and cue type. *Addict Behav*. 1998;23(2):209–24.
- Unrod M, Drobes DJ, Stasiewicz PR, Ditte JW, Heckman B, Miller RR, et al. Decline in cue-provoked craving during cue exposure therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(3):306–15.
- Drummond DC, Glautier S. A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol*. 1994;62(4):609–17.
- Abbas JR, O'Connor A, Ganapathy E, Isiba R, Payton A, McGrath B, et al. What is virtual reality? A healthcare-focused systematic review of definitions. *Health Policy Technol*. 2023;12(2).
- Mazza M, Kammiller-Säcker K, Lemänager T, Kiefer F, Lenz B. Virtual reality: a powerful technology to provide novel insight into treatment mechanisms of addiction. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):1–11.
- Kosten TR, Scanley BE, Tucker KA, Oliveto A, Prince C, Sinha R, et al. Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacol*. 2006;31(3):644–50.
- Shiban Y, Pauli P, Mühlberger A. Effect of multiple context exposure on renewal in spider phobia. *Behav Res Ther*. 2013;51(2):68–74.
- Makransky G, Terkildsen TS, Mayer RE. Adding immersive virtual reality to a science lab simulation causes more presence but less learning. *Learn Instr*. 2019;60:225–36.
- Lessiter J, Freeman J, Keogh E, Davidoff J. A cross-media presence questionnaire: the ITC-sense of presence inventory. *Presence: Teleoperat Virtual Environ*. 2001;1(03):282–97.
- Simon J, Etienne AM, Bouchard S, Quertemont E. Alcohol craving in heavy and occasional alcohol drinkers after cue exposure in a virtual environment: the role of the sense of presence. *Front Hum Neurosci*. 2020;31(14):124.
- Wiebe A, Kanner K, Selaskowski B, Mehren A, Thöne AK, Pramme L, et al. Virtual reality in the diagnosis and therapy for mental disorders: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2022;98:102213.
- Saladin ME, Brady KT, Graap K, Rothbaum BO. 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):1881–94.
- Lehoux T, Porche CN, Capobianco A, Gervilla M, Lecuyer F, Anthouard J, et al. Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine craving through virtual reality. *Addictive Behaviors Reports*. 2024;1(19).

- 30 Langener S, Van Der Nagel J, Van Manen J, Markus W, Dijkstra B, De Fuentes-Merillas L, et al. Clinical relevance of immersive virtual reality in the assessment and treatment of addictive disorders: a systematic review and future perspective. *JCM*. 2021;10(16):3658.
- 31 Pericot-Valverde I, García-Rodríguez O, Rus-Calafell M, Fernández-Artamendi S, Ferrer-García M, Gutiérrez-Maldonado J. Peak provoked craving after smoking cessation. *Annu Rev Cyberther Telemed*. 2013;191:163–7.
- 32 Thompson-Lake DGY, Cooper KN, Mahoney JJ III, Bordnick PS, Salas R, Kosten TR, et al. Withdrawal symptoms and nicotine dependence severity predict virtual reality craving in cigarette-deprived smokers. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(7):796–802.
- 33 Kotlyar M, Vogel RL, Dufresne SR, Mills AM, Vuchetich JP. Effect of nicotine lozenge use prior to smoking cue presentation on craving and withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend*. 2020;206:107706.
- 34 Pericot-Valverde I, Secades-Villa R, Gutiérrez-Maldonado J, García-Rodríguez O. Effects of systematic cue exposure through virtual reality on cigarette craving. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(11):1470–7.
- 35 Goldenhersch E, Thruil J, Ungaretti J, Rosencovich N, Waitzman C, Ceberio MR. Virtual reality smartphone-based intervention for smoking cessation pilot randomized controlled trial on initial clinical efficacy and adherence. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e17571.
- 36 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;106(2):26–32.
- 37 Dolan SL, Martin RA, Rohsenow DJ. Self-efficacy for cocaine abstinence: Pretreatment correlates and relationship to outcomes. *Addict Behav*. 2008;33(5):675–88.
- 38 Marsden J, Goetz C, Meynen T, Mitcheson L, Stillwell G, Eastwood B, et al. Memory-focused cognitive therapy for cocaine use disorder: Rationale, design and protocol for an external pilot randomised controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;8:264–73.
- 39 Marsden J, Goetz C, Meynen T, Mitcheson L, Stillwell G, Eastwood B, et al. Memory-focused cognitive therapy for cocaine use disorder: theory, procedures and preliminary evidence from an external pilot randomised controlled trial. *EBioMedicine*. 2018;29:177–89.
- 40 Goetz C, Meynen T, Mitcheson L, Grey N, Eastwood B, Strang J, et al. Does craving for cocaine mediate cocaine use? Analysis of a randomized controlled pilot trial of memory-focused cognitive therapy. *J Exp Psychopathol*. 2019;10(3):204380871986071.
- 41 First MB, Williams JBW, Kang RS, Spitzer RL. User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2016. p. 158.
- 42 McConaughy EA. Development of the University of Rhode Island Change Assessment (URICA) scale: a device for the measurement of stages of change. 1981 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://digit.alcommons.uri.edu/theses/1614/>
- 43 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(20):22–33.
- 44 Gervilla M, Lecuyer F, Lehoux T, Anthouard J, Weiner L, Porche C, et al. Design of a Virtual Cocaine Consumption Scenario for Craving Study. In: 2022 IEEE 10th International Conference on Healthcare Informatics (ICHI) [Internet]. Rochester: IEEE; 2022 [cited 2023 Oct 12], p. 255–63. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9874530/>
- 45 Magill M, Longabaugh R. Efficacy combined with specified ingredients: a new direction for empirically supported addiction treatment: EST and specificity. *Addiction*. 2013;108(5):874–81.
- 46 Klyak C, Simonetti ME, Norton S, Deluca P. The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Behav*. 2023;11(139):107578.
- 47 Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. *Principles Neur Sci*. 1991;3:1009–31.
- 48 Tryon W. Possible mechanisms for why desensitization and exposure therapy work. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(1):67–95.
- 49 Havermans RC, Jansen AT. Increasing the efficacy of cue exposure treatment in preventing relapse of addictive behavior. *Addict Behav*. 2003;28(5):989–94.
- 50 Kilteni K, Groten R, Slater M. The sense of embodiment in virtual reality. *Presence: Teleoperators Virtual Environ*. 2012;21(4):373–87.
- 51 Lundahl LH, Greenwald MK. Magnitude and duration of cue-induced craving for marijuana in volunteers with cannabis use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2016;1(166):143–9.
- 52 Ehrman RN, Robbins SJ, Childress AR, Goehl L, Hole AV, O'Brien CP. Laboratory exposure to cocaine cues does not increase cocaine use by outpatient subjects. *J Subst Abuse Treat*. 1998;15(5):431–5.
- 53 Ceschi G, Pictet A. *Imagerie mentale et psychothérapie: Un ouvrage sur la psychopathologie cognitive* [Internet]. Mardaga; 2018 [cited 2024 Mar 27]. Available from: [https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=tpFDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT14&dq=Ceschi,+G,+%26+Pictet,+A+\(2018\).+Imagerie+mentale+et+psychoth%C3%A9rapie:+Un+ouvrage+sur+la+psychopathologie+cognitive.&ots=dBZ9umQnrI&sig=UFu5-Xtg8e-mq0W1bTKB3-8faKc](https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=tpFDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT14&dq=Ceschi,+G,+%26+Pictet,+A+(2018).+Imagerie+mentale+et+psychoth%C3%A9rapie:+Un+ouvrage+sur+la+psychopathologie+cognitive.&ots=dBZ9umQnrI&sig=UFu5-Xtg8e-mq0W1bTKB3-8faKc)
- 54 May J, Andrade J, Kavanagh DJ, Feeney GFX, Gullo MJ, Statham DJ, et al. The Craving Experience Questionnaire: a brief, theory-based measure of consummatory desire and craving. *CEQ: Craving Experience Questionnaire*. *Addiction*. 2014;109(5):728–35.
- 55 Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. In: *Mayo clinic proceedings* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2024 Mar 27], p. 66–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611611208>
- 56 Robinson SM, Sobell LC, Sobell MB, Leo GI. Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use. *Psychol Addict Behav*. 2014;28(1):154–62.
- 57 Kelly JF, Hoepfner BB, Urbanoski KA, Slaymaker V. Predicting relapse among young adults: Psychometric validation of the advanced warning of relapse (AWARE) scale. *Addict Behav*. 2011;36(10):987–93.
- 58 Côté G, Gosselin P, Dagenais I. Évaluation multidimensionnelle de la régulation des émotions : propriétés psychométriques d'une version francophone du Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2013;23(2):63–72.
- 59 Martínez-González JM, Vilar López R, Lozano-Rojas O, Verdejo-García A. Cuestionario de creencias nucleares relacionadas con el consumo de drogas y el craving, para la valoración del riesgo de recaída. *Adicciones*. 2017;30(3):170.
- 60 Mayer JD, Gaschke YN. The experience and meta-experience of mood. *J Pers Soc Psychol*. 1988;55(1):102.
- 61 Sklar SM, Turner NE. A brief measure for the assessment of coping self-efficacy among alcohol and other drug users. *Addiction*. 1999;94(5):723–9.
- 62 Khenak N, Vézien JM, Bourdot P. The Construction and Validation of the SP-IE Questionnaire: An Instrument for Measuring Spatial Presence in Immersive Environments. In: Bourdot P, Interrante V, Nedel L, Magnenat-Thalmann N, Zachmann G, editors. *Virtual Reality and Augmented Reality* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 201–25 [cited 2023 Oct 12]. (Lecture Notes in Computer Science, vol. 11883). Available from:
- 63 Sabourin S, Pérusse D, Gendreau P. Les qualités psychométriques de la version canadienne-française du Questionnaire de Satisfaction du Consommateur de services psychothérapeutiques (QSC-8 et QSC-188). *Can J Behav Sci*. 1989;21(2):147.
- 64 Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–91.
- 65 Magill M, Ray L, Kiluk B, Hoadley A, Bernstein M, Tonigan JS, et al. A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. *J Consult Clin Psychol*. 2019;87(12):1093.
- 66 R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2021. (R Foundation for Statistical Computing). Available from: <https://www.R-project.org/>
- 67 Kassambara A. Sign Test in R [Internet]. Comparing Means of Two Groups in R. 2018. Available from: <https://www.datanovia.com/en/lessons/sign-test-in-r/>
- 68 Romano J, Kromrey JD, Coraggio J, Skowronek J. Appropriate statistics for ordinal level data: Should we really be using t-test and Cohen's d for evaluating group differences on the NSSSE and other surveys. In: Annual meeting of the Florida Association of Institutional Research. 2006. p. 34.
- 69 Honaker J, King G, Blackwell M. Amelia II: a program for missing data. *J Stat Softw*. 2011;45(1):1–47.

- 70 McNeish D. Missing data methods for arbitrary missingness with small samples. *J Appl Stat*. 2017;44(1):24–39.
- 71 Zhang J, Chen M, Yan J, Wang C, Deng H, Wang J, et al. Effects of virtual reality-based cue exposure therapy on craving and physiological responses in alcohol-dependent patients—a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):951.
- 72 Craske MG, Treanor M, Conroy CC, Zbozinek T, Wendt B. Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behav Res Ther*. 2014;58:10–23.
- 73 Culbertson C, Nicolas S, Zaharovits I, London ED, La Garza RD, Brody AL, et al. Methamphetamine craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(4):454–60.
- 74 Lee JH, Ku J, Kim K, Kim B, Kim Y, Yang BH, et al. Experimental Application of Virtual Reality for Nicotine Craving through Cue Exposure. *Cyberpsychol Behav*. 2003;6(3):275–80.
- 75 Cummings JJ, Bailenson JN. How Immersive Is Enough? A Meta-Analysis of the Effect of Immersive Technology on User Presence. *Media Psychol*. 2016;19(2):272–309.
- 76 Ferrer-García M, García-Rodríguez O, Pericot-Valverde I, Yoon JH, Secades-Villa R, Gutiérrez-Maldonado J. Predictors of smoking craving during virtual reality exposure. *Presence: Teleoperat Virtual Environ*. 2012;21(4):423–34.
- 77 Hoinage M. The influence of the perceived realism in the relationship between state anxiety and craving in individuals with alcohol use disorder among virtual reality cue exposure [Internet]. [Master's Thesis]. University of Twente; 2021 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <http://essay.utwente.nl/87917/>
- 78 Arissen C, Van Der Helm L, Dijkstra B, Markus W. Virtual reality to support inpatient addiction treatment: patients are ready, what about therapists? A feasibility study. *Int J Ment Health Addiction*. 2023;21(6):4085–107.
- 79 Skeva R, Jay C, Pettifer S, Gregg L. Alcohol treatment preferences and the acceptability of virtual reality therapy for treating alcohol misuse in adult drinkers. *Alcohol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741832924000405>
- 80 Wray TB, Emery NN. Feasibility, appropriateness, and willingness to use virtual reality as an adjunct to counseling among addictions counselors. *Subst Use Misuse*. 2022;57(9):1470–7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10. Discussion générale

Les objectifs principaux de cette thèse étaient de :

1) Développer un environnement de RV libre d'accès permettant l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne en général (**Article 1**).

2) Evaluer la faisabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne à induire un *craving* de cocaïne (**Article 2**).

3) Evaluer au niveau méta-analytique l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage de substance dans l'induction de *craving* chez tous types de substances (**Article 3**).

4) Développer et ouvrir un essai contrôlé randomisé (ECR) visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de la TERV dans la réduction du *craving* induit de cocaïne chez des patients hospitalisés pour TUC (**Article 4**).

10.1. Faisabilité de l'induction de *craving* de cocaïne en ERV

Conditionnel à toutes applications du *craving* induit de cocaïne en ERV, **nous avons développé un environnement d'ERV à des stimuli d'usage de cocaïne sniffée, inhalée ou injectée (Article 1)**. L'utilisation de cet environnement de RV développé est compatible avec les casques et manettes de RV *Meta Quest*. La dissémination de son utilisation est donc toutefois conditionnelle à la détention d'un tel dispositif de RV, dont le coût d'acquisition peut s'élever à 299 \$ US (\approx 270 €) en entrée de gamme (Sevilla, 2022). Sur un plan immersif, l'environnement a été développé de sorte à offrir à l'utilisateur une perspective immersive (*i.e.*, visuelle et

auditive) de l'environnement virtuel à la 1^{ère} personne et à 360°. De plus, cette immersion est sous-tendue par un système de retour sensoriel rendant la perspective et la position des membres virtuels de l'utilisateur cohérente par rapport à la position ainsi qu'à l'orientation du corps et des membres réels de l'utilisateur (*i.e.*, tête, bras et mains; Cummings & Bailenson, 2016). D'autre part, l'environnement développé permet une ERV interactive aux stimuli de préparation et d'usage de cocaïne sniffable, inhalable ou injectable, en présence de pairs consommateurs (**Figure 10**).



Figure 10 de (Lehoux, Porche, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une interaction avec un pair virtuel en exposition par réalité virtuelle aux stimuli d'usage de cocaïne

Ces pairs sont présents dans l'environnement de RV sous la forme d'agents virtuels animés dont l'apparence physique est choisie pour correspondre autant que possible à la population d'utilisateurs cibles. De surcroît, la scénarisation semi-directive de la situation de préparation et d'usage de cocaïne permet une exposition progressive et contrôlée de l'utilisateur aux stimuli d'usage. L'environnement de RV

permet par exemple à l'utilisateur de virtuellement manipuler des doses de cocaïne, ainsi que du matériel de préparation et d'usage de cocaïne qui lui sont présentés (*e.g.*, cuillère, briquet, seringue d'injection intraveineuse, etc.). L'utilisateur peut également faire l'expérience virtuelle et extéroceptive de la préparation et de l'usage de cocaïne selon le mode d'usage privilégié (*i.e.*, sniffée, inhalée ou injectée). Dans leur méta-analyse, Cummings & Bailenson (2016) suggèrent que l'immersion d'utilisateur en RV dans un environnement virtuel avec système de retour sensoriel à suivi de position serait particulièrement déterminante du sentiment de présence de l'utilisateur dans son environnement virtuel. En effet, certaines études suggèrent que la validité écologique de l'environnement perçu en RV, qui est une sous-composante du sentiment de présence, permettrait de modérer et d'exacerber la réponse de *craving* induite en exposition aux stimuli d'usage (Hernández-Serrano et al., 2021; Lessiter et al., 2001; Simon et al., 2020). Dans une optique d'optimiser le réalisme et la validité écologique des stimuli d'usage de cocaïne présentés en RV, le design du contenu visuel, auditif et des interactions possibles par l'utilisateur dans l'environnement fut effectué au fil d'un processus itératif de consultations, développements et d'évaluations auprès de professionnels et d'usagers de cocaïne issus de centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD). De surcroît, les scores auto-rapportés d'usagers chroniques sniffeurs, fumeurs et injecteurs de cocaïne exposés à l'environnement de RV développé indiquèrent de bons niveaux de présence et de validité écologique tels que perçus en situation de préparation et d'usage de cocaïne. Par conséquent, l'étude pilote du design et du potentiel immersif de l'environnement de RV développé suggère

la fonctionnalité et l'intérêt de son utilisation à des fins d'exposition aux stimuli d'usage de cocaïne sniffée, inhalée ou injectée. En outre, **l'utilisation de l'environnement de RV développé à des fins scientifiques ou cliniques est libre d'accès (sur demande)**. A notre connaissance de la littérature et des offres disponibles en RV, cette application de RV développée relève de la 1^{ère} application de RV libre d'accès permettant l'ERV à des stimuli d'usage de cocaïne sniffée, inhalée et injectée.

Si l'utilisation du *craving* par ERV induit s'avère d'intérêt dans la prise en charge du TUC, son application demeure à ce jour limitée non-seulement par le manque d'environnements de RV adaptés à sa mise œuvre, mais aussi conditionnelle à l'étude de sa faisabilité auprès de tous types d'usagers de cocaïne. Dans notre étude (**Article 2**), 11 participants usagers de cocaïne présentant majoritairement un TUC ont consécutivement effectué 3 tâches de 10 minutes chacune : une ERV à des stimuli neutres, une ERV à des stimuli d'usage de cocaïne et une pratique de relaxation centrée sur la stimulation vagale hors-ERV. L'environnement d'ERV aux stimuli neutres et d'usage de cocaïne employé dans cette étude relevait de celui initialement développé dans le cadre de ce projet doctoral (**Article 1**). Les analyses non-paramétriques employées indiquaient des niveaux supérieurs de *craving* subjectif et auto-rapporté de cocaïne en ERV aux stimuli d'usage de cocaïne, comparativement aux stimuli neutres, avec une large taille d'effet observée entre les deux conditions. **Nos résultats suggèrent la capacité en ERV à des stimuli d'usage de cocaïne d'induire un *craving* de cocaïne auprès d'usagers sniffeurs, fumeurs et injecteurs de cocaïne.** De plus, la supériorité des niveaux de *craving* observés en

ERV aux stimuli d'usage de cocaïne, comparativement aux stimuli neutres ou lors d'une pratique de relaxation, corrobore la capacité de l'ERV à induire un *craving* subjectif de cocaïne, phasique et spécifique aux stimuli d'usage (Saladin et al., 2006). Notre étude corrobore ainsi la faisabilité de l'utilisation et de l'induction de *craving* subjectif de cocaïne en exposition à l'environnement de RV de stimuli d'usage de cocaïne développé dans le cadre de ce projet doctoral. Nos analyses exploratoires suggèrent qu'après ERV aux stimuli d'usage de cocaïne, **une brève pratique de relaxation centrée sur le contrôle respiratoire pourrait aider à rétablir les niveaux de *craving* de cocaïne et d'états émotionnels indésirables induits par ERV à leur état de base.** A ce titre, Ehrmann et al. démontrèrent auprès de patients hospitalisés en ambulatoire pour TUC que l'exposition à des stimuli d'usage de cocaïne suivie d'une activité thérapeutique supervisée centrée sur la réduction du *craving* induit n'augmentait pas le risque subséquent d'usage de cocaïne (Ehrman et al., 1998). Ainsi, sur un second plan de faisabilité, ces résultats corroborent le fait que **l'exposition aux stimuli d'usage de cocaïne et l'induction de *craving* de cocaïne en ERV dans un cadre cliniquement supervisé peut être acceptable auprès d'usagers chroniques de cocaïne.** La faisabilité de l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne et de l'induction subséquente de *craving* est un préalable à son utilisation clinique ou scientifique (Langener et al., 2021). De fait, par le biais du développement d'un environnement d'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne (**Article 1**) et de la démonstration tant de sa faisabilité et de son efficacité dans l'induction de *craving* de cocaïne (**Article 2**), **ces études ouvrent la voie à de futures applications scientifiques, diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques centrées sur le**

***craving* induit de cocaïne en ERV** et demeurant jusqu'ici inexistantes (Wiebe et al., 2022). Par exemple, plusieurs méta-analyses soulignent la relation prédictive supposée entre la mesure de *craving* subjectif induit par exposition et le risque subséquent d'usage ou de rechute, et ce, comparativement au *craving* évalué physiologiquement ou hors exposition (OR = 3.01 vs 2.15-2.16 ; N = 25 à 166 études ; Vafaie & Kober, 2022b). De surcroît, Vafaie et al. soulignent que cette valeur pronostique du *craving* induit serait d'autant plus forte en exposition combinant des stimuli extéroceptifs, photoréalistes et écologiquement représentatifs d'une situation réelle d'usage, à l'instar de ceux dispensables en ERV (OR = 2.59 à 3.42 ; N = 18 à 53 études ; Vafaie & Kober, 2022b). Par conséquent, en soulignant la capacité à pouvoir induire et mesurer un *craving* subjectif de cocaïne phasique et spécifique aux stimuli en ERV, notre étude confirme la possibilité et l'intérêt pour de futures recherches d'étudier la mesure de *craving* induit par ERV comme marqueur potentiellement pronostique de la rechute dans le TUC (Langener et al., 2021). Plusieurs revues narratives et systématiques ont suggéré la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* de substance (Hone-Blanchet et al., 2014; Lebiecka et al., 2021; Wiebe et al., 2022). Cependant, compte tenu de l'hétérogénéité des effets d'induction de *craving* rapportés en exposition classique aux stimuli d'usage au travers des substances, il était plausible de supposer qu'une certaine diversité d'effets puisse exister au travers des substances dans la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* (Carter & Tiffany, 1999). Il était donc particulièrement important d'évaluer la capacité de l'ERV à induire un *craving* de

substance en général et au travers de substances sous-représentées, *n.b.*, la cocaïne (Carter & Tiffany, 1999; Pericot-Valverde et al., 2016; Wiebe et al., 2022).

10.2. Effet général de l'ERV aux stimuli d'usage dans l'induction de *craving*

La méta-analyse présente plusieurs avantages à l'égard des revues systématiques et narratives. Essentiellement, les méta-analyses consistent en des synthèses quantitatives et systématiques d'un panel prédéfini d'études en tenant compte, entre autres, de l'hétérogénéité statistique au sein des études et entre les études synthétisées (Deeks et al., 2023). Seules deux méta-analyses publiées furent conduites sur la capacité de l'ERV à induire un *craving* de substance et ces méta-analyses furent toutefois centrées sur l'usage de tabac seulement (Betts et al., 2021; Pericot-Valverde et al., 2016). Ainsi, sur la base d'un bassin d'analyse de 29 études auprès d'usagers de tabac, alcool, cocaïne, méthamphétamine et cannabis (N = 736-751 participants), **notre revue systématique relève de la plus large méta-analyse actuellement publiée sur la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* dans l'usage de substance**, ce qui souligne la puissance statistique de son modèle principal (**Article 3**). La magnitude de l'effet large observé de l'ERV dans notre méta-analyse ($g = +0.79$) est conforme aux effets rapportés dans les deux seules autres méta-analyses publiées du *craving* induit par ERV (Betts et al., 2021; Pericot-Valverde et al., 2016). Bien que leurs analyses soient exclusivement centrées sur les fumeurs de tabac, Betts et al. (2020) ainsi que Pericot-Valverde, Germeroth et Tiffany (2016) rapportent des effets généraux modérés à large de l'ERV aux stimuli d'usage de cigarettes dans l'induction de *craving* de nicotine à l'échelle de, respectivement,

13 et 18 études synthétisées (N = 541 participants). De surcroît, le fait que l'effet général de l'ERV aux stimuli d'usage observé dans notre méta-analyse soit robuste au TU, à la fréquence d'usage et plus particulièrement, aux substances consommées, corrobore l'assomption que **l'ERV aux stimuli d'usage est capable d'induire du *craving* dans l'usage de substance chez tous types de substances, et donc de cocaïne.**

Au regard des effets généraux rapportés en exposition classique, **nos résultats suggèrent que l'ERV aux stimuli d'usage aurait une capacité similaire à l'exposition classique dans l'induction de *craving* dans l'usage de substance en général.** A l'instar de l'effet observé dans notre méta-analyse ($g = 0.79$), Carter et Tiffany (1999) rapportèrent un effet général significatif et large ($d^* = +0.92$) de l'exposition classique aux stimuli auprès d'usagers d'alcool, de tabac, d'opiacés et de cocaïne. Cependant, cette comparaison d'effets généraux entre nos deux revues systématiques est indirecte et ne tient pas compte des différences de modèles statistiques inhérentes aux deux méta-analyses. A notre connaissance de la littérature, une seule méta-analyse a directement comparé l'effet général d'induction de *craving* de l'exposition classique à celui de l'ERV aux stimuli d'usage au sein d'un même modèle statistique (Betts et al., 2021). Dans leur analyse de sous-groupes, Betts et al. (2021) rapportèrent que les stimuli présentés par photos généraient de larges hausses de *craving* ($g = 0.93$) de magnitude statistiquement comparable à celles générées par vidéo ($g = 0.87$) ou imagerie mentale ($g = 0.63$), mais significativement supérieure à celles générées en RV ($g = 0.57$) ou *in vivo* ($g = 0.47$). Cependant, la méta-analyse de Betts et al. (2021) ne s'est centrée que sur des usagers

de tabac exclusivement, ce qui ne permet pas de généraliser l'effet de supériorité supposée de l'exposition classique sur celui de l'ERV aux stimuli à l'échelle de toutes les substances. Ainsi, au regard des effets généraux rapportés en littérature chez tous types de substances, nous proposons que **nos résultats suggèrent en littérature la présence d'effets différents de la modalité d'exposition aux stimuli employée (i.e., classique ou en RV) sur l'induction de *craving* en fonction de la substance étudiée.** Globalement, Carter et Tiffany (1999), ainsi que Betts et al. (2020) rapportèrent des effets larges de l'exposition classique aux stimuli dans l'induction de *craving* auprès d'utilisateurs de tabac ($g = +0.47-0.93$; $d = +1.18$), dont la magnitude était significativement supérieure à celle des effets modérés observés auprès d'utilisateurs d'alcool ($d = +0.53$). Ce contraste entre utilisateurs de tabac et d'alcool semble renversé et diminué en méta-analyse d'ERV aux stimuli. Nos analyses de sous-groupes indiquent plutôt un effet large de l'ERV aux stimuli dans l'usage d'alcool ($g = +1.07$), par observation supérieur aux effets modérés-à-larges indiqués en ERV aux stimuli d'usage de tabac dans notre méta-analyse ainsi que par Betts et al. (2020) et Pericot-Valverde, Germeroth et Tiffany (2016 ; $g = +0.57-0.68$; $d = +1.04$). Plus précisément, nous proposons que les disparités d'induction de *craving* entre expositions classiques et en RV pourraient refléter au sein des usages de substances des sensibilités différentes aux types de stimuli d'usage que ces modalités d'exposition tendent à présenter. Certaines études suggèrent entre utilisateurs de tabac et d'alcool des réponses différentes de *craving* et de réactivité induites par exposition aux stimuli d'usage en fonction du type de stimuli présenté, i.e., proximal, distal ou complexe (Niaura et al., 1992; Staiger & White, 1988). De surcroît, d'autres études

suggèrent que le stimulus contextuel jouerait un rôle modérateur de la réponse de *craving* induite par exposition aux stimuli proximaux d'usage dont la direction de l'effet serait différente chez les usagers d'alcool comparativement aux usagers de tabac. En effet, si Remedios et al. (2014) suggèrent dans l'usage d'alcool que le stimulus contextuel exacerberait la réponse de *craving* induite, Winkler et al. (2023) rapportent dans l'usage de tabac que le stimulus contextuel réduirait la réponse induite de *craving* en exposition aux stimuli proximaux d'usage (Remedios et al., 2014; Winkler et al., 2023). Il est donc possible qu'en permettant des expositions réalistes et interactives à des environnements complets d'usage de substance, l'ERV, à l'instar de l'exposition *in vivo*, présente la faculté de présenter des combinaisons plus contextuelles et plus complexes de stimuli d'usage que ne le permettent les expositions classiques (*i.e.*, par photos, vidéos, ou imagerie mentale ; Mazza et al., 2021a). Par exemple, l'ERV a l'avantage de permettre une exposition à la 1^{ère} personne et à 360° à une situation d'usage d'alcool en présence de pairs consommateurs dans un environnement festif d'usage. Ainsi, et conformément à nos hypothèses, nous proposons que ces disparités d'induction de *craving* soulignées en littérature entre l'exposition classique et l'ERV aux stimuli d'usage dans l'induction de *craving* pourraient être expliquées par l'interaction de deux facteurs inhérents à ces deux méthodes d'exposition aux stimuli d'usage. D'une part, nous supposons que l'ERV tend à présenter davantage de stimuli contextuels en présence de stimuli proximaux d'usage, comparativement aux expositions classiques. D'autre part, nous postulons qu'en ces circonstances, l'effet modérateur du stimulus contextuel dans l'induction de *craving*, respectivement, d'alcool et de tabac, pourrait expliquer la supériorité de

l'effet de l'ERV aux stimuli sur celui de l'exposition classique aux stimuli d'alcool, et à l'inverse, expliquer la supériorité de l'effet de l'exposition classique sur l'ERV aux stimuli de tabac tel qu'observés dans l'induction de *craving*.

10.3. Vers la thérapie par ERV aux stimuli dans le TUC

Outre l'intensité du *craving* de cocaïne induit, l'ERV permet d'exposer l'utilisateur de cocaïne à des stimuli proximaux et distaux d'usage de cocaïne non-présentables en exposition classique (*i.e.*, *in vivo*, photographiques, par vidéo ou par imagerie mentale) pour des raisons pratiques et sécuritaires (Mazza et al., 2021). Par exemple, tel que démontré dans nos deux premières études (**Article 1** et **Article 2**), l'ERV permet d'induire une réponse de *craving* en exposition à des stimuli de préparation et d'usage de cocaïne sniffée, inhalée ou injectée en présence de pairs consommateurs. Dans la logique des modèles d'apprentissage, nombre de ces stimuli pourraient être, de par leur proximité physique et temporelle à l'usage, particulièrement associés à l'usage de cocaïne et par conséquent au *craving* de cocaïne (Conklin et al., 2008; Skinner & Aubin, 2010). Tel que suggéré par Conklin et Tiffany (2002) dans leur méta-analyse de TES dans le TUS, l'incapacité des modalités d'expositions classiques à exposer l'utilisateur de cocaïne aux stimuli particulièrement proximaux aux effets d'usage pourrait être une des limites majeures à la durabilité et la généralisation de l'extinction du *craving* induit au-delà du contexte de TES. Plus particulièrement, cette limite en TES classique du TUC ne permettrait ni l'extinction du *craving* induit en présence de ces stimuli d'usage de cocaïne, ni l'extinction de la relation instrumentale de l'induction de *craving* à l'usage de cocaïne, en situation d'usage (Conklin & Tiffany, 2002). Par conséquent, l'emploi de l'ERV comme

alternative à l'exposition classique pourrait être d'intérêt dans la prise en charge du TUC puisque l'ERV permet d'une part le monitoring de la réponse de *craving* associée à ces stimuli spécifiques d'usage, et d'autre part son extinction dans un contexte de TERV (Langener et al., 2021).

A notre connaissance de la littérature, il n'existait aucune étude publiée centrée sur la TERV dans la prise en charge du TUC, limitant de fait l'estimation tant de son acceptabilité que de l'intérêt de son utilisation potentielle auprès de patients traités pour TUC. Notre essai contrôlé et randomisé PICOC (**Article 4**), ouvert jusqu'en juin 2025 auprès de 2 services hospitaliers d'addictologie Martiniquais, vise à évaluer, comparativement à une thérapie par exposition aux stimuli par photos (TEP ; 15 séances ; semaine 1 à 3), la faisabilité et l'efficacité d'une TERV, comme intervention seule (10 séances ; semaine 1 à 2) ou combinée à une thérapie cognitive (5 séances ; semaine 3), dans la réduction du *craving* subjectif induit de cocaïne auprès de 54 patients hospitalisés pour TUC. Cet essai contrôlé randomisé (ECR) a contribué et contribuera au développement des connaissances et des offres psychothérapeutiques du TUC à plusieurs niveaux. Premièrement, sa conception a abouti à la publication du **premier protocole libre d'accès de TERV pour le TUC en littérature des TUS**. L'exhaustivité, l'accessibilité et la révision de ce protocole par les pairs sont d'importance dans une perspective de science ouverte dans le TUC puisqu'elles permettent à ses différents acteurs (*e.g.*, auteurs de revues systématiques, chercheurs et décideurs politiques) de pouvoir, entre autres, estimer la fiabilité méthodologique du protocole d'étude et l'intégrité scientifique de ses résultats (T. Li et al., 2016). Bien que plusieurs études aient suggéré la faisabilité et

l'efficacité de la TERV dans le traitement du TUS, aucune n'a étudié son potentiel dans la prise en charge du TUC (Wiebe et al., 2022). En 2020, un premier protocole novateur de TERV pré-enregistré « CORVI » et piloté par Brousse et al. aux Hôpitaux Universitaires de Clermont-Ferrand avait pour ambition d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de la TERV, comme intervention combinée à une TCC dans la réduction, entre autres, du *craving* de cocaïne et du risque de rechute chez des patients hospitalisés pour TUC (Brousse, 2020). L'ECR de TERV CORVI comme le nôtre eurent de la difficulté à recruter un nombre suffisant de patients hospitalisés pour TUC pour mener à bien les analyses principales. Faute de suffisamment de patients recrutés aux années suivantes, l'ECR CORVI fut clôturé. En effet, bien que la cocaïne relève de la 2^{ème} substance illicite la plus consommée d'Europe, son usage demeure l'usage problématique de substance le moins représenté auprès des patients ayant consulté un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) en 2021, derrière l'alcool (50%), le cannabis (17%), l'héroïne (12%) et le tabac (6% ; Veron, 2024). Plusieurs facteurs sociétaux, organisationnels et psychosociaux relatifs à la perception et à la prise en charge de l'usage de cocaïne peuvent limiter l'accès de ses usagers aux offres thérapeutiques du TUC. Par exemple, le caractère communément illicite de la délivrance, de la possession et de l'usage de cocaïne à des fins récréatives contribue à la stigmatisation de ses usagers et représente de fait un obstacle à leur prise en charge (World Population Review, 2024). Dans leur étude, Brown et al. rapportèrent que plus les usagers de cocaïne étaient à risque d'être jugés ou de commettre des infractions pénales, plus longue était leur liste d'attente pour une hospitalisation complète du TUC (B. S. Brown et al., 1989). La saturation des

listes d'attente pour des demandes de soins en addictologie serait de plus un des facteurs les plus limitants à l'accès des usagers de substance aux prises en charge du TUS, au détriment de celle du TUC. Certaines études indiquent que plus longue serait cette liste d'attente, et moins l'utilisateur de cocaïne aura tendance à concrétiser sa prise en charge (Festinger et al., 1995, 2002). Selon une enquête de l'EROPP en France (n = 2001 participants), plus d'1 personne sur 2 considère que les usagers de cocaïne « consomment à cause de problèmes familiaux » et « manquent de volonté », tandis que plus de 8 personnes sur 10 considèrent les usagers de cocaïne comme menaçants et « dangereux pour leur entourage » (Spilka et al., 2019). Ainsi, Weiss et al. suggèrent que la stigmatisation des usagers de cocaïne vis-à-vis de leur démarche de soin contribue à limiter tant leur sollicitation que leur représentation au sein des offres thérapeutiques du TUC disponibles (Weiss et al., 2004). Enfin, sur un plan plus clinique, plusieurs comorbidités psychiatriques inhérentes aux usagers chroniques de cocaïne peuvent d'autant plus contre-indiquer leur participation à un protocole centrant leur prise en charge du TUC sur l'induction et la réduction subséquente de *craving* de cocaïne dans un contexte de TES. Premièrement, les perturbations neurocognitives induites par l'usage chronique de cocaïne peuvent limiter la capacité de ces usagers à fournir un consentement éclairé de participation à un essai clinique, ce qui constitue communément un critère contre-indicatif à son inclusion (Spronk et al., 2013). De surcroît, certaines études suggèrent que la cocaïne relèverait de la substance au plus fort potentiel suicidogène associé: 10 à 38% de ses usagers souffrant de TUC rapportent une ou plusieurs tentatives de suicide (Darke & Kaye, 2004; Petronis et al., 1990). En outre, 26 à 52% des usagers souffrant de TUC

souffriraient d'un trouble du stress post-traumatique (TSPT). Ainsi, compte tenu des risques de souvenirs traumatiques et de dysrégulation émotionnelle potentiels à l'induction de *craving* de cocaïne chez ces populations, certains auteurs préconisent de prendre en charge le risque suicidaire et le TSPT en priorité au TUC, limitant de fait le recrutement d'usagers de cocaïne à de tels protocoles (Marsden et Goetz, 2018).

A l'instar du protocole de Brousse et al. (Brousse, 2020), notre protocole d'ECR a pour ambition d'évaluer, comparativement à une thérapie de comparaison active du TUS, la faisabilité et l'efficacité de la TERV, comme intervention combinée à une thérapie cognitive, dans la réduction du *craving* de cocaïne induit en fin et à 1 mois post-traitement (**Article 4**). Plus particulièrement, les patients assignés de façon aléatoire au traitement expérimental de notre protocole effectueront 10 séances de TERV (semaines 1 et 2) et 5 séances de thérapie cognitive centrée sur le souvenir (TCCS ; semaine 3 ; Marsden et al., 2017). A l'inverse, les patients assignés de façon aléatoire au traitement contrôle de notre protocole recevront 15 séances de thérapie active du TUC, *i.e.*, de TES (semaines 1 à 3). Plusieurs données en littérature suggèrent l'intérêt potentiel de notre protocole combiné de TERV et de TCCS dans la réduction du *craving* induit de cocaïne dans le TUC. Plus spécifiquement, le fait que les 10 séances de TERV aient été combinées à 5 séances de TCCS est conforme aux recommandations pratiques en TES du TUS. Dans leur revue-systématique et méta-analyse, Conklin et Tiffany (2002) suggèrent que compte tenu du risque supposé de *rebond* ou de *rétablissement* du *craving* en TES classique, les psychothérapies centrées sur la prévention de la rechute de l'usager relèveraient du meilleur

complément aux TES du TUS (Conklin & Tiffany, 2002). En effet, dans l'usage de cocaïne, Dolan, Martin et Rohsenow (2008) rapportèrent, dans leur étude auprès de 163 patients hospitalisés pour TUC à temps complet, des relations significatives et positives entre le *craving* induit de cocaïne en situation à risque de rechute, un faible sentiment d'auto-efficacité du patient à demeurer abstinent et sa fréquence d'usage de cocaïne jusqu'à 3 mois post-traitement (Dolan et al., 2008). Dans cette optique de prévention de la rechute, la TCCS telle que délivrée dans notre protocole est une TCC spécifiquement développée par Marsden et al. (2017) pour la gestion des situations à risque d'usage dans le TUC (Marsden et al., 2017). Plus particulièrement, elle consiste essentiellement en la restructuration de cognitions dysfonctionnelles, la re-scénarisation de souvenirs d'usage de cocaïne en situation de *craving* ainsi qu'au renforcement de stratégies de prévention de la rechute (Marsden et al., 2017, 2018). Comparativement à un traitement typique, l'acceptabilité et l'efficacité préliminaire de la TCCS dans la réduction du *craving* et de l'usage de cocaïne ont été démontrées auprès de patients hospitalisés pour TUC, et ce, jusqu'à 3 mois post-traitement (Marsden et al., 2018). De surcroît, chez les patients ayant complété la TCCS spécifiquement, la réduction de l'usage de cocaïne était fortement médiée par la réduction du *craving* de cocaïne à un mois post-traitement (Goetz et al., 2019). Ainsi, ces éléments corroborent l'hypothèse selon laquelle la TCCS serait une thérapie de complément acceptable et d'intérêt à l'efficacité de la TERV délivrée dans notre protocole, tant dans la réduction du *craving* induit de cocaïne que dans la prévention de l'usage en situation à risque de rechute. Cependant, l'hétérogénéité des interventions délivrées aux deux bras thérapeutiques de notre protocole (*i.e.*,

TERV+TCCS versus TEP) constitue de fait une limite à l'attribution spécifique, en fin de traitement ou à 1 mois après, de la causalité des changements observés à un mécanisme thérapeutique inhérent aux interventions reçues plutôt qu'à d'autres (Magill & Longabaugh, 2013).

A l'inverse, les changements observés peuvent, à 10 séances de traitement, être imputés à l'unique variable indépendante manipulée au fil de ces 10 séances, *i.e.*, la modalité d'exposition employée en TES : par RV ou par photos. Cette centration de notre design expérimental sur l'effet spécifique de la RV comme modalité d'exposition thérapeutique dans la réduction du *craving* induit de cocaïne souligne la contribution particulière de notre protocole, à terme, dans la compréhension des mécanismes de changement de la TES dans le TUS. D'une part, **notre étude est susceptible de permettre l'évaluation inédite de l'intérêt spécifique de l'ERV dans l'extinction thérapeutique du *craving* induit de substance**, et plus particulièrement, de cocaïne, sur la base d'un protocole intensif de 10 séances de TES délivrées sur une période de 2 semaines. Sur un plan interventionnel, la méthodologie de ce protocole expérimental de TERV et de TEP a été conçue conformément aux recommandations pratiques de revues systématiques centrées sur les limites des TES classiques dans le traitement du TUS. Sur un plan relatif à la structure des expositions, Conklin et Tiffany (2002) ainsi que Lay et Khoo (2021) suggèrent qu'une limite majeure à l'efficacité des TES centrées sur l'extinction réside dans le fait que l'extinction d'une réponse de *craving* induite serait transitoire et que sa réponse initialement conditionnée peut se rétablir sous une multitude de conditions, à l'instar de l'effet de *rétablissement spontané* (*i.e.*, « spontaneous

recovery » ; (Conklin & Tiffany, 2002; Lay & Khoo, 2021)). L'effet de *rétablissement spontané* surviendrait suivant le passage de temps entre l'extinction en TES d'une réponse conditionnée et l'exposition à son stimulus conditionnel post-TES et serait inévitable après extinction dans un contexte numérique et temporel TES limité (Conklin & Tiffany, 2002). Ainsi, Conklin et Tiffany (2002) suggèrent que la répétition et l'espacement adéquats des expositions thérapeutiques à des stimuli conditionnels inducteurs de *craving* seraient des modérateurs importants dans la prévention de son rétablissement puisqu'ils permettraient le contrôle, la répétition de l'extinction thérapeutique après rétablissement et sa pérennisation au long-terme. Dans notre protocole de TES, les patients engagés en TERV et TEP effectuent un total de 40 expositions thérapeutiques réparties sur 10 séances d'exposition quotidiennes et délivrées du lundi au vendredi sur une période de 2 semaines. Cette fréquence d'exposition thérapeutique à la préparation et à l'usage de cocaïne en présence de pairs virtuels implique 4 expositions thérapeutiques par séance et jour de TES. De surcroît, toutes expositions (au sein d'une même séance) et séances de TES à un même panel de stimuli (*i.e.*, situation 1, 2, 3, 4 ou 5) sont espacées, respectivement, d'une exposition thérapeutique à une situation différente et d'un jour de TES à un panel de situation différentes (**Figure 11**, **Figure 12** et **Figure 13**). Par conséquent, notre structure d'exposition thérapeutique a l'ambition de permettre, à l'intérieur et entre séances d'exposition, le rétablissement spontané de la réponse de *craving* induite ainsi que la répétition de son extinction au fil des expositions, et *in fine*, de favoriser la pérennité de l'extinction post-TES.



Figure 11 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation de pairs virtuels parlant d'usage de cocaïne

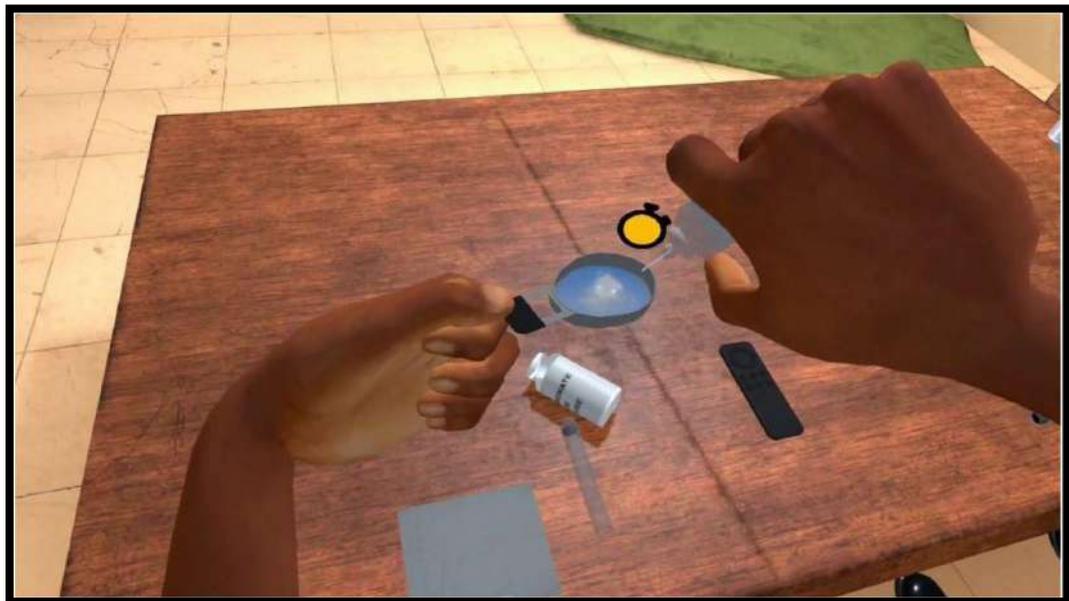


Figure 12 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation de préparation de cocaïne basée en présence de pairs virtuels



Figure 13 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à une situation d'usage de cocaïne basée en présence de pairs virtuels

Par ailleurs, si certaines méta-analyses rapportent un effet nul à faible de la TES dans la réduction de l'usage de substance et du risque de rechute dans le TUS, d'autres suggèrent son inefficacité dans la réduction du *craving* induit, et ce, jusqu'à 12 mois post-traitement (Conklin & Tiffany, 2002; Mellentin et al., 2017). Dans leur méta-analyse, Conklin et Tiffany (2002) suggérèrent qu'une des limites majeures des TES classiques dans le traitement du TUS résiderait dans leur échec à pérenniser l'extinction des réponses d'usage induites par exposition aux stimuli au-delà du contexte de TES. Appliqué aux TUS, d'autres auteurs suggérèrent que l'association originale entre un stimuli conditionnel et une réponse conditionnelle de *craving* ne serait jamais complètement effacée par extinction, mais que son extinction résulte en la production d'un nouvel apprentissage associatif entre le stimulus conditionnel et une réponse alternative au *craving* (*i.e.*, réponse nulle ou diminuée ; Lay & Khoo,

2021). Ainsi, Conklin et Tiffany (2002) proposent que l'extinction de réponses de *craving* dans plusieurs contextes d'exposition aux stimuli d'usage permettrait d'associer la réponse d'extinction du *craving* acquise à un large panel de stimuli environnementaux, favorisant de fait son rappel et sa généralisation au-delà des contextes de TES. Par conséquent, une attention particulière fut donc accordée dans notre protocole à l'évaluation valide des bénéfices et de la généralisation de l'extinction acquise de la réponse de *craving* induite au-delà du contexte de TERV des participants. Premièrement, la TERV et la TEP délivrés aux 10 premières séances sont exclusivement centrées sur l'extinction du *craving* induit par habituation, isolant de fait les mécanismes thérapeutiques imputables aux changements de *craving* observables à celui de l'extinction. Néanmoins, si une réduction cliniquement significative du *craving* induit de cocaïne avait à être observée auprès de patients dans leur contexte de TES, cette dernière ne pourrait assurément relever que d'un marqueur direct de l'extinction du *craving* induit dans son contexte de TES, plutôt que de sa généralisation aux milieux écologiques du patient. Ainsi, en plus de l'environnement de TERV, un deuxième environnement distinct d'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne fut développé dans le cadre de ce protocole de TERV (**Figure 14**). L'emploi pré et post-TERV de cet environnement d'induction en RV et d'évaluation du *craving* de cocaïne est considéré primordial dans notre étude puisqu'il permet d'y estimer l'effet du protocole de TERV dans un environnement distinct de celui employé en TES. Par conséquent, cela nous permet de suggérer que cette mesure écologique et momentanée du *craving* de cocaïne dans un environnement de RV distinct de celui de TES pourrait constituer un estimé indirect de l'effet de la TERV sur la

généralisation de l'extinction du *craving* de cocaïne aux situations d'usage à risque d'être rencontrées par les patients.



Figure 14 de (Lehoux, Capobianco, et al., 2024). Vue à la 1^{ère} personne d'une exposition en réalité virtuelle à des stimuli de préparation et d'usage de cocaïne en présence de pairs virtuels

D'autre part, dans la logique des modèles d'apprentissage, la validité écologique de nos environnements de TERV est par conséquent essentielle dans cette perspective de généralisation de l'extinction acquise de *craving* en TERV aux environnements à risque d'usage typiquement fréquentés des patients (Hone-Blanchet et al., 2014; Skinner & Aubin, 2010). La première étude de prévalence détaillant l'usage de cocaïne dans la population générale de Martinique fut conduite en 2006, dans le cadre d'une étude épidémiologique multi-centrique de l'usage problématique de substances réalisée par l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives (OFDT). Les résultats de cette étude furent notamment publiés dans le cadre des présents travaux de thèse (Annexes : **Article 5** ; hors manuscrit de

thèse), en partenariat avec le Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (CHUM) et l'OFDT (Rollier, Lehoux et al., 2024). Les apports de cette étude sont d'intérêt pour les décideurs et acteurs régionaux en santé publique puisqu'ils soutiennent le développement et la mise en place de politiques de santé adaptées aux troubles d'usage prévalents en Martinique, et par extension, aux Antilles Françaises. Appliquée à notre ECR de TERV dans le TUC, cette étude permet notamment d'estimer que sur la base d'une prévalence de 0.8% d'usagers (n = 1936) de substances illicites dans la population générale de Martinique, 98% d'entre eux seraient usagers de cocaïne basée, *i.e.*, de crack. Cette étude nous permet ainsi d'orienter en priorité notre développement d'environnements d'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne à celui de préparation et d'inhalation de cocaïne basée, dans l'optique d'améliorer l'accessibilité et la représentativité de notre protocole de TERV par le biais d'environnements de RV écologiquement valides à la réalité des usagers de cocaïne Martiniquais. Ce dernier effort de développement souligne particulièrement la représentativité de notre dispositif de TERV à l'égard de la réalité d'usage des milieux Réunionnais, Guadeloupéens, Guyanais et Martiniquais puisqu'il relève du premier dispositif d'exposition thérapeutique aux stimuli d'usage de substance adapté à une population française francophone de métropole et créolophone d'Outre-Mer.

Ainsi, notre protocole de TERV et de TEP implique l'exposition de l'utilisateur et l'extinction de sa réponse induite de *craving* de cocaïne dans un panel de 5 situations à risque d'usage de cocaïne inhalée, mais aussi sniffée, injectée. Toutefois, au contraire de la TEP, les expositions thérapeutiques en TERV sont immersives, interactives, environnementales et de fait plus réalistes (Mazza et al., 2021). De plus,

les patients en TERV sont ainsi exposés à la 1^{ère} personne et dans une perspective à 360°, à la présence de pairs parlant, préparant et faisant usage de cocaïne. Ces patients peuvent également être exposés, en présence de ces pairs, à la manipulation du matériel d'usage de cocaïne ainsi qu'à sa préparation de par l'interaction virtuelle et manuelle avec ses différentes composantes. De surcroît, les patients en TERV peuvent faire l'expérience extéroceptive d'une simulation d'usage de cocaïne interactive, réaliste et non-renforcée par effets d'usage. Cet avantage de pouvoir étendre en TERV l'extinction complète du *craving* induit aux stimuli d'usage pourrait être majeur au regard des TES classiques puisque leur incapacité à exposer l'utilisateur à stimuli périphériques et réalistes d'usage serait une limite à la généralisation de la réponse de *craving* induite à l'ensemble d'une situation d'usage (Conklin & Tiffany, 2002; Mazza et al., 2021). Par conséquent, nous proposons l'intérêt de la RV comme modalité d'exposition thérapeutique dans notre protocole de TERV comme double : **la TERV pourrait permettre d'étendre l'extinction de la réponse de *craving* de cocaïne induite en exposition à des stimuli réalistes d'usage inaccessibles en exposition classique (e.g., injection de cocaïne par intraveineuse en présence de pairs consommateurs). D'autre part, la TERV pourrait permettre de répéter l'extinction du *craving* de cocaïne induit dans un panel varié de contextes réalistes à risque d'usage, favorisant de fait sa généralisation au-delà du contexte de TERV.**

10.4. Limites et perspectives générales

Nos travaux ont montré dans l'usage de cocaïne, et de façon générale chez tous types de substance, que l'exposition aux stimuli d'usage en RV est capable d'induire de larges hausses de *craving* subjectif auprès d'utilisateurs de substances avec ou sans TUS. Dans notre étude auprès d'utilisateurs de cocaïne (**Article 2**) comme dans toutes les études sélectionnées dans le cadre de notre méta-analyse (**Article 3**), l'effet spécifique du stimulus d'usage présenté en ERV était systématiquement contrôlé par le biais d'une comparaison de scores de *craving* rapportés dans une condition d'ERV aux stimuli d'usage à ceux rapportés dans une condition d'ERV aux stimuli neutres. Nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse principale des modèles de la rechute centrés sur le conditionnement, voulant que l'usage chronique de substances conduise l'utilisateur à associer l'environnement d'usage aux effets de la substance consommée, si bien que la présence seule des stimuli proximaux, distaux ou complexes d'usage suffira à induire chez l'utilisateur une réponse conditionnée de *craving* à risque d'usage (Skinner & Aubin, 2010). Cependant, le fait que dans la grande majorité des études de réactivité aux stimuli, le contrôle du conditionnement n'ait pas eu lieu en laboratoire laisse difficile à confirmer l'hypothèse selon laquelle la réponse de *craving* telle qu'observée en ERV a bien été conditionnée aux stimuli périphériques à l'usage de substances. Néanmoins, compte tenu des données robustes suggérant que l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne peut induire une réponse subjective de *craving* de cocaïne, l'ERV semble présenter un potentiel d'application d'intérêt dans la prise en charge du TUC. Comme mesuré dans notre étude (**Article 1**), le haut niveau de validité écologique spécifique à la RV corrobore la

validité externe de la réponse de *craving* observable en ERV aux stimuli d'usage à l'égard des environnements à risque d'usage typiquement rencontrés par les usagers de cocaïne. Par conséquent, nous proposons que l'ERV aux stimuli d'usage permette l'évaluation contrôlée, momentanée et valide du *craving* de cocaïne à risque d'être éprouvé chez des usagers de cocaïne dans leur milieu de vie écologique. Dans cette perspective, nous ajoutons que l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne pourrait offrir une fenêtre pronostique d'intérêt dans la prise en charge du TUC considérant la centralité du *craving* de cocaïne dans le TUC et la relation prédictive supposée exister entre le *craving* induit par exposition aux stimuli d'usage et le risque subséquent de rechute (Vafaie & Kober, 2022b).

Une des limites principales de nos apports à leur dissémination clinique réside dans le fait que bien que nos travaux démontrent que l'ERV aux stimuli d'usage semble capable d'induire une large hausse de *craving* de cocaïne, ils ne permettent pas de confirmer la validité du *craving* de substance que l'ERV aux stimuli d'usage pourrait réellement induire. Cette validité du *craving* induit sur un plan clinique peut être jaugée à deux niveaux : sur la magnitude du *craving* induit et sur la validité du construit de *craving* sur la base duquel l'induction de *craving* est observée. Premièrement, un désir largement supérieur de substance en ERV aux stimuli d'usage comparativement aux stimuli neutres ne signifie pas directement que le désir de substance induit relève d'une intensité caractéristique du *craving* pathologique d'usage. En effet, le DSM-5 caractérise le *craving* comme un « fort désir » de substance et plusieurs auteurs soulignent qu'il existe dans toute mesure quantitative, continue et unidimensionnelle de l'intensité de *craving* une

discontinuité qualitative clinique entre un *craving* de faible et de forte intensité de substance. De surcroît, certaines études suggèrent que la relation pronostique du *craving* induit à la rechute ne serait significative qu'en situation de *craving* de forte intensité (Gwaltney et al., 2005). Ainsi, il est possible que l'absence d'associations statistiquement significatives observée dans notre méta-analyse (**Article 3**) entre l'effet de *craving* induit en ERV aux stimuli d'usage, la fréquence et la sévérité du trouble d'usage des participants reflète une capacité limitée de l'ERV aux stimuli d'usage, telle que conceptualisée dans notre revue, à induire un *craving* valide de substance. D'autre part, quand bien même l'ERV aux stimuli aurait un effet réel d'induction de *craving*, la capacité des études actuelles à rendre compte de cet effet pourrait être limitée par la nature des mesures de *craving* employées. Notre revue systématique montre que la majorité des études d'induction de *craving* en ERV utilisent des mesures à un seul item du *craving*. De fait, ces mesures présentent la limite psychométrique de n'évaluer le *craving* que sur une seule de ses dimensions, *i.e.*, l'intensité du désir éprouvé d'usage. Or, plusieurs auteurs et usagers s'accordent pour souligner que le *craving* relève aussi d'un désir obsessionnel d'usage, caractérisé par une persistance de pensées automatiques, intrusives et perturbantes de substances (Flaudias et al., 2019; Skinner & Aubin, 2010). Il est donc plausible que les mesures couramment employées du *craving* à un seul item sous-estiment ou surestiment la capacité réelle de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* de substance et par conséquent la relation réelle supposée exister entre le *craving* induit par ERV et le TUS (Langener et al., 2021; May et al., 2014).

Enfin, une des facultés communément imputée à l'ERV aux stimuli d'usage réside dans sa capacité d'induire une réponse subjective de *craving* de cocaïne représentative de celle typiquement rencontrée par l'usager de cocaïne dans son milieu écologique de vie. Toutefois, il n'existe, à notre connaissance de la littérature dans l'usage de substance en général, aucune étude examinant directement les relations supposées exister entre le *craving* induit en ERV aux stimuli d'usage et le *craving* induit par exposition de l'usager dans son milieu écologique d'usage. De telles études pourraient être déterminantes dans l'orientation des futures paradigmes scientifiques et cliniques d'exposition aux stimuli dans le TUS puisqu'elles pourraient confirmer l'intérêt spécifique de la RV aux stimuli comme modalité d'exposition thérapeutique dans la prise en charge du *craving* de cocaïne dans le TUC, et plus largement, dans le TUS.

Par conséquent, ils nous paraît important que les études futures se centrent, à l'exemple de notre protocole de TERV (**Article 4**), sur l'induction de *craving* subjectif de cocaïne en ERV aux stimuli d'usage en : 1) employant une mesure questionnaire brève, multidimensionnelle et valide du *craving* de cocaïne, à l'instar du *Craving Experience Questionnaire* ou du *Cocaïne Craving Questionnaire – Brief* (Karila et al., 2011; May et al., 2014) ; 2) rapportant le score de *craving* induit de cocaïne sous un pourcentage de l'intensité de l'échelle employée (Wilson & Sayette, 2015) et 3) examinant la relation du *craving* induit de cocaïne en ERV avec celui rencontré par l'usager dans son milieu à risque d'usage par le biais de mesures rétrospectives ou momentanées du *craving* de cocaïne (Serre et al., 2015).

10.5. Conclusion

Le *craving* subjectif de cocaïne induit par exposition aux stimuli d'usage pourrait être un marqueur pronostique d'intérêt et une cible thérapeutique à privilégier dans le traitement du TUC. La RV permet l'expérience immersive d'un environnement en 3D généré par ordinateur et représentatif d'une situation réelle d'usage de cocaïne. Par conséquent, nombre d'études ont suggéré l'intérêt de l'ERV comme alternative aux méthodes d'exposition classiques dans l'évaluation et la prise en charge du *craving* induit dans le TUS. Cependant, aucune étude ne s'était centrée sur la faisabilité d'induire en RV un *craving* de cocaïne dans l'usage de cocaïne en général, qui est un préalable à l'utilisation clinique du *craving* induit dans le TUC. Les objectifs principaux de cette thèse étaient donc de développer un environnement de RV libre d'accès permettant l'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne en général, d'évaluer l'acceptabilité et la capacité de l'ERV aux stimuli d'usage à induire un *craving* de substance, et plus spécifiquement, de cocaïne & de développer un ECR visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de la TERV dans le traitement du TUC. A la lumière de 20 ans de recherche sur l'ERV dans le TUS, cette thèse corrobore les résultats suggérant qu'il existe des données probantes sur la capacité de l'ERV à induire un *craving* de substance, et par conséquent, de cocaïne. Nos travaux suggèrent la faisabilité de l'utilisation du *craving* de cocaïne induit par ERV aux stimuli d'usage dans un cadre cliniquement supervisé. De surcroît, nos travaux soutiennent la conduite de nouvelles études centrées sur l'acceptabilité et l'efficacité de la TERV, comme intervention seule ou combinée, dans le traitement du TUC. Plus particulièrement, les futures études sont encouragées à employer plus de mesures

multidimensionnelles du *craving* de cocaïne, ainsi qu'à examiner les relations supposées exister entre le *craving* induit en TERV et les changements de comportements d'usage de substance observés chez l'utilisateur de cocaïne dans son milieu écologique.

11. Annexes

11.1. Article 5

“Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study”

Accepted for Publication in *L'Encéphale* (2024)

Rollier S., **Lehoux T.**, Angerville B., Vaissade L., Lacoste J. & Merle S.

Date: Sep 04, 2024
À: "Jerome Lacoste" jerome.lacoste@chu-martinique.fr
De: "L'Encéphale" F.Philippe@elsevier.com
Objet: L'Encéphale - Votre article est accepté pour publication

Ms. Ref. No.: ENCEP-D-23-00220R1
Title: Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study.
L'Encéphale

Dear Jérôme,

I am pleased to confirm that your paper "Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study." has been accepted for publication in L'Encéphale.

We appreciate and value your contribution to L'Encéphale. We regularly invite authors of recently published manuscript to participate in the peer review process.

If you were not already part of the journal's reviewer pool, you have now been added to it.

We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again for future submissions.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Marc MASSON, MD
Raphaël GAILLARD, MD, Ph D
Editors in Chief
Encephale
Journal of Clinical Psychiatry and Psychopharmacology

TECHNICAL TIPS:

- 1) Please ensure that your e-mail server allows receipt of e-mails from the domain "elsevier.com", otherwise you may not receive vital e-mails.
- 2) We would strongly advise that you download the latest version of Acrobat Reader, which is available free at: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>
- 3) To allow some windows of Editorial Manager, you need to activate the "pop up". Please check the configuration of your browser Internet, and which of any extra tool bar as "Yahoo! Bar" or "Google bar". For these tool bars, please ensure that the control of the pop up is not activated.
- 4) For first-time users of Editorial Manager, detailed instructions and a 'Tutorial for Reviewers' are available at: <https://www.editorialmanager.com/encep/>.

At Elsevier, we want to help all our authors to stay safe when publishing. Please be aware of fraudulent messages requesting money in return for the publication of your paper. If you are publishing open access with Elsevier, bear in mind that we will never request payment before the paper has been accepted. We have prepared some guidelines (<https://www.elsevier.com/connect/authors-update/seven-top-tips-on-stopping-apc-scams>) that you may find helpful, including a short video on Identifying fake acceptance letters (<https://www.youtube.com/watch?v=o5l8thD9XtE>). Please remember that you can contact Elsevier's Researcher Support team (<https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>) at any time if you have questions about your manuscript, and you can log into Editorial Manager to check the status of your manuscript (https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/29155/c/10530/supporthub/publishing/kw/status/).

Conformément aux réglementations sur la protection des données, vous pouvez demander à tout moment la suppression de vos informations personnelles d'inscription. (Utilisez l'URL suivante : <https://www.editorialmanager.com/encep/login.asp?a=r>) Pour toute question, contactez le bureau de la revue.

L'Encéphale

Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ENCEP-D-23-00220R1
Article Type:	Research article
Keywords:	Capture-recapture; Crack cocaine; Martinique; Problem drug use; Prevalence
Corresponding Author:	Jerome Lacoste, M.D. CHU DE MARTINIQUE Fort-de-France, MARTINIQUE
First Author:	Sloane Rollier
Order of Authors:	Sloane Rollier Thomas Lehoux Bernard Angerville Laure Vaissade Jerome Lacoste, M.D. Sylvie Merle
Abstract:	<p>Objectives Substance use disorders are of worldwide public health interest. Local estimates of problematic drug use provide useful indicators to regional public health agencies in developing prevention and treatment programs. The purpose of the current study was to estimate the prevalence of problematic drug use in Martinique.</p> <p>Methods Capture-recapture method was applied to a multisource data collection (8 specialized drug and 2 law enforcement sources) to provide an estimate of drug use (opiates, cocaine hydrochloride, crack (cocaine base), stimulants and/or hallucinogens).</p> <p>Results We identified 287 cases (86% male; mean age 36.1 ± 9.6 years), 98% of whom had used crack. Comorbid use of illicit drugs other than alcohol and cannabis was 4%. Our study showed that patients with problematic drug use in Martinique is estimated to be 1.936 [IC95%: 964,2907] in a total population of 380.863 (INSEE, 1999). Prevalence rates were 5.0 per thousand among the global population and 7.7 per thousand in the adult population aged 15-64 years.</p> <p>Conclusions Our study is the first to provide relevant data on the extent of problematic drug use in Martinique for health policies and decision-makers.</p>

Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study.

Prévalence de l'usage problématique de drogues en Martinique : l'étude NEMO.

Sloane ROLLIER^a, Thomas LEHOUX^b (ORCID : 0000-0003-2637-5735), Bernard ANGERVILLE^c (ORCID : 0000-0003-1234-9448), Laure VAISSADE^d, Jerome LACOSTE^{a,c} (ORCID : 0000-0002-4994-1683), Sylvie MERLE^{c,f}

^aDepartment of Addictology, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique.

^bLaboratoire de Psychologie des Cognitions & Laboratoire ICube, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

^cUR Psychiatrie-Comorbidités-Addictions PSYCOMADD, Université Paris Saclay, Villejuif, France.

^dFrench Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (OFDT), Saint-Denis La Plaine, France.

^eDepartment of Clinical Research and Innovation, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique.

^fRegional Health Observatory, Fort-de-France, Martinique.

Corresponding author: Jérôme Lacoste, Service d'Addictologie, Hôpital Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 Fort-de-France cedex, Martinique.
Tel : +596-596-55-22-11 ; Fax : +596-596-75-69-58
E-mail: jerome.lacoste@chu-martinique.fr
ORCID : 0000-0002-4994-1683

Manuscrit : 2800 mots

Résumé : 481 mots

Abstract : 183 mots

Conflict of Interest Sloane Rollier, Thomas Lehoux, Bernard Angerville, Laure Vaissade, Jerome Lacoste, Sylvie Merle declare they have no conflict of interest.

Funding

French Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction.

Contribution

Study conception and design, material preparation and data collection were performed by Laure Vaissade and Sylvie Merle; data analysis was performed by Sylvie Merle. The first draft of the manuscript was written by Sloane Rollier, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the French Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (OFDT) for its help in the protocol elaboration and all the participants from the specialized drug and law enforcement services who collect the data. Thomas Lehoux was supported by the French National Cancer Institute (INCa) and the Public Health Research Institute (INSERM) for his contribution.

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of university's Research Ethics Board and with the 1975 Helsinki Declaration.

Consent to Participate Informed consent was obtained from all participants.

Prevalence of problematic drug use in Martinique in 2006: the NEMO study.

Abstract

Objectives

Substance use disorders are of worldwide public health interest. Local estimates of problematic drug use provide useful indicators to regional public health agencies in developing prevention and treatment programs. The purpose of the current study was to estimate the prevalence of problematic drug use in Martinique.

Methods

Capture-recapture method was applied to a multisource data collection (8 specialized drug and 2 law enforcement sources) to provide an estimate of drug use (opiates, cocaine hydrochloride, crack (cocaine base), stimulants and/or hallucinogens).

Results

We identified 287 cases (86% male; mean age 36.1 ± 9.6 years), 98% of whom had used crack. Comorbid use of illicit drugs other than alcohol and cannabis was 4%. Our study showed that patients with problematic drug use in Martinique is estimated to be 1.936 [IC95%: 964,2907] in a total population of 380.863 (INSEE, 1999). Prevalence rates were 5.0 per thousand among the global population and 7.7 per thousand in the adult population aged 15-64 years.

Conclusions

Our study is the first to provide relevant data on the extent of problematic drug use in Martinique for health policies and decision-makers.

Key words

Capture-recapture; Crack cocaine; Martinique; Problem drug use; Prevalence.

Prévalence de l'usage problématique de drogues en Martinique en 2006 : l'étude NEMO.

Résumé

Objectifs

Les troubles de l'usage de substances sont un problème majeur de santé publique partout dans le monde. Les estimations à l'échelle locale et régionale du nombre d'usagers problématiques de drogues fournissent des indicateurs utiles aux Agences Régionales de la Santé pour le développement et l'adaptation de programmes de prévention et l'amélioration des stratégies de soins. Les études en population générale ne permettent pas une estimation fiable du nombre d'usagers de drogues sur un territoire, population « cachée » du fait du caractère illicite et socialement répréhensible du comportement de consommation, et d'échantillons de population réduits et souvent marginalisés comparativement aux consommateurs de tabac et d'alcool. L'objectif de l'étude NEMO (Nouvelle Etude Multicentrique de l'OFDT) était d'estimer la prévalence de l'usage problématique de drogues en Martinique, par la technique « Capture-recapture ».

Méthodes

La méthode élaborée par l'OFDT a consisté à utiliser la technique « Capture-recapture » pour analyser le recoupement de données issues d'échantillons provenant de plusieurs sources de données incomplètes (huit sources provenant du champ sanitaire et social, et deux sources provenant du champ répressif) puis, après recoupement entre les sources afin d'éliminer les doublons, de fournir une estimation de la prévalence du nombre d'usagers problématiques de drogues (crack/cocaïne, opiacés, stimulants et/ou hallucinogènes). Le recueil de données a été organisé sur une période consécutive de 6 mois (septembre 2005 à mars 2006) et a concerné toutes les personnes résidant en Martinique depuis plus de 3 mois et ayant consommé au moins une des drogues étudiées, dans le mois précédent l'entretien.

Résultats

Les dix sources ont permis de recueillir 336 fiches, qui, après identification des doublons, ont permis d'identifier 287 usagers (86% d'hommes), avec un âge moyen de 36,1 ±9.6 ans. Plus des 2/3 de l'échantillon ont entre 30 et 49 ans. Au moment de l'enquête, 56 % ont un logement stable mais 33 % sont sans domicile fixe. La très grande majorité des usagers (98%) sont des consommateurs de crack. Moins de 4% des consommateurs de crack consomment d'autres drogues illicites, à l'exception du cannabis et de l'alcool.

La technique capture-recapture nous a permis d'estimer le nombre d'usagers problématiques de drogues en Martinique à 1 936 personnes, dont la majorité (88 %) ont entre 15 et 44 ans. Rapporté au nombre d'habitants (380 863 habitants en Martinique, selon le recensement de 1999, INSEE), on constate un taux de prévalence de 0.5% pour l'ensemble de la population martiniquaise, et une prévalence proche de 1% pour la tranche d'âge 15-44 ans.

Conclusions

Notre étude est la première permettant d'obtenir une estimation fiable de la prévalence de l'usage problématique de drogues en Martinique. Elle permet de confirmer l'usage préférentiel de crack (forme fumable de cocaïne) et la très faible prévalence de l'usage d'opiacés. Nos résultats devraient permettre aux décideurs et aux professionnels des champs du sanitaire et du social d'améliorer la surveillance épidémiologique des usagers, et de faciliter la planification socio-sanitaire locorégionale.

Mots clés

Capture-recapture ; Crack ; Martinique ; usage problématique de drogues ; Prévalence.

Introduction

1
2 Substance use disorders are of global public health concern [1]. Estimating the size of
3
4 population of drug users at regional level is justified by the diversity of substances, the
5
6 heterogeneity of consumption patterns, and the health and social consequences between
7
8 regions. In addition, local estimates of problem drug use provide useful indicators for
9
10 regional public health agencies to develop prevention and treatment programs tailored to the
11
12 needs of the population, as well as to estimate the social cost of illicit drug use, in order to
13
14 make informed decisions.
15
16

17
18
19 Unfortunately, due to the social stigma attached to illicit drug use, prevalence rates of
20
21 problem drug use are difficult to obtain. General population surveys lack good estimates of
22
23 the prevalence of hidden illicit substances use, mainly in elusive population like crack
24
25 cocaine users.
26
27

28
29 In the Caribbean region, since the late 1980s, most patients have sought treatment for
30
31 problems related to alcohol, then marijuana and cocaine [2]. It is worth noting that in the
32
33 early 1990s, in three Caribbean countries (Haiti, Jamaica and Dominican Republic), cocaine
34
35 paste use wasn't reported and lifetime prevalence of crack use was lower than 0.5% [3].
36
37

38
39 Before the spread of crack use in Martinique and Guadeloupe, alcohol and cannabis use were
40
41 responsible for most of health and social problems. Cocaine (in its hydrochloride form) and,
42
43 to some extent, heroin use was limited to few inconspicuous consumers from affluent
44
45 backgrounds [4].
46
47

48
49 Introduced to the Caribbean region and French West Indies (French Guiana, then Martinique
50
51 and Guadeloupe) in the mid-1980s, crack use became a serious public health problem a few
52
53 years later, with a growing number of users seeking treatment for crack addiction. After
54
55 cannabis, crack is currently the second most consumed illicit drug in the French West Indies
56
57
58 [5].
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

For the EMCDDA, prevalence estimates of problem drug use are key indicators used to provide comparable, scientifically-based estimates of the prevalence of more serious patterns of drug use that cannot be reliably measured by general surveys [6].

In Martinique, according to the 2000 Mental Health in the General Population survey (SMPG), substance use disorders (mostly cannabis) affected 1.6% and crack cocaine use disorders concerned 0.1% of the general population [7].

Despite a dramatic increase in health and crime problems linked to illicit drug use in Martinique since the turn of the Century, we lack valid estimates of the number of problem drug users (mainly crack use), which are essential for drug use prevention policies and for setting up health and social structures best suited to needs.

General population surveys are not suitable for estimating the prevalence of problem drug use, as sample sizes are not large enough to identify uncommon patterns of consumption, especially as illicit drug users are often underrepresented, as a rare and hidden population. There are however indirect estimation methods that can be used to assess this type of prevalence [8,9]. Among these, capture-recapture method, an indirect method of estimating prevalence based on the degree of overlap between two or more samples, is particularly well suited to working with hard-to-reach clandestine populations [10].

The main objective of our study was to estimate the prevalence of problem drug use in Martinique (French Caribbean island) using a multiple sample capture-recapture method.

Methods

The NEMO (Nouvelle Etude Multicentrique de l'OFDT) study protocol was developed by the French Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (OFDT) and was approved by the French Data Protection Authority (CNIL). It has been carried out in 2006 in six French urban areas (Lille, Lyon, Marseille, Metz, Rennes and Toulouse) [11] and one overseas Department (Martinique).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Following EMCDDA guidelines, ‘problem drug use’ was defined as ‘injecting drug use or regular and/or long-term use of opiates, cocaine and/or amphetamines.’ Cannabis problematic users were not included in the target group. [12].

Specifically, in the NEMO study, a ‘problematic drug user’ was a person whose consumption of an illicit substance (except cannabis) leads to health, social and/or legal problems for himself or others [11].

The capture-recapture method, based on several incomplete lists of individuals (samples), was used. This is one of the major methods used in drug addiction epidemiology to estimate prevalence of drug use [8]. We used this method in order to compare our results with those of other sites using same method, in the NEMO study and in many other countries worldwide.

Equations or statistical models fitted to the number of individuals identified in each sample and the number of individuals present in more than one sample are used to estimate the number of individuals who have not been observed in any of the samples and, consequently, the total number of individuals in the study population.

Different conditions must be respected for this method: 1) Study samples have to be representative of the study population; 2) Study population is closed: population flows are limited during the period of the study; 3) Duplicates are strictly identified while respecting anonymity; 4) Study samples are independent: the probability of appearance in a sample has to be statistically independent from appearing in another; 5) The study population is homogeneous: study individuals have an equal probability of being identified in a sample [10,13].

Data were collected over a 6-month period from September 12, 2005 to March 12, 2006 within 10 structures:

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- Eight specialized health and social services for drug addicts: 4 specialized care centers for drug addicts (2 outpatients centers, 1 residential facility, 1 liaison team); 2 hospital units (University Hospital emergency unit; Saint-Esprit Hospital inpatients withdrawal unit); and 2 low-threshold services (PAAL; ACISE).
- Two in the law enforcement area: data on drug-related arrests from Penitentiary Integration and Probation Service (SPIP) and Judicial Authorities, and data from the French Central Bureau for the Repression of the Illegal Trafficking of Drugs (OCTIS).

These sources were distributed into three samples based on statistical criteria (data with odds ratio > 1 between two sources were considered non independent and grouped in the same sample) and a field criterion (assuming that a functional link between two sources indicates that they are positively related).

Subjects residing for more than 3 months in Martinique, aged between 15 and 64, and having used at least one of the following illicit drugs (cannabis excluded) over the last 30 days: opiates, cocaine hydrochloride, crack (cocaine base), other stimulants and/or hallucinogens (LSD, Ketamine, etc), were eligible for inclusion.

The search for duplicates was carried out using the following variables: initial of the surname, first three letters of the first name, date of birth and gender.

Data on current housing conditions were collected as follow: stable accommodation (ability to spend at least the next 6 months in the same home, whether your own, a relative's or an institution); temporary accommodation (inability to stay in the same accommodation for at least the next six months, that of a relative or an institution); homeless (living in a squat); incarceration in prison (annex 1: data collection form).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

The capture-recapture method consists of using a standard log-linear model to adjust incomplete data, in particular to estimate the number of people absent from the surveyed sources on the basis of presence in one, two or even three sources.

Statistical analysis with log-linear modeling was performed using SAS 9.1. The final cell counts was performed according to Bishop Formula [14], using Microsoft Excel.

Results

Reports were collected as follow: 83, 83, 62 and 108, from drug treatment centers, low-threshold services, hospital units and law enforcement sources, respectively.

We obtained 336 reports which, after identifying duplicates and matching, corresponding to 287 problem drug users. Most of the subjects were male (86% of men and 14% of women).

Age ranged from 16 to 59.5 years, with a mean of 36.1 +/- 9.5 years. The most represented age groups were (30-39) and (40-49), accounting for 36% and 33% of the sample respectively.

Most people (56%) lived in stable accommodation, while 33% were homeless.

According to capture-recapture analyses, the estimated number of problematic drug users in Martinique was 1.936 persons (CI95%: 964-2907).

Table 1. Estimated problem drug use population by age in Martinique in 2006

Based on the population of Martinique (380.863, according to the 1999 census) (INSEE, 1999), the prevalence of problem drug users was 7.7 per thousand (CI95%: 3.83-11.56) of the adult population aged 15-64.

Table 2. Prevalence of problem drug use by age in Martinique

Two hundred and eighty-one subjects were crack users (98%). Only 11 (4%) crack users had used at least one other substance (opiates, cocaine hydrochloride, other stimulants or hallucinogens), with the exception of alcohol and cannabis. Of the 6 non-crack users, 5 were

1 cocaine hydrochloride users and 1 was and opiate user (buprenorphine for substitution
2 treatment and codeine).
3
4

5 **Discussion**

6
7 Using a capture-recapture method in Martinique, prevalence of problem drug use was
8 estimated to be 1.936 persons, or 7.7 per thousand of the adult population (aged 15-64) and 9.8
9 per thousand of the population aged 15-44.
10
11

12 Prevalence rates estimated in Martinique for the population aged 15-64 were close to those in
13 other French urban areas in the NEMO study (from 10.8 per thousand in Lille to 7.6 per
14 thousand in Rennes) [11].
15
16

17 Unlike in other French NEMO urban areas, the vast majority of subjects (98%) were crack
18 users, with no poly-drug use except for alcohol and cannabis. Only illicit drugs use was
19 investigated in this study and opiate use disorders are very rare in Martinique.
20
21

22 Our results were confirmed by a study assessing illicit drug consumption in the urban area of
23 Fort-de-France, based on wastewater analysis, which revealed high levels of cocaine use, but
24 very low, even undetectable, levels of amphetamine, MDMA and opiate [15].
25
26

27 The prevalence of crack users in the Martinique population aged 15-64 (close to 7.7 per
28 thousand) was higher than the prevalence of cocaine use worldwide (3.5 per thousand) and
29 close to the prevalence in Western and Central Europe (10.8 per thousand) [16].
30
31

32 Until the late 1970s, cocaine use was not considered a public health problem. With the
33 emergence of freebase cocaine in the mid-1970s and crack in the early 1980s, the number of
34 cocaine users in North America and Europe has continued to rise, leading to a worrying
35 increase in the number and severity of cocaine-related complications [5].
36
37

38 According to the latest estimates, there were over 23 million cocaine users worldwide, mainly
39 in North America and Western and Central Europe [1]. Prevalence of crack use (a smokable
40 form of cocaine processed with water, ammonia, or baking soda) is difficult to estimate, in rare
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

and marginalized hidden populations facing a wide range of health and criminal complications as well as stigma and discrimination associated with use [17].

In France, the prevalence of crack use remains low (0.72 per thousand of population aged 15-64 in 2017) but demand for treatment is rising steadily between 2010 and 2017, with a wide variety of user profiles entering care [18].

Crack cocaine first appeared in French Guiana and then in French West Indies in 1984 and 1985, shortly after its emergence in the United States and the Caribbean [19].

In the closing months of 1981, while the marijuana economy slowed considerably in the United States and the Caribbean islands due to aggressive DEA policies, making marijuana a rarity in the area, coca cultivation in Andean countries and Colombia soared, leading to increased production of cheap, high-purity cocaine hydrochloride [20].

Cocaine hydrochloride snorting has increased in the United States, but, as Hamid explained, the Caribbean Rastafari who have participated in the U.S. marijuana economy since the 1970' prefer, for cultural and religious reasons, to smoke it rather than use it intranasally. For Rastafarians, Marijuana (ganja) is the biblical herb prescribed to "Heal the nations". *"As smoke, and the fact of smoking, held religious meaning for them (smoke "rose to the father", as it did from the "burnst offerings" so regularly prescribed in the Old Testament), it quickly replaced snorting altogether"* [20,21].

Smoking coca leaves for magico-religious and ritual purposes had been known in pre-Columbian cultures for centuries, and was first used for medicinal purposes in Western cultures in the late 19th century. Cocaine hydrochloride began to be smoked since the early 1970', followed by pasta base and freebase since 1974. But smoking freebase was dangerous, not only because it has a very high abuse potential and people using it become compulsive users, but also of the risk of fire or explosion due to the use of volatile flammable solvents such as ether to prepare freebase [22].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

For the Caribbean Rastafari dealers, freebase, though harmful, was good business “*because freebasing steeply increased the quantities consumed...*” Thus, since the early 1980s, they have become leaders in the cocaine distributorship in the United States, while maintaining a strong link with the Caribbean islands [20].

In 1983, in America’s inner cities, while some users made their own freebase, the majority smoked “crack”, affordable and ready-to-use packaged “rocks” made by adding baking soda or ammonia to cocaine hydrochloride [23].

Crack use spread rapidly throughout the Caribbean, including French Guiana and the French West Indies, where adherence to the philosophy of the Rastafarian Movement, as a counter-culture, and marijuana smoking, as a justification, were popular among young adults. Furthermore, many young adults from Martinique and Guadeloupe discovered crack smoking during their National Service in French Guiana, in 1983 and 1984 [24].

We found an over-representation of homeless people in our problem drug use population (33% of our sample could not qualify for housing, whether stable or temporary).

In Martinique, in the early 2000s, 1/5 of the population lived below the poverty threshold, with an unemployment rate of nearly 28%. Overall, housing has been modernized since the early 1990s with almost every house equipped with basic amenities. Very few people in Martinique live in substandard housing [25].

We have no studies estimating the number of homeless in the population of Martinique. In our study, drug users living in squats (or places not usually used for accommodation) were considered homeless, while others living in substandard accommodation provided by relatives, outside the familial household or hosted in short-term reception centers were defined as ‘temporary accommodation’. Due to the stigma and marginalization associated with crack use, marginal living conditions and homelessness coincided with the emergence of crack cocaine in the West Indies, with many persons wandering the streets and begging

1 most of the time, living without a stable residence. In Martinique, wandering and
2 homelessness seem to be the consequences of problem drug use, with or without chronic
3 psychiatric illness [26].
4
5

6 **Strengths and limitations**

7
8
9
10 The indirect estimates in our study are probably more reliable than population surveys and
11 we consider them more credible, but like all indirect estimates, they should be interpreted
12 with caution.
13

14
15
16
17 As in other studies using capture-recapture methods to estimate the prevalence of drug users,
18 statistical uncertainty (expressed by confidence intervals) was large. However, our results can
19 be explained by the low number of records (336) identified at the sources during the
20 evaluation period (6 months), corresponding to 287 users. During the same period, in the 6
21 French NEMO sites, observed records varied from 351 to 1683 users [11]. In our study, it
22 may be due to difficulties in collecting data, and to the fact that some centers failed to meet
23 the exclusion criteria. In the future, in order to improve the reliability of our results, particular
24 attention will need to be paid to the quality of the data collection phase and to the
25 involvement of professionals in the exhaustive collection of data.
26
27

28
29
30
31 In addition, the use of abbreviated subject data (initials rather than full name) was likely to
32 result in over-matching, leading to an underestimation of the population.
33

34
35
36
37 Finally, unlike in the other French NEMO sites, the denominator considered for Martinique
38 was the entire population of the island (380.863 inhabitants, according to the 1999 census),
39 including areas where drug use is low, assuming that half of the population of Martinique
40 lives in 5 urban localities and 75% lives in 1/3 of the communes. This may have led to a
41 significant reduction in the prevalence of problem drug use in our study.
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Insularity of Martinique was, however, an advantage. Most cases were discovered within the first three months, suggesting a stable number of patients and a closed population over the study period.

Conclusion

Our study was the first one in French Caribbean to estimate the prevalence of problem drug use in the adult population, using the capture-recapture method.

With a prevalence close to 1% of young adults (aged 15-44), the majority (98%) crack users, whose consumption is associated with poor health outcomes [27], our results confirm the need to develop prevention programs and care policies tailored to the specific needs of the Martinique population.

Our study should be repeated in order to better identify trends in drug use in Martinique, to closely monitor the profile of users and to optimize the need for social and health structures and the allocation of resources throughout the territory.

References

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [1] UNODC *World Drug Report 2024*. United Nations Publication; 2024.
<https://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>
- [2] Murrelle L, Escalona R, Florenzano Urzua R. Epidemiologic report on the use and abuse of psychoactive substances in 16 countries of Latin America and the Caribbean. *Bull Pan Am Health Organ* 1990;24(1):97-139.
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/27172/ev24n1p97.pdf?sequence=1>
- [3] Jutkowitz JM, Hongsook, E. Drug prevalence in Latin American and Caribbean countries: a cross-national analysis. *Drug Educ Prev Polic* 1994;1(3):199-252.
<https://doi.org/10.3109/09687639409012529>
- [4] Merle S, Vallart M. Martinique, Guyane : les spécificités de l'usage de drogues ultra-marines. In: Coste JM, editor. *Les usages de drogues illicites en France depuis 1999. Vus au travers du dispositif TREND*. Saint-Denis: OFDT; 2010. p. 62-72.
https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=4314
- [5] Lacoste J, Michel G, Rollier S, Charles-Nicolas A. [Cocaine and cocaine addiction: State-of-the-art learning and current strategies.] *Ann Med-Psychol* 2018;67(4):7789-782.
<https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.015>
- [6] EMCDDA. Guidelines for the prevalence of problem drug use (PDU) key indicator at local level. Lisbon : European Monitoring Center for Drug and Drug Addiction; 1999.
https://www.euda.europa.eu/html.cfm/index58064EN.html_en
- [7] Lacoste J, Merle S, Ballon N, Charles-Nicolas A, Ursulet G, Messiah A. Prevalence of mental disorders in Martinique: a community-based epidemiological study. *West Indian Med J* 2018;67(4):317-322. <https://doi.org/10.7727/wimj.2016.216>
- [8] Wickens T. Quantitative methods for estimating the size of a drug-using population. *J Drug Issues* 1993;23(2):185-216. <https://doi.org/10.1177/002204269302300204>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[9] Zuzzi S, Rossi C, Tomba GS. Estimates of cocaine use in Milan. *Curr Drug Abuse Rev* 2013;6(2):165-175. <https://doi.org/10.2174/18744737066666131205153203>

[10] Hook E B, Regal RR. Capture–recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995;17(2):243-264. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036192>

[11] Vaissade L, Legleye S. Capture-recapture estimates of the local prevalence of problem drug use in six French cities. *Eur J Public Health* 2009;19(1):32-37. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckn126>

[12] Kraus L, Kümmler P, Augustin R, Pfeiffer T, Simon R, Wiessing L. Key epidemiological indicator: Prevalence of problem drug use. Lisbon : European Monitoring Center for Drug and Drug Addiction; 2004. https://www.euda.europa.eu/system/files/publications/321/Guidelines_Prevalence_Revision_280704_b-1_124620.pdf

[13] Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med*. 2001;20(20):3123-57. <https://doi:10.1002/sim.996>

[14] Bishop YMM., Fienberg SE, Holland PW. Discrete multivariate analysis: theory and practice. Cambridge, MA : MIT Press; 1975.

[15] Devault DA, Nefau T, Pascaline H, Karolak S, Levi Y. First evaluation of illicit and licit drug consumption based on wastewater analysis in Fort de France urban area (Martinique, Caribbean), a transit area for drug smuggling. *Sci Total Environ*. 2014;490: 970-978. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.0900>

[16] Peacock A, Leung J, Lamey S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018;113(10):1905-1926. <https://doi.org/10.1111/add.14234>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[17] Goulian A, Jauffret-Roustide M, Dambélé S, Singh R, Fullilove RE 3rd. A cultural and political difference: comparing the racial and social framing of population crack cocaine use between the United States and France. *Harm Reduct J* 2022;19(1):44.

<https://doi.org/10.1186/s12954-022-00625-5>

[18] Janssen E, Cadet-Taïrou A, G erome C, Vuolo M. Estimating the size of crack cocaine users in France: Methods for an elusive population with high heterogeneity. *Int J Drug Policy* 2020;76:102637. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.102637>

[19] Lacoste J, Delavenne-Garcia H, Charles-Nicolas A, Garcia FD, Jehel L. [Addiction to cocaine and other stimulants.] *Presse Med* 2012;41(12 Pt 1):1209-1220.

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.07.013>

[20] Hamid A. From Ganja to crack: Caribbean participation in the underground economy in Brooklyn, 1976-1986. Part 2. Establishment of the cocaine (and crack) economy. *Int J Addict*, 1991;26(7):729-738. <https://doi.org/10.3109/10826089109058916>

[21] Hamid A. Ganja to crack: Caribbean participation in the underground economy in Brooklyn, 1976-1986. Part 1. Establishment of the marijuana economy. *Int J Addict* 1991;26(6):615-628. <https://doi.org/10.3109/10826089109058909>

[22] Siegel RK. Part I: History of cocaine smoking. *J Psychoactive Drugs* 1982;14(4):277-299. <https://doi.org/10.1080/02791072.1982.10524305>

[23] Witkin G. The men who created crack. *US News World Report* 1991;111:44-53.

[24] Charles-Nicolas A. Crack et cannabis dans la Caraïbe : la roche et l'herbe. Paris : L'Harmattan; 1997.

[25] Forgeot G, Catherine A, Celma C, Cossou V. Revenus et conditions de vie des ménages en Martinique : un niveau de vie en dégradation. Conseil Général de Martinique ; INSEE Antilles-Guyane ; 2011.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[26] Marie-Luce V. L'errance gagne la société martiniquaise : quelles réponses sanitaires et sociales au regard de la nouveauté du phénomène ? Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique; 2001.

[27] Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:401-416.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.036>

Table 1. Estimated problem drug population by age in Martinique in 2006

	Estimate	CI 95%	
All users (15-64)	1 936	964	2 907
Users aged 15-44	1 705	724	2 686

Table 2. Prevalence of problem drug use by age in Martinique
(Martinique population, according to the 1999 census)

	Martinique population	Prevalence rate per 1 000	CI 95%	
Whole population	380.863	5.1	2.5	7.6
Population aged 15-64	251.428	7.7	3.8	11.6
Population aged 15-44	197.551	9.8	4.9	14.7

12. Références bibliographiques

- Abbas, J. R., O'Connor, A., Ganapathy, E., Isba, R., Payton, A., McGrath, B., Tolley, N., & Bruce, I. A. (2023). What is Virtual Reality? A healthcare-focused systematic review of definitions. *Health Policy and Technology*, 12(2), 100741. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2023.100741>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed* (pp. xxvii, 886). American Psychiatric Publishing, Inc.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed* (pp. xliv, 947). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Ang, S., & Quarles, J. (2023). Reduction of cybersickness in head mounted displays use: A systematic review and taxonomy of current strategies. *Frontiers in Virtual Reality*, 4. <https://doi.org/10.3389/frvir.2023.1027552>
- Auriacombe, M., Dubernet, J., Sarram, S., Daulouède, J.-P., & Fatséas, M. (2016). 35. Traitements pharmacologiques dans les addictions: Pour une approche transversale et simplifiée. In *Traité d'addictologie: Vol. 2e éd.* (pp. 305–310). Lavoisier. <https://doi.org/10.3917/lav.reyna.2016.01.0305>
- Auriacombe, M., Fatséas, M., Daulouède, J.-P., & Tignol, J. (2018). Le craving et nouvelle clinique de l'addiction: Une perspective simplifiée et opérationnelle. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 176(8), 746–749. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.014>
- Auriacombe, M., Serre, F., Denis, C., & Fatséas, M. (2018). Diagnosis of addictions. In *The Routledge Handbook of Philosophy and Science of Addiction* (pp. 132–144).

Routledge.

<https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.4324/9781315689197-12/diagnosis-addictions-marc-auriacombe-fuschia-serre-c%C3%A9cile-denis-m%C3%A9lina-fats%C3%A9as>

Baillet, E. (2023). *Craving: An early and predictive marker of tobacco, alcohol and cannabis addiction* [Phdthesis, Université de Bordeaux].
<https://theses.hal.science/tel-04362014>

Balasubramanian, S. (2022). *Augmented & Virtual Reality In Healthcare Is Poised To Become A Nearly \$10 Billion Dollar Market*. Forbes.
<https://www.forbes.com/sites/saibala/2022/07/23/augmented--virtual-reality-in-healthcare-is-poised-to-become-a-nearly-10-billion-dollar-market/>

Betts, J. M., Dowd, A. N., Forney, M., Hetelekides, E., & Tiffany, S. T. (2021). A Meta-Analysis of Cue Reactivity in Tobacco Cigarette Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 23(2), 249–258. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa147>

Bouton, M. E., & Ricker, S. T. (1994). Renewal of extinguished responding in a second context. *Animal Learning & Behavior*, 22(3), 317–324.
<https://doi.org/10.3758/BF03209840>

Brousse, G. (2020). *Study Details | Benefits of Therapy With Virtual Reality Exposure in the Treatment of Cocaine Use Disorders | ClinicalTrials.gov*.
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04280900>

Brown, B. S., Hickey, J. E., Chung, A. S., Craig, R. D., & Jaffe, J. H. (1989). The functioning of individuals on a drug abuse treatment waiting list. *The*

- American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 15(3), 261–274.
<https://doi.org/10.3109/00952998908993407>
- Brown, E. (2014). *Investigating the use of coca and other psychoactive plants in Pre-Columbian mummies from Chile and Peru. An analytical investigation into the feasibility of testing ancient hair for drug compounds*. [PhD Thesis, University of Bradford]. <https://bradscholars.brad.ac.uk/handle/10454/5785>
- C2CARE. (2024). *Home—Virtual reality for health*. C2Care. <https://www.c2.care/en/>
- Cabrera, E. A., Wiers, C. E., Lindgren, E., Miller, G., Volkow, N. D., & Wang, G.-J. (2016). Neuroimaging the Effectiveness of Substance Use Disorder Treatments. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 11(3), 408–433.
<https://doi.org/10.1007/s11481-016-9680-y>
- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94(3), 327–340. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9433273.x>
- Cartwright, W. S. (2000). Cocaine Medications, Cocaine Consumption and Societal Costs: *Pharmacoeconomics*, 18(4), 405–413.
<https://doi.org/10.2165/00019053-200018040-00008>
- Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., & Maffei, C. (2020). Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 108002. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108002>

- Chappard, P., Couteron, J.-P., & Morel, A. (2019). Chapitre 3. La réduction des risques, fondement d'une nouvelle addictologie. In *Addictologie: Vol. 3e éd.* (pp. 25–44). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.morel.2019.01.0025>
- Chouvy, P.-A. (2023). Contribution à une définition terminologique de «drogue». *Drogues, Santé et Société*, 21(1). https://drogues-sante-societe.ca/wp-content/uploads/2023/08/DSS_vol21no1_Chouvy-secur.pdf
- Cleveland, H. H., Knapp, K. S., Brick, T. R., Russell, M. A., Gajos, J. M., & Bunce, S. C. (2021). Effectiveness and Utility of Mobile Device Assessment of Subjective Craving during Residential Opioid Dependence Treatment. *Substance Use & Misuse*, 56(9), 1284–1294. <https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1921808>
- Conklin, C. A., Robin, N., Perkins, K. A., Salkeld, R. P., & McClernon, F. J. (2008). Proximal versus distal cues to smoke: The effects of environments on smokers' cue-reactivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(3), 207–214. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.16.3.207>
- Conklin, C. A., & Tiffany, S. T. (2002). Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments: Cue-exposure addiction treatment. *Addiction*, 97(2), 155–167. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00014.x>
- Couteron, J.-P. (2019). Chapitre 2. Les sociétés et les drogues. In *Addictologie: Vol. 3e éd.* (pp. 15–24). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.morel.2019.01.0015>
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10–23.

- Culbertson, C., Nicolas, S., Zaharovits, I., London, E. D., La Garza, Richard De, Brody, A. L., & Newton, T. F. (2010). Methamphetamine craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(4), 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.07.005>
- Cummings, J. J., & Bailenson, J. N. (2016). How Immersive Is Enough? A Meta-Analysis of the Effect of Immersive Technology on User Presence. *Media Psychology*, 19(2), 272–309. <https://doi.org/10.1080/15213269.2015.1015740>
- Cyr, L., Bernard, L., Pedinielli, J.-L., Cutarella, C., & Bréjard, V. (2023). Association Between Negative Affectivity and Craving in Substance-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Direct and Indirect Relationships. *Psychological Reports*, 126(3), 1143–1180. <https://doi.org/10.1177/00332941211061079>
- Darke, S., & Kaye, S. (2004). Attempted suicide among injecting and noninjecting cocaine users in Sydney, Australia. *Journal of Urban Health*, 81(3), 505–515. <https://doi.org/10.1093/jurban/jth134>
- Deeks, J., Higgins, J., & Altman, D. (2023). *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- Ding, X., Li, Y., Li, D., Li, L., & Liu, X. (2020). Using machine-learning approach to distinguish patients with methamphetamine dependence from healthy

- subjects in a virtual reality environment. *Brain and Behavior*, 10(11), e01814.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1814>
- Dolan, S. L., Martin, R. A., & Rohsenow, D. J. (2008). Self-efficacy for cocaine abstinence: Pretreatment correlates and relationship to outcomes. *Addictive Behaviors*, 33(5), 675–688. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.12.001>
- Drummond, D. C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95(8s2), 129–144. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.2.x>
- Drummond, D. C., & Glautier, S. (1994). A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62(4), 809–817. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.62.4.809>
- Drummond, D. C., Litten, R. Z., Lowman, C., & Hunt, W. A. (2000). Craving research: Future directions. *Addiction*, 95(8s2), 247–255. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.95.8s2.13.x>
- Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S. L., Leyro, T. M., Powers, M. B., & Otto, M. W. (2008). A Meta-Analytic Review of Psychosocial Interventions for Substance Use Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 179–187. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111851>
- Ehrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., Goehl, L., Hole, A. V., & O'Brien, C. P. (1998). Laboratory Exposure to Cocaine Cues Does Not Increase Cocaine Use by Outpatient Subjects. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15(5), 431–435. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(97\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(97)00290-0)
- Eiden, C., Vincent, M., Serrand, C., Serre, A., Richard, N., Picot, M.-C., Frauger, E., Fouilhé, N., Daveluy, A., Peyrière, H., & Network (FAN), the F. A. (2021). Health

- consequences of cocaine use in France: Data from the French Addictovigilance Network. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 35(2), 455–465. <https://doi.org/10.1111/fcp.12603>
- EMCDDA. (2024a). *Cocaine – the current situation in Europe (European Drug Report 2024)* | www.emcdda.europa.eu. https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024/cocaine_en
- EMCDDA. (2024b). *Cocaïne et crack: Fiche drogue* | www.emcdda.europa.eu. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine_fr
- Fang, Y., Sun, Y., Liu, Y., Liu, T., Hao, W., & Liao, Y. (2022). Neurobiological mechanisms and related clinical treatment of addiction: A review. *Psychoradiology*, 2(4), 180–189. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkac021>
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J., Debrabant, R., Auriacombe, M., & Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: A comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction*, 110(6), 1035–1042. <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Ferrer-García, M., García-Rodríguez, O., Pericot-Valverde, I., Yoon, J. H., Secades-Villa, R., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2012). Predictors of Smoking Craving During Virtual Reality Exposure. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 21(4), 423–434. https://doi.org/10.1162/PRES_a_00125
- Festinger, D. S., Lamb, R. J., Kountz, M. R., Kirby, K. C., & Marlowe, D. (1995). Pretreatment dropout as a function of treatment delay and client variables.

Addictive Behaviors, 20(1), 111–115. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(94\)00052-Z](https://doi.org/10.1016/0306-4603(94)00052-Z)

Festinger, D. S., Lamb, R. J., Marlowe, D. B., & Kirby, K. C. (2002). From telephone to office: Intake attendance as a function of appointment delay. *Addictive Behaviors*, 27(1), 131–137. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(01\)00172-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(01)00172-1)

Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., & Maurage, P. (2019). Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders: The Metacognitive Hub Model. *Harvard Review of Psychiatry*, 27(5), 326–331. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000225>

Frandroid. (2023). *PS VR2: Le casque VR de Sony est enfin au juste prix grâce à un code promo*. Frandroid. https://www.frandroid.com/bons-plans/1885271_le-prix-du-casque-vr-de-sony-le-ps-vr2-devient-plus-raisonnable-grace-a-cette-offre-amazon

Freiwald, J. P., Göbel, Y., Mostajeran, F., & Steinicke, F. (2020). The cybersickness susceptibility questionnaire: Predicting virtual reality tolerance. *Proceedings of Mensch Und Computer 2020*, 115–118. <https://doi.org/10.1145/3404983.3410022>

Garrido, L. E., Frías-Hiciano, M., Moreno-Jiménez, M., Cruz, G. N., García-Batista, Z. E., Guerra-Peña, K., & Medrano, L. A. (2022). Focusing on cybersickness: Pervasiveness, latent trajectories, susceptibility, and effects on the virtual reality experience. *Virtual Reality*, 26(4), 1347–1371. <https://doi.org/10.1007/s10055-022-00636-4>

- Gauld, C., Baillet, E., Micoulaud-Franchi, J.-A., Kervran, C., Serre, F., & Auriacombe, M. (2023). The centrality of craving in network analysis of five substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *245*, 109828. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109828>
- Gerritsen, R. J. S., & Band, G. P. H. (2018). Breath of Life: The Respiratory Vagal Stimulation Model of Contemplative Activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2018.00397>
- Ghiță, A., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2018). Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review. *Addictive Behaviors*, *81*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.036>
- Goetz, C., Meynen, T., Mitcheson, L., Grey, N., Eastwood, B., Strang, J., & Marsden, J. (2019). Does craving for cocaine mediate cocaine use? Analysis of a randomized controlled pilot trial of memory-focused cognitive therapy. *Journal of Experimental Psychopathology*, *10*(3), 204380871986071. <https://doi.org/10.1177/2043808719860714>
- Goldenhersch, E., Thrul, J., Ungaretti, J., Rosencovich, N., Waitman, C., & Ceberio, M. R. (2020). Virtual Reality Smartphone-Based Intervention for Smoking Cessation: Pilot Randomized Controlled Trial on Initial Clinical Efficacy and Adherence. *Journal of Medical Internet Research*, *22*(7), e17571. <https://doi.org/10.2196/17571>
- Gwaltney, C. J., Shiffman, S., & Sayette, M. A. (2005). Situational correlates of abstinence self-efficacy. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(4), 649.

- Hallgren, K. A., Delker, B. C., & Simpson, T. L. (2018). Effects of Initiating Abstinence from Alcohol on Daily Craving and Negative Affect: Results from a Pharmacotherapy Clinical Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(3), 634–645. <https://doi.org/10.1111/acer.13591>
- Hasin, D. S., Fenton, M. C., Beseler, C., Park, J. Y., & Wall, M. M. (2012). Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 122(1), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.09.005>
- Healthy Simulation. (2018). *Is Substance Abuse Treatment Possible Through Simulated Environments in Virtual Reality? | HealthySimulation.com*. <https://www.healthysimulation.com/is-substance-abuse-treatment-possible-through-virtual-reality/>
- Heckman, B. W., Kovacs, M. A., Marquinez, N. S., Meltzer, L. R., Tsambarlis, M. E., Drobos, D. J., & Brandon, T. H. (2013). Influence of affective manipulations on cigarette craving: A meta-analysis. *Addiction*, 108(12), 2068–2078. <https://doi.org/10.1111/add.12284>
- Hernández-Serrano, O., Ghiță, A., Fernández-Ruiz, J., Monràs, M., Gual, A., Gacto, M., Porrás-García, B., Ferrer-García, M., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2021). Determinants of Cue-Elicited Alcohol Craving and Perceived Realism in Virtual Reality Environments among Patients with Alcohol Use Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/jcm10112241>

- Hone-Blanchet, A., Wensing, T., & Fecteau, S. (2014). The Use of Virtual Reality in Craving Assessment and Cue-Exposure Therapy in Substance Use Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00844>
- IHME. (2024). *Alcohol use*. <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/alcohol-use>
- Janik, P., Kosticova, M., Pecenak Prof, J., & Turcek, M. (2017). Categorization of psychoactive substances into “hard drugs” and “soft drugs”: A critical review of terminology used in current scientific literature. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(6), 636–646. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1335736>
- Johnson, B. A., Chen, Y. R., Schmitz, J., Bordnick, P., & Shafer, A. (1998). Cue reactivity in cocaine-dependent subjects: Effects of cue type and cue modality. *Addictive Behaviors*, 23(1), 7–15. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(97\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(97)00014-2)
- Karila, L., Seringe, E., Benyamina, A., & Reynaud, M. (2011). The Reliability and Validity of the French Version of the Cocaine Craving Questionnaire- Brief. *Current Pharmaceutical Design*, 17(14), 1369–1375. <https://doi.org/10.2174/138161211796150819>
- Kavanagh, D. J., Sitharthan, G., Young, R. M., Sitharthan, T., Saunders, J. B., Shockley, N., & Giannopoulos, V. (2006). Addition of cue exposure to cognitive-behaviour therapy for alcohol misuse: A randomized trial with dysphoric drinkers.

Addiction, 101(8), 1106–1116. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01488.x>

Kiyak, C., Simonetti, M. E., Norton, S., & Deluca, P. (2023). The efficacy of cue exposure therapy on alcohol use disorders: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addictive Behaviors*, 139, 107578.

Koban, L., Wager, T. D., & Kober, H. (2023). A neuromarker for drug and food craving distinguishes drug users from non-users. *Nature Neuroscience*, 26(2), 316–325. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01228-w>

Kosten, T. R., Scanley, B. E., Tucker, K. A., Oliveto, A., Prince, C., Sinha, R., Potenza, M. N., Skudlarski, P., & Wexler, B. E. (2006). Cue-Induced Brain Activity Changes and Relapse in Cocaine-Dependent Patients. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300851>

Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*, 33(7), 1318–1326. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x>

Lalande, A. (2009). savoir des usagers: De quoi parle-t-on ? *Vacarme*, 46(1), 84–88. <https://doi.org/10.3917/vaca.046.0084>

Langener, S., Van Der Nagel, J., Van Manen, J., Markus, W., Dijkstra, B., De Fuentes-Merillas, L., Klaassen, R., Heitmann, J., Heylen, D., & Schellekens, A. (2021). Clinical Relevance of Immersive Virtual Reality in the Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review and Future

Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3658.
<https://doi.org/10.3390/jcm10163658>

Lay, B. P. P., & Khoo, S. Y.-S. (2021). Associative processes in addiction relapse models: A review of their Pavlovian and instrumental mechanisms, history, and terminology. *Neuroanatomy and Behaviour*, 3.
<https://www.psycharchives.org/en/item/39220746-598f-4f34-a222-38643c16e695>

Lebiecka, Z., Skoneczny, T., Tyburski, E., Samochowicz, J., & Kucharska-Mazur, J. (2021). Is Virtual Reality Cue Exposure a Promising Adjunctive Treatment for Alcohol Use Disorder? *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2972.
<https://doi.org/10.3390/jcm10132972>

Lee, J. H., Ku, J., Kim, K., Kim, B., Kim, I. Y., Yang, B.-H., Kim, S. H., Wiederhold, B. K., Wiederhold, M. D., Park, D.-W., Lim, Y., & Kim, S. I. (2003). Experimental Application of Virtual Reality for Nicotine Craving through Cue Exposure. *CyberPsychology & Behavior*, 6(3), 275–280.
<https://doi.org/10.1089/109493103322011560>

Lehoux, T., Capobianco, A., Lacoste, J., Rollier, S., Mopsus, Y., Melgire, M., Lecuyer, F., Gervilla, M., & Weiner, L. (2024). Virtual reality cue-exposure therapy in reducing cocaine craving: The Promoting Innovative COgnitive behavioral therapy for Cocaine use disorder (PICOC) study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 25(1), 421. [https://doi.org/10.1186/s13063-024-08275-](https://doi.org/10.1186/s13063-024-08275-7)

- Lehoux, T., Porche, C. N., Capobianco, A., Gervilla, M., Lecuyer, F., Anthouard, J., & Weiner, L. (2024). Towards virtual reality exposure therapy for cocaine use disorder: A feasibility study of inducing cocaine craving through virtual reality. *Addictive Behaviors Reports*, *19*, 100549. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2024.100549>
- Lescop, L. (2017). 360° vision, from panoramas to VR. In T. Maver (Ed.), *ENVISIONING ARCHITECTURE: SPACE / TIME / MEANING* (Vol. 1, pp. 226–232). Published by the Mackintosh School of Architecture and the School of Simulation and Visualization at the Glasgow School of Art. <https://hal.science/hal-01584883>
- Lessiter, J., Freeman, J., Keogh, E., & Davidoff, J. (2001). A Cross-Media Presence Questionnaire: The ITC-Sense of Presence Inventory. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *10*(3), 282–297. <https://doi.org/10.1162/105474601300343612>
- Li, P., Wu, P., Xin, X., Fan, Y.-L., Wang, G.-B., Wang, F., Ma, M.-Y., Xue, M.-M., Luo, Y.-X., Yang, F.-D., Bao, Y.-P., Shi, J., Sun, H.-Q., & Lu, L. (2015). Incubation of alcohol craving during abstinence in patients with alcohol dependence. *Addiction Biology*, *20*(3), 513–522. <https://doi.org/10.1111/adb.12140>
- Li, T., Boutron, I., Salman, R. A.-S., Cobo, E., Flemyng, E., Grimshaw, J. M., & Altman, D. G. (2016). Review and publication of protocol submissions to *Trials* – what have we learned in 10 years? *Trials*, *18*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1743-0>
- Lundahl, L. H., & Greenwald, M. K. (2016). Magnitude and duration of cue-induced craving for marijuana in volunteers with cannabis use disorder. *Drug and*

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.004>

Maestracci. (2001). *Drogues: Savoir plus risquer moins / [dir. éditoriale Nicole Maestracci]* (Ed. mise à jour). Ed. du Seuil.

Magill, M., & Longabaugh, R. (2013). Efficacy combined with specified ingredients: A new direction for empirically supported addiction treatment: EST and specificity. *Addiction*, 108(5), 874–881. <https://doi.org/10.1111/add.12013>

Magill, M., & Ray, L. A. (2009). Cognitive-Behavioral Treatment With Adult Alcohol and Illicit Drug Users: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70(4), 516–527. <https://doi.org/10.15288/jsad.2009.70.516>

Magill, M., Ray, L., Kiluk, B., Hoadley, A., Bernstein, M., Tonigan, J. S., & Carroll, K. (2019). A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: Treatment efficacy by contrast condition. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(12), 1093.

Malbos, E., Borwell, B., Einig-Iscaïn, M., Korchia, T., Cantalupi, R., Boyer, L., & Lancon, C. (2023). Virtual reality cue exposure therapy for tobacco relapse prevention: A comparative study with standard intervention. *Psychological Medicine*, 53(11), 5070–5080. <https://doi.org/10.1017/S0033291722002070>

Margolin, A., Avants, S. K., & Kosten, T. R. (1994). Cue-elicited cocaine craving and autogenic relaxation: Association with treatment outcome. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 11(6), 549–552. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0740-5472(94)90006-X)

- Marissen, M. A. E., Franken, I. H. A., Blanken, P., van den Brink, W., & Hendriks, V. M. (2007). Cue Exposure Therapy for the Treatment of Opiate Addiction: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76(2), 97–105. <https://doi.org/10.1159/000097968>
- Marsden, J., Goetz, C., Meynen, T., Mitcheson, L., Stillwell, G., Eastwood, B., Strang, J., & Grey, N. (2017). Memory-focused cognitive therapy for cocaine use disorder: Rationale, design and protocol for an external pilot randomised controlled trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 8, 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.009>
- Marsden, J., Goetz, C., Meynen, T., Mitcheson, L., Stillwell, G., Eastwood, B., Strang, J., & Grey, N. (2018). Memory-Focused Cognitive Therapy for Cocaine Use Disorder: Theory, Procedures and Preliminary Evidence From an External Pilot Randomised Controlled Trial. *EBioMedicine*, 29, 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.039>
- Martin, T., LaRowe, S. D., & Malcolm, R. (2010). Progress in Cue Exposure Therapy for the Treatment of Addictive Disorders: A Review Update. *The Open Addiction Journal*, 3(1). <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TOADDJ-3-92>
- Matone, A., Gandin, C., Ghirini, S., & Scafato, E. (2022). Alcohol and Substance Use Disorders Diagnostic Criteria Changes and Innovations in ICD-11: An Overview. *Clinical Psychology in Europe*, 4(Spec Issue), e9539. <https://doi.org/10.32872/cpe.9539>
- Mauro, F. (2014). *Histoire du café*. Desjonquères.

- May, J., Andrade, J., Kavanagh, D. J., Feeney, G. F. X., Gullo, M. J., Statham, D. J., Skorka-Brown, J., Connolly, J. M., Cassimatis, M., Young, R. McD., & Connor, J. P. (2014). The Craving Experience Questionnaire: A brief, theory-based measure of consummatory desire and craving. *Addiction*, *109*(5), 728–735. <https://doi.org/10.1111/add.12472>
- Mazza, M., Kammler-Sücker, K., Leménager, T., Kiefer, F., & Lenz, B. (2021). Virtual reality: A powerful technology to provide novel insight into treatment mechanisms of addiction. *Translational Psychiatry*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01739-3>
- Mehta, K., Hoadley, A., Ray, L. A., Kiluk, B. D., Carroll, K. M., & Magill, M. (2021). Cognitive-Behavioral Interventions Targeting Alcohol or Other Drug Use and Co-Occurring Mental Health Disorders: A Meta-Analysis. *Alcohol and Alcoholism*, *56*(5), 535–544. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agab016>
- Mellentin, A. I., Skøt, L., Nielsen, B., Schippers, G. M., Nielsen, A. S., Stenager, E., & Juhl, C. (2017). Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *57*, 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.07.006>
- MILDECA. (2024). *L'Essentiel sur... La cocaïne: Une diffusion en progression, des risques méconnus* | MILDECA. <https://www.drogues.gouv.fr/lessentiel-sur-la-cocaine-une-diffusion-en-progression-des-risques-meconnus>
- Milgram, P., & Kishino, F. (1994). *A Taxonomy of Mixed Reality Visual Displays*. https://search.ieice.org/bin/summary.php?id=e77-d_12_1321

- Morel, A. (2019). Chapitre 1. Histoire. In *Addictologie: Vol. 3e éd.* (pp. 1–13). Dunod.
<https://doi.org/10.3917/dunod.morel.2019.01.0001>
- Niaura, R., Abrams, D. B., Pedraza, M., Monti, P. M., & Damaris J., R. (1992). Smokers' reactions to interpersonal interaction and presentation of smoking cues. *Addictive Behaviors*, 17(6), 557–566. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(92\)90065-4](https://doi.org/10.1016/0306-4603(92)90065-4)
- Niaura, R., Shadel, W. G., Abrams, D. B., Monti, P. M., Rohsenow, D. J., & Sirota, A. (1998). Individual differences in cue reactivity among smokers trying to quit: Effects of gender and cue type. *Addictive Behaviors*, 23(2), 209–224.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(97\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(97)00043-9)
- Nieto, S. J., Du, H., Meredith, L. R., Donato, S., Magill, M., & Ray, L. A. (2024). Leveraging meta-regression to test if medication effects on cue-induced craving are associated with clinical efficacy. *Psychopharmacology*, 241(8), 1679–1689. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06589-7>
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 179.
- Paris, M. M., Carter, B. L., Traylor, A. C., Bordnick, P. S., Day, S. X., Armsworth, M. W., & Cinciripini, P. M. (2011). Cue reactivity in virtual reality: The role of context. *Addictive Behaviors*, 36(7), 696–699.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.01.029>
- 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. (2014). Comparison of the Effectiveness of Virtual Cue Exposure Therapy and Cognitive Behavioral Therapy for Nicotine

- Dependence. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 17(4), 262–267. <https://doi.org/10.1089/cyber.2013.0253>
- Parsons, T. D. (2021). Ethical Challenges of Using Virtual Environments in the Assessment and Treatment of Psychopathological Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/jcm10030378>
- Pericot-Valverde, I., Germeroth, L. J., & Tiffany, S. T. (2016). The use of virtual reality in the production of cue-specific craving for cigarettes: A meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 18(5), 538–546.
- Pericot-Valverde, I., Secades-Villa, R., Gutiérrez-Maldonado, J., & García-Rodríguez, O. (2014). Effects of Systematic Cue Exposure Through Virtual Reality on Cigarette Craving. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(11), 1470–1477. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu104>
- Petronis, K. R., Samuels, J. F., Moscicki, E. K., & Anthony, J. C. (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25(4), 193–199. <https://doi.org/10.1007/BF00782961>
- Pfau, G., & Morel, A. (2012). 11. Réduction des risques selon les produits. In *L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie* (pp. 146–185). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.morel.2012.01.0146>
- Remedios, J., Woods, C., Tardif, C., Janak, P. H., & Chaudhri, N. (2014). Pavlovian-conditioned alcohol-seeking behavior in rats is invigorated by the interaction between discrete and contextual alcohol cues: Implications for relapse. *Brain and Behavior*, 4(2), 278–289. <https://doi.org/10.1002/brb3.216>

- Reynaud, M., Parquet, J.-P., & Lagrue, G. (1999). *Les Pratiques addictives: Usage, usage nocif et dépendance aux substances* | *vie-publique.fr*. <https://www.vie-publique.fr/rapport/25141-les-pratiques-addictives-usage-usage-nocif-et-dependance-aux-substances>
- Ritchie, H., Arriagada, P., & Roser, M. (2024). Opioids, Cocaine, Cannabis, and Other Illicit Drugs. *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/illicit-drug-use>
- Roque Bravo, R., Faria, A. C., Brito-da-Costa, A. M., Carmo, H., Mladěnka, P., Dias da Silva, D., Remião, F., & on behalf of The OEMONOM Researchers. (2022). Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern. *Toxins*, *14*(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/toxins14040278>
- Rosenthal, Ebrahimi, C., Wedemeyer, F., Romanczuk-Seiferth, N., & Beck, A. (2022). The Treatment of Substance Use Disorders: Recent Developments and New Perspectives. *Neuropsychobiology*, *81*(5), 451–472. <https://doi.org/10.1159/000525268>
- Rosenthal, R. J., & Faris, S. B. (2019). The etymology and early history of ‘addiction.’ *Addiction Research & Theory*, *27*(5), 437–449. <https://doi.org/10.1080/16066359.2018.1543412>
- Saladin, M. E., Brady, K. T., Graap, K., & Rothbaum, B. O. (2006). A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Addictive Behaviors*, *31*(10), 1881–1894. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.01.004>

- Saunders, J. B. (2017). Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(4), 227–237. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000332>
- Segawa, T., Baudry, T., Bourla, A., Blanc, J.-V., Peretti, C.-S., Mouchabac, S., & Ferreri, F. (2020). Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1409. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01409>
- Seo, D., & Sinha, R. (2014). Chapter 21—The neurobiology of alcohol craving and relapse. In E. V. Sullivan & A. Pfefferbaum (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 125, pp. 355–368). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00021-5>
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., & Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Sevilla, G. (2022). *Meta captures 90% of VR headset market share*. EMARKETER. <https://www.emarketer.com/content/meta-captures-90-of-vr-headset-market-share>
- Shadel, W. G., Niaura, R., & Abrams, D. B. (2001). Effect of different cue stimulus delivery channels on craving reactivity: Comparing in vivo and video cues in regular cigarette smokers. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 32(4), 203–209. [https://doi.org/10.1016/S0005-7916\(01\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7916(01)00035-0)

- Simon, J., Etienne, A.-M., Bouchard, S., & Quertemont, E. (2020). Alcohol Craving in Heavy and Occasional Alcohol Drinkers After Cue Exposure in a Virtual Environment: The Role of the Sense of Presence. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 124. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00124>
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M. J., & Rounsaville, B. J. (2006). Stress-Induced Cocaine Craving and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses Are Predictive of Cocaine Relapse Outcomes. *Archives of General Psychiatry*, *63*(3), 324–331. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.324>
- Skarbez, R., Smith, M., & Whitton, M. C. (2021). Revisiting Milgram and Kishino's Reality-Virtuality Continuum. *Frontiers in Virtual Reality*, *2*. <https://doi.org/10.3389/frvir.2021.647997>
- Skeva, R., Gregg, L., Jay, C., & Pettifer, S. (2021). Views of Practitioners and Researchers on the Use of Virtual Reality in Treatments for Substance Use Disorders. *Frontiers in Psychology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.606761>
- Skinner, M. D., & Aubin, H.-J. (2010). Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(4), 606–623. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.024>
- Spilka, S. (2024). *Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2023*.
- Spilka, S., Le Nézet, O., Janssen, E., Brissot, A., Philippon, A., & Chyderiotis, S. (2019). Drogues: Perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers. *Tendances*, *131*, 5–7.

- Spilka, S., Richard, J.-B., Le Nézet, O., Janssen, E., Brissot, A., Philippon, A., Shah, J., Chyderiotis, S., Andler, R., & Cogordan, C. (2018). Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Tendances*, 128, 1–6.
- Spring Hill Recovery Center. (2024). How To Identify Crack: Look, Smell, Taste & Paraphernalia. *Spring Hill Recovery*.
<https://springhillrecovery.com/stimulants/crack-cocaine/identification/>
- Spronk, D. B., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1838–1859.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.003>
- Staiger, PetraK., & White, JasonM. (1988). Conditioned alcohol-like and alcohol-opposite responses in humans. *Psychopharmacology*, 95(1).
<https://doi.org/10.1007/BF00212773>
- Szalavitz, M., Rigg, K. K., & Wakeman, S. E. (2021). Drug dependence is not addiction—And it matters. *Annals of Medicine*, 53(1), 1989–1992.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1995623>
- Techno+. (2024). Techno+: Une association de santé communautaire en free party. *Techno+*. <https://technoplus.org/une-association-de-sante-communautaire/>
- Thomas, G., Chatim, A., Ganju, N., Abdo, M., Kankaria, A., Shankar, N., Thomas, J., Elnasseh, A., Aabye, J., Lewis, K., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2023). Chapter 12—Systematic review and meta-analysis. In A. D. Kaye, R. D. Urman, E. M. Cornett, & A. N. Edinoff (Eds.), *Substance Use and Addiction Research* (pp.

133–144). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98814-8.00022-6>

Tiffany, S. T. (1992). A critique of contemporary urge and craving research: Methodological, psychometric, and theoretical issues. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 14(3), 123–139. [https://doi.org/10.1016/0146-6402\(92\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0146-6402(92)90005-9)

Tiffany, S. T., Friedman, L., Greenfield, S. F., Hasin, D. S., & Jackson, R. (2012). Beyond drug use: A systematic consideration of other outcomes in evaluations of treatments for substance use disorders. *Addiction*, 107(4), 709–718. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03581.x>

Tiffany, S. T., & Wray, J. M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1248(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>

Tsamitros, N., Sebold, M., Gutwinski, S., & Beck, A. (2021). Virtual Reality-Based Treatment Approaches in the Field of Substance Use Disorders. *Current Addiction Reports*, 8(3), 399–407. <https://doi.org/10.1007/s40429-021-00377-5>

UNODC. (2023a). *Global Report on Cocaine 2023*. United Nations : Office on Drugs and Crime. [//www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2023/March/cocaine-trafficking-diversifying-through-new-hubs-and-groups--with-global-supply-at-record-levels--says-new-report-from-the-united-nations-office-on-drugs-and-crime.html](https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2023/March/cocaine-trafficking-diversifying-through-new-hubs-and-groups--with-global-supply-at-record-levels--says-new-report-from-the-united-nations-office-on-drugs-and-crime.html)

- UNODC. (2023b). *World Drug Report 2023*. United Nations : Office on Drugs and Crime. [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html)
- Unrod, M., Drobles, D. J., Stasiewicz, P. R., Ditre, J. W., Heckman, B., Miller, R. R., Sutton, S. K., & Brandon, T. H. (2014). Decline in Cue-Provoked Craving During Cue Exposure Therapy for Smoking Cessation. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(3), 306–315. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt145>
- Vafaie, N., & Kober, H. (2022a). Association of Drug Cues and Craving With Drug Use and Relapse: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(7), 641–650. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1240>
- Vafaie, N., & Kober, H. (2022b). Association of Drug Cues and Craving With Drug Use and Relapse: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(7), 641. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1240>
- Verdon, J. (2002). *Boire au Moyen Age*. Perrin.
- Veron, S. (2024). *CARACTÉRISTIQUES DES PERSONNES PRISES EN CHARGE DANS LES CSAPA EN 2021—Recherche Google*. OFDT. https://www.google.com/search?q=CARACT%C3%89RISTIQUES+DES+PERSONNES+PRISES+EN+CHARGE+DANS+LES+CSAPA+EN+2021&rlz=1C1CHBF_frFR1032FR1032&oq=CARACT%C3%89RISTIQUES+DES+PERSONNES+PRISES+EN+CHARGE+DANS+LES+CSAPA+EN+2021&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBg_gAEEUYOTIGCAEQRRg90gEHNDEzajBqNKgCALACAQ&sourceid=chrome&ie=UTF-8

- Volkow, N. D., Gordon, J. A., & Koob, G. F. (2021). Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2230–2232. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01069-4>
- Vorspan, F., Bellais, L., Romo, L., Bloch, V., Neira, R., & Lépine, J.-P. (2012). The Obsessive–Compulsive Cocaine Scale (OCCS): A Pilot Study of a New Questionnaire for Assessing Cocaine Craving. *The American Journal on Addictions*, 21(4), 313–319. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00248.x>
- Vorspan, F., Fortias, M., Zerdazi, E., Karsinti, E., Bloch, V., Lépine, J.-P., Bellivier, F., Brousse, G., van den Brink, W., & Derks, E. M. (2015). Self-reported cue-induced physical symptoms of craving as an indicator of cocaine dependence. *The American Journal on Addictions*, 24(8), 740–743. <https://doi.org/10.1111/ajad.12303>
- Wagner, F. A., & Anthony, J. C. (2002). From First Drug Use to Drug Dependence: Developmental Periods of Risk for Dependence upon Marijuana, Cocaine, and Alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 479–488. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00367-0)
- Wang, G., Shi, J., Chen, N., Xu, L., Li, J., Li, P., Sun, Y., & Lu, L. (2013). Effects of Length of Abstinence on Decision-Making and Craving in Methamphetamine Abusers. *PLOS ONE*, 8(7), e68791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068791>
- Wang, Y., Liu, M., & Shen, Z. (2019). A virtual reality counterconditioning procedure to reduce methamphetamine cue-induced craving. *Journal of Psychiatric Research*, 116, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.06.007>

- Weiss, L., McCoy, K., Kluger, M., & Finkelstein, R. (2004). Access to and use of health care: Perceptions and experiences among people who use heroin and cocaine. *Addiction Research & Theory*, *12*(2), 155–165. <https://doi.org/10.1080/1606635031000155099>
- Wiebe, A., Kannen, K., Selaskowski, B., Mehren, A., Thöne, A.-K., Pramme, L., Blumenthal, N., Li, M., Asché, L., Jonas, S., Bey, K., Schulze, M., Steffens, M., Pensel, M. C., Guth, M., Rohlfen, F., Ekhlās, M., Lügering, H., Fileccia, H., ... Braun, N. (2022). Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *98*, 102213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213>
- Wikimedia Commons. (2024a). *London from the Roof of Albion Mills* [Colour aquatint mounted on linen]. Lancaster House. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Panorama_of_London_Barker.jpg?uselang=fr
- Wikimedia Commons. (2024b). *Search media—Wikimedia Commons*. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?go=Go&search=telesphere&title=Special%3AMediaSearch>
- Wilson, S. J., & Sayette, M. A. (2015). Neuroimaging craving: Urge intensity matters. *Addiction*, *110*(2), 195–203. <https://doi.org/10.1111/add.12676>
- Winkler, M. H., Li, Y., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2023). Modulation of smoking cue reactivity by social context—Implications for exposure therapy in virtual

reality. *Frontiers in Virtual Reality*, 4.

<https://doi.org/10.3389/frvir.2023.926679>

World Bank Open Data. (2024). *World Bank Open Data*. World Bank Open Data.

<https://data.worldbank.org>

World Population Review. (2024). *Countries Where Cocaine Is Legal 2024*.

<https://worldpopulationreview.com/country-rankings/countries-where-cocaine-is-legal>

Worley, J. (2019). Virtual Reality for Individuals With Substance Use Disorders.

Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services, 57(6), 15–19.

<https://doi.org/10.3928/02793695-20190430-01>

Zapata, F., Matey, J. M., Montalvo, G., & García-Ruiz, C. (2021). Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*,

163, 105877. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105877>

L'induction de *craving* subjectif par exposition en réalité virtuelle aux stimuli d'usage de cocaïne :

Fondations empiriques et perspectives cliniques vers la thérapie par exposition en réalité virtuelle pour le trouble d'usage de cocaïne.

Résumé

Le *craving*, ou l'envie irrésistible de consommer, peut être induit par exposition aux stimuli d'usage de cocaïne et représente une cible thérapeutique d'intérêt dans le traitement du trouble d'usage de cocaïne (TUC). Nombre d'études suggèrent le potentiel de l'exposition par réalité virtuelle (ERV) dans l'induction, l'évaluation et la prise en charge du *craving*. Cependant, aucune étude ne s'était centrée sur la faisabilité d'induire en ERV un *craving* dans l'usage de cocaïne en général, qui est un préalable à son utilisation clinique dans le TUC. Dans une 1ère étude, nous développons un environnement d'ERV aux stimuli d'usage de cocaïne libre d'accès, à partir duquel nous suggérons l'acceptabilité de l'induction de *craving* de cocaïne en ERV (Gervilla et al., 2022 ; Lehoux et al., 2024a). Dans une méta-analyse, nous démontrons que l'ERV aux stimuli d'usage est capable d'induire de larges et stables hausses de *craving* subjectif au travers des substances (Lehoux et al., 2024b). Enfin, nous présentons un protocole en cours d'étude contrôlée randomisée visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de la thérapie par ERV dans la réduction du *craving* induit dans le TUC (Lehoux et al., 2024c). Nos travaux corroborent la faisabilité de l'induction de *craving* de cocaïne par ERV aux stimuli d'usage et supportent la réalisation de futures études centrées sur l'application thérapeutique du *craving* en RV dans le TUC.

Mots-clés : Exposition aux stimuli ; Réalité virtuelle ; *Craving* ; Thérapie par exposition aux stimuli ; Trouble d'usage de cocaïne ; Revue systématique ; Méta-analyse

Abstract

Craving, *i.e.*, the irresistible desire to use substance, can be induced in exposure to cocaine cues and is a key therapeutical target for treating cocaine use disorder (CUD). Many studies suggest that virtual reality exposure (VRE) might be of interest for inducing, evaluating and addressing craving. However, no study investigated the feasibility of inducing cocaine craving in the overall cocaine use, which is a prior to its clinical application for CUD. In a 1st study, we developed an open-access cocaine cue-VRE environment, from which we suggested the acceptability of inducing cocaine craving in VRE (Gervilla et al., 2022; Lehoux et al., 2024a). In a meta-analysis, we showed that substance cue-VRE is capable to induce large and stable subjective craving increases across substances (Lehoux and al., 2024b). Finally, we introduce an on-going randomized controlled study protocol aiming to evaluate the VRE therapy feasibility and efficacy in reducing cue-induced craving in CUD (Lehoux and al., 2024c). Our work corroborates the feasibility of inducing cocaine craving in cue-VRE and steers future research towards further craving-focused VR therapeutical applications for CUD.

Keywords : Cue-exposure ; Virtual reality ; Craving ; Cue-exposure therapy ; Cocaine use disorder ; Systematic review ; Meta-analysis