

Rapport de recherche

PROGRAMME ACTIONS CONCERTÉES

Comprendre le lien entre le jeu problématique et les troubles psychotiques chez les jeunes : une nouvelle voie vers le rétablissement?

Chercheuse principale

Marie-France Demers, Université Laval

Cochercheur.e.s

Marc-André Roy, Université Laval ; Amal-Abdel Baki ; Université de Montréal ; Isabelle Giroux, Université Laval ; Michel Dorval, Université Laval.

Collaboratrices ou collaborateurs

Michel Gilbert, (à l'époque) MSSS ; Sophie L'Heureux, Université Laval ; Esthel Malenfant, Université Laval ; Luc Vigneault, Université Laval.

Établissement gestionnaire de la subvention

Université Laval

Numéro du projet de recherche

2020-OJUR-286304

Titre de l'Action concertée

Programme de recherche sur les impacts socioéconomiques des jeux de hasard et d'argent (volet
Projet de recherche)

Partenaire(s) de l'Action concertée

Le Ministère de la Santé et Services Sociaux et le Fonds de recherche du Québec – Société et culture (FRQSC)

TABLE DES MATIÈRES

A. CONTEXTE DE LA RECHERCHE.....	4
A.1 Problématique	4
A.2 Questions de recherche et hypothèses.....	6
A.3 Objectifs poursuivis	7
B. PISTES DE SOLUTION EN LIEN AVEC LES RÉSULTATS, RETOMBÉES ET IMPLICATIONS DES TRAVAUX	8
B.1 Auditoires ciblés.....	8
B.2 Signification des conclusions	8
B.3 Retombées immédiates et prévues.....	9
B.4 Généralisation des résultats et limites	11
B.5 Messages clés.....	12
B.6 Principales pistes de solution.....	12
C. MÉTHODOLOGIE.....	13
C.1 Approche méthodologique	13
C.2 Cueillette des données	13
C.3 Échantillon	13
C.4 Stratégies d'analyse	13
D. RÉSULTATS	14
D.1 Principaux résultats.....	14

D.2 Conclusions et pistes de solution	19
D.3 Contribution à l'avancement des connaissances	20
E. PISTES DE RECHERCHE	21
E.1 Nouvelles pistes et questions de recherche	21
E.2 Principale piste de solution.....	21
F. PRINCIPALES RÉFÉRENCES	23
ANNEXES	25
ANNEXE 1. BIBLIOGRAPHIE COMPLÈTE.....	26
ANNEXE 2. GRAPHERS ACYCLIQUES DIRIGÉS – NON-AJUSTÉS.....	32
ANNEXE 3. GRAPHERS ACYCLIQUES DIRIGÉS –AJUSTÉS	33
ANNEXE 4. PUBLICATION #1.....	34
ANNEXE 5. PUBLICATION #2.....	35
ANNEXE 6. PUBLICATION #3.....	36
ANNEXE 7. PUBLICATION #4.....	37
ANNEXE 8. PUBLICATION #5.....	38
ANNEXE 9. PUBLICATION #6.....	39
ANNEXE 10. PUBLICATION #7.....	40

A. CONTEXTE DE LA RECHERCHE

A.1 Problématique

Les troubles psychotiques touchent environ 3 % de la population mondiale et sont associés à une invalidité et une morbidité significatives,^{1, 2} notamment une réduction de l'espérance de vie de 10 à 20 ans par rapport à la population générale.³ Bien que l'utilisation des antipsychotiques soit associée à une réduction du risque d'hospitalisation psychiatrique et de mortalité,⁴⁻⁶ les taux de rétablissement des personnes présentant un premier épisode de psychose (PEP) demeurent aussi bas que 21 %.⁷ À cet égard, les programmes d'intervention précoce pour les PEP (PPEP) ont été associés à de meilleurs résultats par rapport aux soins usuels et sont devenus la norme de soins.⁸ Cependant, bien que ces PPEP soient associés à une réduction du risque de suicide,⁹ à des taux accrus de retour au travail/école et à des réductions de la gravité des symptômes,⁸ les preuves disponibles sur leur impact sur le rétablissement à long terme suggèrent des bénéfices marginaux seulement par rapport aux soins usuels.⁷ Ainsi, un consensus émergent parmi les cliniciens et les chercheurs est que l'accent traditionnellement mis sur le trouble psychiatrique principal à traiter doit être déplacé vers la personne dans sa globalité et la pluralité de ses besoins.^{10, 11} Ce changement de paradigme reconnaît l'impératif d'utiliser une approche holistique pour traiter à la fois les troubles psychotiques et leurs comorbidités, y compris les conditions psychiatriques et physiques.¹²

Les comorbidités psychiatriques sont courantes chez les personnes atteintes de troubles psychotiques et entravent considérablement le rétablissement ; elles incluent le plus fréquemment les troubles liés à l'utilisation de substances (TUS),¹³

les troubles de la personnalité¹⁴ et les troubles anxieux.¹⁵ Bien que la littérature sur les troubles psychotiques et les TUS soit abondante,¹⁶ celle sur les addictions comportementales comorbides en est encore à ses balbutiements.¹⁷ En particulier, il existe des preuves d'une relation complexe entre les troubles psychotiques et le jeu problématique (JPB), y compris ce qui pourrait être considéré comme la forme plus sévère du trouble lié aux jeux de hasard et d'argent (TJHA) tel que défini par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5).¹⁸ Dans deux méta-analyses récentes réalisées par notre équipe, la prévalence du JPB parmi les personnes atteintes de troubles psychotiques a été estimée à 8,7 % (12 études, 3443 individus),¹⁹ tandis que la prévalence des troubles psychotiques parmi les joueurs problématiques a été estimée à 4,9 % (22 études, 19 131 individus).²⁰ Bien que ces résultats suggèrent que les personnes atteintes de troubles psychotiques pourraient être à risque accru de JPB par rapport à la population générale – la prévalence estimée du JPB dans ce dernier groupe étant de 1,3 %²¹ – aucune comparaison directe n'a été faite.¹⁹

Les facteurs de risque du JPB identifiés dans les échantillons de la population générale incluent le sexe masculin, le jeune âge, le statut célibataire, le faible niveau d'éducation, la précarité socio-économique et les comorbidités incluant les TUS.^{22, 23} Bien qu'il existe peu de preuves quant à savoir si ceux-ci s'appliquent aux personnes atteintes de troubles psychotiques,¹⁷ beaucoup d'entre eux sont fréquents dans ce groupe. En particulier, les adultes suivis dans les PPEP peuvent être encore plus vulnérables au JPB, étant donné la surreprésentation de jeunes hommes célibataires avec des conditions comorbides psychiatriques.²⁴ De plus, une revue de la littérature effectuée précédemment par notre équipe a mis en évidence une possible association

entre le JPB et les agonistes partiels de la dopamine, ou antipsychotiques de troisième génération (c.à.d. aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine),^{25, 26} qui sont couramment utilisés en PEP en raison de leur profil de tolérabilité favorable, (notamment au plan de la prise de poids et des perturbations caridométaboliques).²⁷ Cependant, les preuves actuellement disponibles pour soutenir une telle association se limitent à des séries de cas, des analyses de pharmacovigilance et des études rétrospectives.^{26, 28} De même, les études investiguant le JPB chez les personnes atteintes de troubles psychotiques ont été de nature transversale ou rétrospective, empêchant des conclusions fermes sur les facteurs de risque potentiels spécifiques à cette population.^{17, 19} Les données sont encore plus rares pour les individus avec un PEP, malgré une susceptibilité potentiellement accrue au JPB tel que suggérée par une étude cas-témoins que nous avons menée au sein d'un PPEP du Québec.²⁸ Une telle connaissance permettrait d'identifier précocement les patients à risque plus élevé de JPB, d'adapter leur suivi avec des mesures préventives appropriées et d'informer la prise de décision partagée pour un traitement individualisé.

A.2 Questions de recherche et hypothèses

Les questions de recherche que nous avons tentés de répondre grâce à ce projet étaient :

- 1) L'incidence de JPB est-elle plus élevée chez les personnes présentant un PEP que celle que l'on retrouve dans la population générale ?
- 2) Qui, parmi les personnes présentant un PEP, sont les plus susceptibles de développer un JPB ?
- 3) Parmi ces mêmes personnes, est-ce que l'utilisation de certains antipsychotiques pourrait augmenter le risque de développer un JPB ?

Nos travaux de recherche antérieurs nous avaient permis d'émettre certaines hypothèses à tester. Notamment, basé sur les quelques autres études menées dans des échantillons de patients ayant un trouble psychotique et notre étude cas-témoins, nous nous attendions à ce que la prévalence de JPB en PEP soit d'environ 5 %, soit de 4 à 12 fois plus élevée que celle généralement rapportée dans la population générale. Nous pensions également que les personnes présentant une plus grande impulsivité, reflétée par davantage de troubles liés à l'utilisation de substances et de troubles de personnalité du groupe B, des conditions socio-économiques précaires (p. ex. être sans emploi, avoir un faible niveau de scolarité), et ayant des antécédents de jeu non-problématique seraient davantage susceptibles de développer un JPB en cours de suivi en PPEP. Enfin, une association était attendue entre la prise des antipsychotiques de troisième génération, principalement de l'aripiprazole, et un risque plus élevé d'émergence de JPB.

A.3 Objectifs poursuivis

Plus spécifiquement, les objectifs principaux de ce projet étaient de :

- 1) Déterminer l'incidence de JPB chez des personnes présentant un PEP ;
- 2) En identifier parmi celles-ci les facteurs de risque, incluant la prise d'antipsychotiques.

Des objectifs secondaires étaient de documenter les particularités de la pratique des jeux de hasard et d'argent chez des personnes avec un PEP, d'établir les conséquences du JPB dans cette population, et, ultimement, de proposer des pistes permettant d'adapter l'approche de traitement du JPB à cette clientèle afin de mieux soutenir leur rétablissement.

B. PISTES DE SOLUTION EN LIEN AVEC LES RÉSULTATS, RETOMBÉES ET IMPLICATIONS DES TRAVAUX

B.1 Auditoires ciblés

Notre projet de recherche est intégré aux soins de jeunes en début de d'évolution de psychose où nous œuvrons à la fois comme cliniciens et comme chercheurs. Les retombées de nos travaux visent d'abord et avant tout à mieux soutenir le rétablissement de ces jeunes et aider leurs proches. Ce sont d'ailleurs ces derniers, les proches, qui, souvent, sont les premiers à lever le voile sur l'émergence de JPB, tel qu'observé dans notre projet. Par ailleurs, nos travaux visent à outiller les intervenants de soins afin qu'ils soient en mesure de reconnaître la survenue de JPB chez ces jeunes particulièrement vulnérables pour en prévenir les conséquences qui nuisent à leur projet de vie. Nos efforts visent aussi à soutenir les gestionnaires de programme PPEP pour mieux adapter l'offre de soins à ces jeunes en tenant compte de cette comorbidité jusqu'ici peu considérée. Finalement, nos travaux tracent les bases pour les décideurs du MSSS du Québec de la nécessité du développement des approches innovantes plus adaptées, notamment par la création de corridors spécifiques de service entre les PPEP et les Centre de Réadaptation en Dépendances (CRD).

B.2 Signification des conclusions

Nos conclusions pourraient notamment conduire le MSSS du Québec à la révision du Cadre de référence des Programmes d'interventions pour PEP (PPEP),²⁹ afin d'inclure dorénavant le déploiement à large échelle de notre procédure de dépistage du JPB et TJHA dans les cliniques du Québec (il y en a 35 actuellement). En fait, ces

découvertes pourront éventuellement influencer les modalités d'intervention auprès de cette population, où cette comorbidité a jusqu'ici été très peu considérée. Cela pourrait aller jusqu'à modifier la surveillance de la pharmacothérapie ou même son choix en présence de certains facteurs de risque. Ainsi, des modifications aux lignes directrices de traitement des psychoses actuellement en vigueur pourraient en découler. Par nos travaux, les gestionnaires des PPEP mais aussi des Programmes Santé Mentale de tout le réseau seront plus sensibilisés à l'importance de la reconnaissance de cette comorbidité dans les populations auxquelles ils s'adressent. Ces derniers pourront ainsi soutenir les intervenants afin qu'ils soient en mesure de dépister cette problématique chez les personnes atteintes d'un trouble psychotique. Ils pourront aussi favoriser le développement d'alliances avec les intervenants des CRD et des programmes Santé Mentale pour optimiser des approches de soins concertées et en adéquation avec l'ensemble des besoins de la personne, dans une perspective globale de rétablissement.

B.3 Retombées immédiates et prévues

Nos travaux ajoutent aux connaissances sur une comorbidité plus fréquente que dans la population générale, mal reconnue et aux impacts socio-économiques importants pour des personnes atteintes de psychose et leurs proches. A titre d'exemple, un jeune en rémission de psychose dépensait la moitié de sa paye de commis d'épicerie dans un JHA et tardait à quitter la maison familiale, pourtant source de grandes tensions et conflits importants. Les répercussions pour le jeune étaient importantes, non seulement en lien avec l'autonomie financière mais aussi lui généraient de l'anxiété, alimentaient une faible estime de soi et étaient source de stigmatisation, notamment de la part de sa famille. Cela constituait clairement un frein au plein

potentiel de son rétablissement. Il était pourtant asymptomatique de sa psychose depuis plusieurs mois. Une fois le problème de jeu reconnu à l'occasion d'un dépistage systématique par l'intervenant PEP, un accompagnement approprié visant la réduction des méfaits a été offert, en concertation avec le soutien du CRD, et s'est avéré utile. Notons que le jeune a aussi bénéficié d'un ajustement pharmacologique conséquent.

Parmi les retombées les plus tangibles de notre projet, nous avons donc développé, testé et bonifié une procédure de dépistage systématique des TJHA, déployée dans les deux plus grandes cliniques PEP du Québec. Nos travaux ont généré des questions quant aux motivations de jeunes pour le jeu, les conséquences perçues et les facteurs d'influence ce comportement. Ces questions sont à l'origine d'un second projet (aussi financé par le FRQ-SC) qui poursuit notre programmation. Tout cela a suscité une réflexion élargie sur les addictions comportementales spécifiques à notre population. Ainsi, nous avons en parallèle développé un projet de recherche sur l'impact de la pratique du jeu vidéo, (aussi financé par le FRQ-SC). Finalement, nous nous intéressons au lien entre la pratique du jeu vidéo, l'usage de lots aléatoires et le développement de TJHA chez les jeunes atteints de psychose, projet compagnon spécifique à cette question qui bénéficie actuellement d'un financement des Instituts de recherche en Santé du Canada. Toute notre programmation pave ainsi la voie à de nouvelles connaissances en ce qui a trait aux addictions comportementales dans cette population plus à risque, déjà touchée par la psychose.

B.4 Généralisation des résultats et limites

Nous bénéficions du réseau de l'AQPPEP (Association québécoise pour premiers épisodes de psychose) pour faire connaître nos résultats sur l'ensemble du territoire, notamment pour déployer notre procédure de dépistage systématique. Nous comptons formaliser sa diffusion au cours de la prochaine année. Comme nous sommes aussi membres du Consortium canadien en intervention précoce et de la Branche francophone de l'International Early Psychosis Association, nous profiterons de ces tribunes pour faire connaître nos découvertes au plus grand nombre dans des programmes apparentés aux nôtres, et ce, jusqu'à l'international, en plus des voies de communications scientifiques usuelles (congrès, etc, voir rapport administratif). La procédure a été implantée et adaptée à la réalité de nos deux grands centres. Un des défis sera son déploiement dans des PPEP émergents, où les effectifs sont particulièrement restreints. Nous bénéficions par ailleurs de tribunes solides pour la diffusion de nos découvertes, notamment à travers les communications de nos associations professionnelles (Ordre des pharmaciens du Québec, Association des médecins psychiatres du Québec) qui appuient notre programmation. Nous avons aussi des liens de plus en plus étroits avec la Direction Santé mentale, Dépendance et Itinérance qui déploie actuellement des outils à la population générale, outils développés notamment par Pre Giroux, co-chercheure de notre projet et Pre Magali Dufour, qui collabore à notre programmation. Une des intervenantes d'une de nos deux équipes cliniques collabore à ces travaux en plus de notre étudiant aux études de 3^{ième} cycle dont la thèse s'inscrit dans notre programmation sur les addictions comportementales (Maxime Huot-Lavoie).

B.5 Messages clés

1. La survenue de JPB est 4 à 5 fois plus élevée chez les jeunes atteints d'un PEP que dans la population générale.
2. Le trouble d'usage de stimulants, la présence d'antécédents de JPB et la prise de certains antipsychotiques constituent des facteurs de risque de la survenue de JPB chez les jeunes atteints d'un PEP.
3. Le dépistage systématique de JPB, qui inclut aussi l'accès à l'information provenant des tiers, est possible et peut se déployer dans l'offre de soins des PPEP.
4. La survenue de JPB nuit au plein potentiel de rétablissement des jeunes avec PEP.

B.6 Principales pistes de solution

1. Le dépistage du JPB doit faire partie intégrante de l'offre de soins des PPEP (et possiblement des programmes en Santé Mentale).
2. Les patients, les proches, les intervenants et leurs gestionnaires doivent être sensibilisés à cette comorbidité méconnue et peu considérée jusqu'ici.
3. Des approches de soins concertées, qui incluent à la fois le traitement de la psychose mais aussi qui tient compte de la présence ou de facteurs de risque liés à la survenue/l'exacerbation de JPB, doivent être déployées, y compris en ce qui a trait au choix et au suivi du traitement pharmacologique.
4. Des accès privilégiés et des corridors de services adaptés doivent être développés entre le CRD et les PPEP pour mieux répondre aux besoins spécifiques des jeunes atteints d'un PEP chez qui survient du JPB/TJHA.

C. MÉTHODOLOGIE

C.1 Approche méthodologique

Le protocole de l'étude a été publié.³⁰ Le devis privilégié a été celui d'une étude de cohorte prospective et multicentrique, menée dans deux PPEP du Québec (à Québec et à Montréal) entre 2019 et 2023. L'inclusion de ces deux sites a permis d'assurer la représentativité des résultats à une population davantage diversifiée. Une procédure de dépistage et d'évaluation du JPB adaptée aux PPEP a été développée en collaboration avec l'équipe du Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu (CQEPTJ). L'application systématique et prospective de cette procédure par les intervenants œuvrant au sein des deux PPEP à l'étude a permis de limiter le biais de surveillance et d'augmenter la fiabilité des résultats obtenus.

C.2 Cueillette des données

Les données ont été extraites des dossiers médicaux des patients en temps réel à tous les six mois. Ces dossiers contiennent l'ensemble des variables pertinentes qui sont recueillies par les cliniciens dans le cadre du suivi systématique des clientèles.

C.3 Échantillon

Un peu plus de 500 jeunes de 18 à 35 ans avec un PEP ont été suivis, assurant une puissance statistique satisfaisante pour détecter une association cliniquement significative entre la prise d'antipsychotiques de troisième génération et le JPB.

C.4 Stratégies d'analyse

L'incidence de JPB a été directement calculée, alors que les facteurs de risque de JPB ont été examinés à l'aide de modèles de régression de Cox temps-dépendants.³¹

D. RÉSULTATS

D.1 Principaux résultats

Un total de 576 patients a été admis au sein des deux PPEP entre le 1^{er} novembre 2019 et le 1^{er} février 2023. De ce nombre, 49 ont été exclus en raison d'une perte au suivi précoce (c.à.d. moins de trois mois suivant leur admission) et huit autres en raison de la présence actuelle ou antérieure de JPB. L'âge moyen des 519 personnes qui ont constitué la cohorte à l'étude était de 24,6 ans ($\pm 4,0$) et comptait 28,1% de femmes (identité de genre auto-rapportée). La période de suivi de l'étude s'échelonnait jusqu'au 1^{er} mai 2023, ou plus tôt en cas de perte au suivi ou de survenue de JPB. Le JPB, tel qu'évalué systématiquement à l'admission des patients dans le PPEP, puis aux six mois, était défini comme la présence d'un score total ≥ 8 à l'Indice de la Gravité du Jeu Problématique (IGJP) et/ou d'un diagnostic de trouble lié aux jeux de hasard et d'argent (TJHA) posé par le psychiatre traitant selon les critères diagnostics du DSM-5. Sur une période de suivi moyenne de 390,9 jours ($\pm 281,7$), 17 personnes ont développé un JPB (incluant 12 cas de TJHA), résultant en un taux d'incidence de JPB de 2,5 cas/100 personnes-années.

Les caractéristiques à l'admission des patients ayant développés un JPB en cours de suivi ($n = 17$) ont été comparées à celles du reste de la cohorte à l'étude ($n = 502$) ; celles-ci sont présentées au **tableau 1** de la page suivante. Aucun des cas de JPB n'était de genre féminin, comparé à 146 (29,4 %) parmi le reste de la cohorte ($P = .005$). De même, aucune des personnes avec un JPB incident n'a déclaré être de l'ethnie noire/afro-américaine (vs. 18,3 %, $P = .053$) et ils étaient plus susceptibles d'être de l'ethnie blanche (94,1 % vs. 62,6 %, $P = .008$).

Tableau 1. Caractéristiques à l'admission de la cohorte à l'étude selon l'émergence de JPB.

	JPB pendant le suivi		P
	Oui (n = 17)	Non (n = 502)	
	% (n)	% (n)	
Âge, moyenne (ÉT), années	23,0 (3,6)	24,7 (4,0)	.092
Genre féminin	0,0 (0)	29,4 (146)	.005
Ethnie			
Noir/afro-américain	0,0 (0)	18,3 (89)	.053
Blanc	94,1 (16)	62,6 (305)	.008
Autre	5,9 (1)	19,1 (93)	.219
École secondaire non complétée	52,9 (9)	26,5 (107)	.025
Statut occupationnel			
À l'emploi	23,5 (4)	33,1 (164)	.407
Aux études	11,8 (2)	24,6 (122)	.385
À l'emploi et/ou aux études	35,3 (6)	50,9 (253)	.206
En couple	29,4 (5)	18,1 (89)	.218
Itinérance	5,9 (1)	12,3 (61)	.708
Antécédents de délits	35,3 (6)	17,2 (84)	.097
Sous ordonnance d'autorisation de soins	6,3 (1)	4,5 (22)	.527
Antécédents d'hospitalisation psychiatrique	58,8 (10)	63,5 (312)	.691
Principal diagnostic psychiatrique			
Trouble psychotique du spectre de la schizophrénie	94,1 (16)	84,2 (385)	.491
Trouble psychotique affectif	5,9 (1)	15,8 (72)	
Score CGI-S, moyenne (ÉT)	4,0 (1,6)	4,5 (1,4)	.248
Score SOFAS, moyenne (ÉT)	48,9 (16,7)	51,0 (13,7)	.590
Au moins un diagnostic psychiatrique comorbide	93,8 (15)	85,1 (388)	.487
Trouble lié à l'utilisation de substance	76,5 (13)	55,4 (278)	.085
Trouble lié à l'usage de l'alcool	17,6 (3)	13,5 (67)	.715
Trouble lié à l'usage de cannabis	70,6 (12)	49,8 (248)	.092
Trouble lié à l'usage de stimulant	35,3 (6)	20,7 (103)	.221
TDAH	47,1 (8)	25,0 (125)	.050
Trouble anxieux	11,8 (2)	16,7 (84)	.751
Épisode dépressif caractérisé	0,0 (0)	5,0 (25)	1.000
Trouble de la personnalité	29,4 (5)	29,5 (148)	.995
Trouble de la personnalité du groupe B	23,5 (4)	17,6 (88)	.520
Tabagisme	56,3 (9)	45,3 (183)	.388
Exposition antérieure aux antipsychotiques	41,2 (7)	36,3 (182)	.678
Prise actuelle d'antipsychotique	76,5 (13)	72,9 (366)	1.000
Antipsychotique de deuxième génération	52,9 (9)	48,8 (245)	.737
Antipsychotique de troisième génération	35,3 (6)	30,3 (152)	.659
Antipsychotique injectable à action prolongée	11,8 (2)	17,1 (86)	.750
Clozapine	0,0 (0)	1,4 (7)	1.000
Prise concomitante de psychotrope			
Médicaments pour le TDAH	11,8 (2)	3,4 (17)	.125
Antidépresseur	0,0 (0)	16,3 (82)	.089
Benzodiazépine/hypnotique	11,8 (2)	6,6 (33)	.320
Stabilisateur de l'humeur	11,8 (2)	6,0 (30)	.282
Antécédents de jeu non-problématique	35,3 (6)	13,7 (69)	.025

CGI-S, Clinical Global Impressions – Severity scale; ÉT; écart-type; JPB, jeu problématique; SOFAS, Social and Occupational Functioning Assessment Scale; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité.

Les patients avec JPB étaient également plus susceptibles de ne pas avoir complété leurs études secondaires à l'admission dans le PPEP (52,9 % vs. 26,5 %, $P = .025$) et d'avoir des antécédents de jeu non problématique (35,3 % vs. 13,7 %, $P = .025$). Dans l'ensemble, une majorité (84,6 %) des patients de la cohorte avait un diagnostic psychiatrique principal de trouble psychotique non affectif (c.à.d. de troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques) à l'admission. Environ 78 % avaient au moins un trouble de santé mentale comorbide ; les plus courants étant les troubles liés à l'usage de substances (N = 291 ; 56,1 %), les troubles de la personnalité (N = 153 ; 29,5 %) et le TDAH (N = 133 ; 25,6 %). La plupart des patients (73,0 %) recevaient également un traitement antipsychotique au moment de leur admission dans le PPEP.

Les facteurs de risque/protection potentiels pour le JPB incident ont été analysés en utilisant des modèles de régression de Cox ajustés pour l'effet du site (**tableau 2**). L'**ethnie blanche** (rapport de taux [RT] = 9,37, intervalle de confiance [IC] 95 % = 1,21 - 72,5, $P = .032$), le **trouble de l'usage de stimulants** (RT = 3,08, IC 95 % = 1,14 - 8,34, $P = .027$), l'utilisation actuelle **d'antipsychotiques de troisième génération** (RT = 4,59, IC 95 % = 1,47 - 14,3, $P = .009$), et les **antécédents de jeu non problématique** lors de l'admission (RT = 3,15, IC 95 % = 1,14 - 8,68, $P = .027$) étaient associés à un risque accru de JPB pendant le suivi. Pour tous les autres facteurs pour lesquels des RT pouvaient être calculés (c.à.d. contenait un nombre suffisant d'événements), les IC 95 % incluaient la valeur 1. Notamment, aucun RT n'a pu être calculé pour le risque de JPB selon le sexe ou le genre.

Tableau 2. Prédicteurs du JPB dans la cohorte à l'étude.

	RT ^a	IC 95%	P
Âge à l'admission	0,872	0,752 – 1,01	.069
Ethnie (blanc)	9,37	1,21 – 72,5	.032
École secondaire non complétée à l'admission	2,64	0,988 – 7,06	.053
À l'emploi	0,765	0,276 – 2,12	.606
Aux études	0,205	0,027 – 1,56	.125
À l'emploi et/ou aux études	0,544	0,201 – 1,48	.232
En couple	1,29	0,414 – 4,01	.661
Itinérance	2,66	0,557 – 12,7	.220
Antécédents de délits à l'admission	1,80	0,596 – 5,45	.297
Sous ordonnance d'autorisation de soins	1,60	0,357 – 7,22	.538
Antécédents d'hospitalisation psychiatrique à l'admission	1,35	0,364 – 4,98	.655
Hospitalisation psychiatrique (derniers 6 mois)	1,59	0,386 – 6,53	.522
Trouble psychotique affectif	1,47	0,469 – 4,60	.510
Score CGI-S	1,01	0,705 – 1,45	.952
Score SOFAS	0,996	0,963 – 1,03	.801
Au moins un diagnostic psychiatrique comorbide	1,43	0,184 – 11,2	.731
Trouble lié à l'utilisation de substance	1,91	0,658 – 5,55	.234
Trouble lié à l'usage de l'alcool	0,928	0,210 – 4,11	.922
Trouble lié à l'usage de cannabis	2,03	0,733 – 5,65	.173
Trouble lié à l'usage de stimulant	3,08	1,14 – 8,34	.027
TDAH	2,12	0,767 – 5,88	.147
Trouble anxieux	0,548	0,124 – 2,42	.428
Épisode dépressif caractérisé	1,76	0,231 – 13,4	.585
Trouble de la personnalité	0,977	0,337 – 2,83	.966
Trouble de la personnalité du groupe B	1,38	0,444 – 4,30	.576
Tabagisme	2,34	0,799 – 6,83	.121
Prise d'antipsychotique	3,23	0,310 – 24,7	.260
Prise d'antipsychotique de deuxième génération	0,502	0,174 – 1,45	.202
Prise d'antipsychotique de troisième génération	4,59	1,47 – 14,3	.009
Prise de médicaments pour le TDAH	3,56	0,797 – 15,9	.096
Prise d'antidépresseur	0,562	0,128 – 2,48	.447
Prise de stabilisateur de l'humeur	1,15	0,251 – 5,29	.856
Antécédents de jeu non-problématique à l'admission	3,15	1,14 – 8,68	.027

CGI-S, *Clinical Global Impressions – Severity scale*; IC, *intervalle de confiance*; RT, *rapport de taux*; SOFAS, *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*; TDAH, *trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité*.

^aLes RT sont ajustés pour le site.

Des 17 cas de JPB, 12 (70,6 %) sont survenus lors d'exposition à l'aripiprazole, trois avec des antipsychotiques de deuxième génération, et un avec la cariprazine. Un cas de JPB est survenu en l'absence de traitement antipsychotique. Les modèles de régression de Cox ont été ajustés pour les facteurs de confusion potentiels identifiés à l'aide de graphes acycliques dirigés (voir annexes 2 et 3).^{32, 33} En plus du site de l'étude, l'ensemble des variables d'ajustement comprenait : l'âge (à l'admission), l'identité de genre (à l'admission), l'ethnicité (à l'admission), les troubles anxieux, le trouble de la personnalité du groupe B, le trouble dépressif caractérisé, le trouble lié à l'usage de substances et les antécédents de jeu non problématique (à l'admission). Les résultats de ces analyses sont présentés dans le **tableau 3**. Pour l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération, l'IC 95 % du RT ajusté (RTa) incluait 1 (RTa = 0,323, IC 95 % = 0,101 – 1,03, $P = .057$). En revanche, l'utilisation actuelle de **tout antipsychotique de troisième génération** était associée à un risque accru de JPB (RTa = 6,54, IC 95 % = 1,94 – 22,0, $P = .002$). Une association similaire a été trouvée pour l'utilisation de l'**aripiprazole** (RTa = 4,76, IC 95 % = 1,53 – 14,8, $P = .007$) et la **cariprazine** (RTa = 54,7, IC 95 % = 3,43 – 871,2, $P = .005$).

Tableau 3. Risque de JPB avec l'utilisation de différents antipsychotiques.

	RT^a	IC 95%	P	RT ajusté^b	IC 95%	P
Prise d'antipsychotique de première/deuxième génération	0,46	0,16 – 1,3	.155	0,323	0,10 – 1,0	.057
Prise d'antipsychotique de troisième génération	4,6	1,5 – 14,3	.009	6,54	1,9 – 22,0	.002
Prise d'aripiprazole	3,6	1,2 – 10,3	.019	4,76	1,5 – 14,8	.007
Prise de cariprazine	59,2	6,2 – 568	< .001	54,7	3,4 – 871	.005

IC, intervalle de confiance; RT, rapport de taux.

^aLes RT sont ajustés pour le site.

^bLes RT sont ajustés pour l'âge (admission), le genre (admission), l'ethnie (admission), le trouble anxieux, le trouble de la personnalité du groupe B, l'épisode dépressif caractérisé, le trouble lié à l'utilisation de substance, les antécédents de jeu non-problématique (admission), et le site.

D.2 Conclusions et pistes de solution

La prévalence de JPB trouvée dans cette cohorte de personnes avec un PEP est de 4,7% (25/527 ; incluant les huit patients exclus en raison de JPB antérieur). Cette prévalence est quelque peu inférieure à celle estimée dans notre récente méta-analyse chez les personnes avec un trouble psychotique (8,7 %),¹⁹ mais elle ne diffère pas largement de celle que nous avons précédemment trouvée dans une étude cas-témoins avec la même population (6,4 %).²⁸ Surtout, bien que pas directement comparées, cette prévalence est plus élevée que celle retrouvée dans la population générale à travers le monde (1,3 %),²¹ au Canada (0,6 %) et au Québec (0,7 %).³⁴

Nos résultats suggèrent que l'impulsivité puisse être un facteur de risque de JPB chez les personnes avec un PEP, mais ceci demeure impossible à confirmer étant donné l'absence d'une mesure spécifique de cette variable. Notamment, le trouble lié à l'utilisation de stimulants et les antécédents de jeu non-problématique en particulier ont été associés à un risque accru de survenue de JPB ; ce qui n'a cependant pas été observé avec les troubles de personnalité du groupe B, pourtant caractérisés par une plus grande impulsivité. Des tendances non statistiquement significatives ont toutefois été notées en ce qui a trait au jeune âge et au genre masculin. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre les conditions socio-économiques précaires et un risque accru de JPB, hormis une tendance avec le faible niveau de scolarité. Quant à l'origine ethnique, une association contraire à celle généralement rapportée dans la population générale a été trouvée.^{35, 36} Il est donc davantage plausible qu'il s'agisse d'une association médiée par des facteurs sous-jacents tels que les différences culturelles, les conditions socio-économiques et les

comorbidités psychiatriques, plutôt que d'un effet causal de l'origine ethnique sur le JPB.

Enfin, une association significative a été trouvée entre la prise d'antipsychotiques de troisième génération (en particulier l'aripiprazole) et l'émergence de JPB, dont un risque augmenté jusqu'à 376 %. De façon importante, cette association persistait lorsque les analyses étaient ajustées pour tenir compte de facteurs confondants. Il demeure cependant impossible de déterminer s'il s'agit d'un lien de causalité en raison d'un biais de confusion résiduel (notamment l'impulsivité qui n'a pu être prise en compte) et l'absence de randomisation.

En somme, les jeunes adultes avec un PEP semblent plus vulnérables au JPB que la population générale, en particulier ceux présentant un trouble lié à l'utilisation de stimulants et un historique de jeu de hasard et d'argent. Le risque potentiel de JPB lié à l'utilisation d'antipsychotiques de troisième génération devrait être pris en considération et discuté dans le cadre d'un processus de décision partagée, avec la mise en place d'un suivi approprié pendant le traitement.

D.3 Contribution à l'avancement des connaissances

Il s'agit de la toute première étude de cohorte prospective examinant la survenue de JPB chez des personnes ayant un trouble psychotique. En plus de confirmer qu'il s'agit d'une population plus vulnérable au JPB, cette étude a permis de mettre en lumière de potentiels facteurs de risque spécifiques aux jeunes avec un PEP, ce qui n'avait pas été possible de faire jusqu'à ce jour. Les résultats renforcent également la présence d'une association entre la prise d'antipsychotiques de troisième génération, très fréquemment utilisés en raison de leur profil de tolérance avantageux, et le

développement de JPB. À cet égard, le devis prospectif, le dépistage systématique du JPB, et la prise en compte de facteurs confondants augmente la fiabilité des résultats.

E. PISTES DE RECHERCHE

E.1 Nouvelles pistes et questions de recherche

Tout d'abord, les résultats de cette étude soulignent l'importance du dépistage du JPB chez les personnes ayant un trouble psychotique, particulièrement en PPEP. La procédure de dépistage et d'évaluation du JPB développée spécifiquement pour la présente étude gagnerait à être révisée à la lumière de notre expérience en vue d'un déploiement à plus large échelle dans l'ensemble des PPEP du Québec. Ensuite, de possibles liens entre l'impulsivité, le JPB et les antipsychotiques de troisième génération ont été suggérés,^{22, 37} lesquels devront être examinés pour notamment élucider un possible lien causal entre ces médicaments et la survenue de JPB, et aussi pour identifier les personnes plus vulnérables au JPB. De tels résultats pourraient paver la voie à la modification des lignes directrices de traitement pharmacologique des troubles psychotiques ainsi qu'au cadre de référence gouvernemental balisant la pratique des PPEP du Québec. Enfin, Une meilleure compréhension des facteurs impliqués dans le développement de JPB chez ces personnes, dont les motivations menant au jeu, et de ses conséquences permettra d'adapter une approche de traitement intégrée et ainsi mieux soutenir leur rétablissement.

E.2 Principale piste de solution

Dans une seconde étude, nous intégrons des questionnaires et entrevues individuelles avec les jeunes s'adonnant au jeu, permettant d'évaluer l'impulsivité,

les motivations, les conséquences, et les préférences en termes d'approche thérapeutique. Ces connaissances mèneront à la formulation de recommandations en lien avec la prévention, le dépistage et le traitement du JPB spécifique aux jeunes avec un PEP.

F. PRINCIPALES RÉFÉRENCES

- [1] Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195687.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023.
- [3] Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-60.
- [4] Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248-71.
- [5] Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;197:274-80.
- [6] Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-93.
- [7] Hansen HG, Speyer H, Starzer M, Albert N, Hjorthøj C, Eplöv LF, et al. Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia an updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2023;49(2):297-308.
- [8] Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):555-65.
- [9] Chan SKW, Chan SWY, Pang HH, Yan KK, Hui CLM, Chang WC, et al. Association of an early intervention service for psychosis with suicide rate among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(5):458-64.
- [10] Dalgleish T, Black M, Johnston D, Bevan A. Transdiagnostic approaches to mental health problems: current status and future directions. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88(3):179-95.
- [11] Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, Davies C, Chae C, Politi P, et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*. 2019;18(2):192-207.
- [12] Corbeil O, Bérubé F-A, Artaud L, Roy M-A. [Detecting and treating comorbid disorders in first-episode psychosis: a lever for recovery]. *Sante Ment Que*. 2021;46(2):307-30.
- [13] Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-58.
- [14] Newton-Howes G, Tyrer P, North B, Yang M. The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. *Psychol Med*. 2008;38(8):1075-82.
- [15] Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):811-21.
- [16] Ward HB, Nemeroff CB, Carpenter L, Grzenda A, McDonald WM, Rodriguez CI, et al. Substance use disorders in schizophrenia: prevalence, etiology, biomarkers, and treatment. *Pers Med Psychiatry*. 2023;39-40:100106.
- [17] Sankaranarayanan A, Ramanathan P, Mathew R, Wilding H, Castle D. Disordered gambling among people with psychotic disorders: a systematic review. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):4.
- [18] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 1-947.
- [19] Corbeil O, Anderson É, Béchard L, Desmeules C, Huot-Lavoie M, Bachand L, et al. Problem gambling in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Acta Psychiatr Scand*. 2024;149(6):445-57.
- [20] Corbeil O, Béchard L, Anderson É, Huot-Lavoie M, Desmeules C, Bachand L, et al. Prevalence of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in problem gambling: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2024:In press.
- [21] Gabellini E, Lucchini F, Gattoni ME. Prevalence of problem gambling: a meta-analysis of recent empirical research (2016-2022). *J Gambl Stud*. 2023;39(3):1027-57.

- [22] Allami Y, Hodgins DC, Young M, Brunelle N, Currie S, Dufour M, et al. A meta-analysis of problem gambling risk factors in the general adult population. *Addiction*. 2021;116(11):2968-77.
- [23] Moreira D, Azeredo A, Dias P. Risk factors for gambling disorder: a systematic review. *J Gambl Stud*. 2023;39(2):483-511.
- [24] Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. The First-Episode Psychosis Outcome Study: premorbid and baseline characteristics of an epidemiological cohort of 661 first-episode psychosis patients. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(2):191-200.
- [25] Lachance A, Corbeil O, Corbeil S, Chalifour G, Breault A-S, Roy M-A, et al. Case reports of aripiprazole and problematic gambling in schizophrenia: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):393-7.
- [26] Williams BD, Lee K, Ewah SO, Neelam K. Aripiprazole and other third-generation antipsychotics as a risk factor for impulse control disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(1):39-48.
- [27] Kim DD, Barr AM, Lian L, Yuen JWY, Fredrikson D, Honer WG, et al. Efficacy and tolerability of aripiprazole versus D(2) antagonists in the early course of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):29.
- [28] Corbeil O, Corbeil S, Dorval M, Carmichael P-H, Giroux I, Jacques C, et al. Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program. *CNS Drugs*. 2021;35(4):461-8.
- [29] Delorme A, Lepage J, Caron C. Programmes d'interventions pour premiers épisodes psychotiques (PPEP): cadre de référence. 2018. Québec, QC: Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec; 1-58.
- [30] Corbeil O, Soulard M, Huot-Lavoie M, Bécharde L, Fournier É, Brodeur S, et al. Problem gambling among people with first-episode psychosis: protocol for a prospective multicenter cohort study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1).
- [31] Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):121.
- [32] Pearl J, Paz A. Confounding equivalence in causal inference. *J Causal Infer*. 2014;2(1):75-93.
- [33] Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1887-94.
- [34] Williams RJ, Leonard CA, Belanger YD, Christensen DR, El-Guebaly N, Hodgins DC, et al. Gambling and problem gambling in Canada in 2018: prevalence and changes since 2002. *Can J Psychiatry*. 2021;66(5):485-94.
- [35] Caler KR, Vargas Garcia JR, Nower L. Problem gambling among ethnic minorities: results from an epidemiological study. *Asian J Gambl Issues Public Health*. 2017;7(1):7.
- [36] Okuda M, Liu W, Cisewski JA, Segura L, Storr CL, Martins SS. Gambling disorder and minority populations: prevalence and risk factors. *Curr Addict Rep*. 2016;3(3):280-92.
- [37] Kim HS, Cassetta BD, Hodgins DC, Tomfohr-Madsen LM, McGrath DS, Tavares H. Assessing the relationship between disordered gamblers with psychosis and increased gambling severity: the mediating role of impulsivity. *Can J Psychiatry*. 2018;63(6):370-7.

ANNEXES

ANNEXE 1. BIBLIOGRAPHIE COMPLÈTE

- [1] Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195687.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023.
- [3] Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-60.
- [4] Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248-71.
- [5] Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;197:274-80.
- [6] Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-93.
- [7] Hansen HG, Speyer H, Starzer M, Albert N, Hjorthøj C, Eplöv LF, et al. Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia an updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2023;49(2):297-308.

- [8] Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):555-65.
- [9] Chan SKW, Chan SWY, Pang HH, Yan KK, Hui CLM, Chang WC, et al. Association of an early intervention service for psychosis with suicide rate among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(5):458-64.
- [10] Dalglish T, Black M, Johnston D, Bevan A. Transdiagnostic approaches to mental health problems: current status and future directions. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88(3):179-95.
- [11] Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, Davies C, Chae C, Politi P, et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*. 2019;18(2):192-207.
- [12] Corbeil O, Bérubé F-A, Artaud L, Roy M-A. [Detecting and treating comorbid disorders in first-episode psychosis: a lever for recovery]. *Sante Ment Que*. 2021;46(2):307-30.
- [13] Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-58.
- [14] Newton-Howes G, Tyrer P, North B, Yang M. The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. *Psychol Med*. 2008;38(8):1075-82.

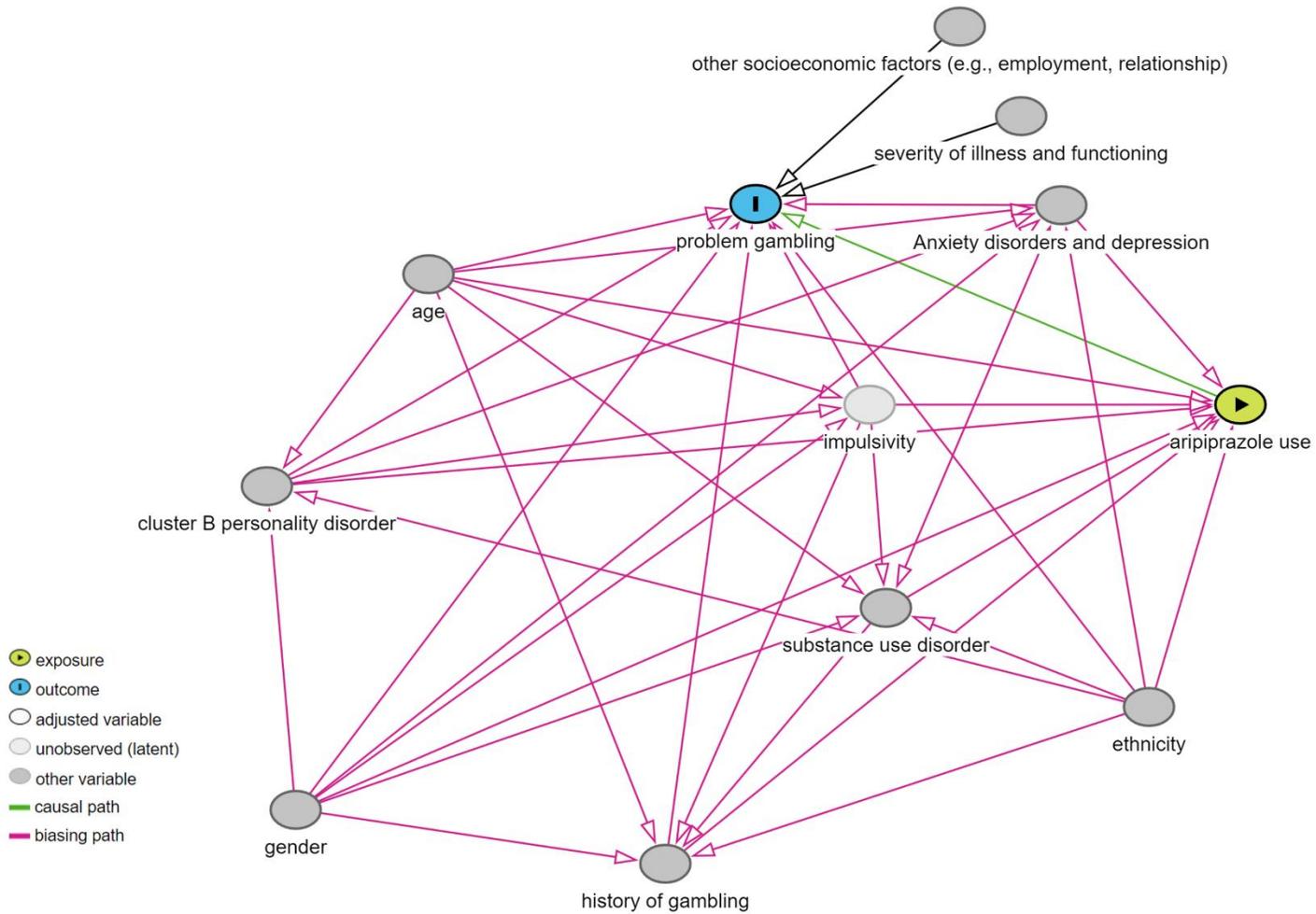
- [15] Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):811-21.
- [16] Ward HB, Nemeroff CB, Carpenter L, Grzenda A, McDonald WM, Rodriguez CI, et al. Substance use disorders in schizophrenia: prevalence, etiology, biomarkers, and treatment. *Pers Med Psychiatry.* 2023;39-40:100106.
- [17] Sankaranarayanan A, Ramanathan P, Mathew R, Wilding H, Castle D. Disordered gambling among people with psychotic disorders: a systematic review. *Schizophrenia (Heidelb).* 2024;10(1):4.
- [18] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 1-947.
- [19] Corbeil O, Anderson É, Bécharde L, Desmeules C, Huot-Lavoie M, Bachand L, et al. Problem gambling in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Acta Psychiatr Scand.* 2024;149(6):445-57.
- [20] Corbeil O, Bécharde L, Anderson É, Huot-Lavoie M, Desmeules C, Bachand L, et al. Prevalence of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in problem gambling: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2024:In press.
- [21] Gabellini E, Lucchini F, Gattoni ME. Prevalence of problem gambling: a meta-analysis of recent empirical research (2016-2022). *J Gambli Stud.* 2023;39(3):1027-57.

- [22] Allami Y, Hodgins DC, Young M, Brunelle N, Currie S, Dufour M, et al. A meta-analysis of problem gambling risk factors in the general adult population. *Addiction*. 2021;116(11):2968-77.
- [23] Moreira D, Azeredo A, Dias P. Risk factors for gambling disorder: a systematic review. *J Gambli Stud*. 2023;39(2):483-511.
- [24] Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. The First-Episode Psychosis Outcome Study: premorbid and baseline characteristics of an epidemiological cohort of 661 first-episode psychosis patients. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(2):191-200.
- [25] Lachance A, Corbeil O, Corbeil S, Chalifour G, Breault A-S, Roy M-A, et al. Case reports of aripiprazole and problematic gambling in schizophrenia: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):393-7.
- [26] Williams BD, Lee K, Ewah SO, Neelam K. Aripiprazole and other third-generation antipsychotics as a risk factor for impulse control disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(1):39-48.
- [27] Kim DD, Barr AM, Lian L, Yuen JWY, Fredrikson D, Honer WG, et al. Efficacy and tolerability of aripiprazole versus D(2) antagonists in the early course of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):29.
- [28] Corbeil O, Corbeil S, Dorval M, Carmichael P-H, Giroux I, Jacques C, et al. Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program. *CNS Drugs*. 2021;35(4):461-8.

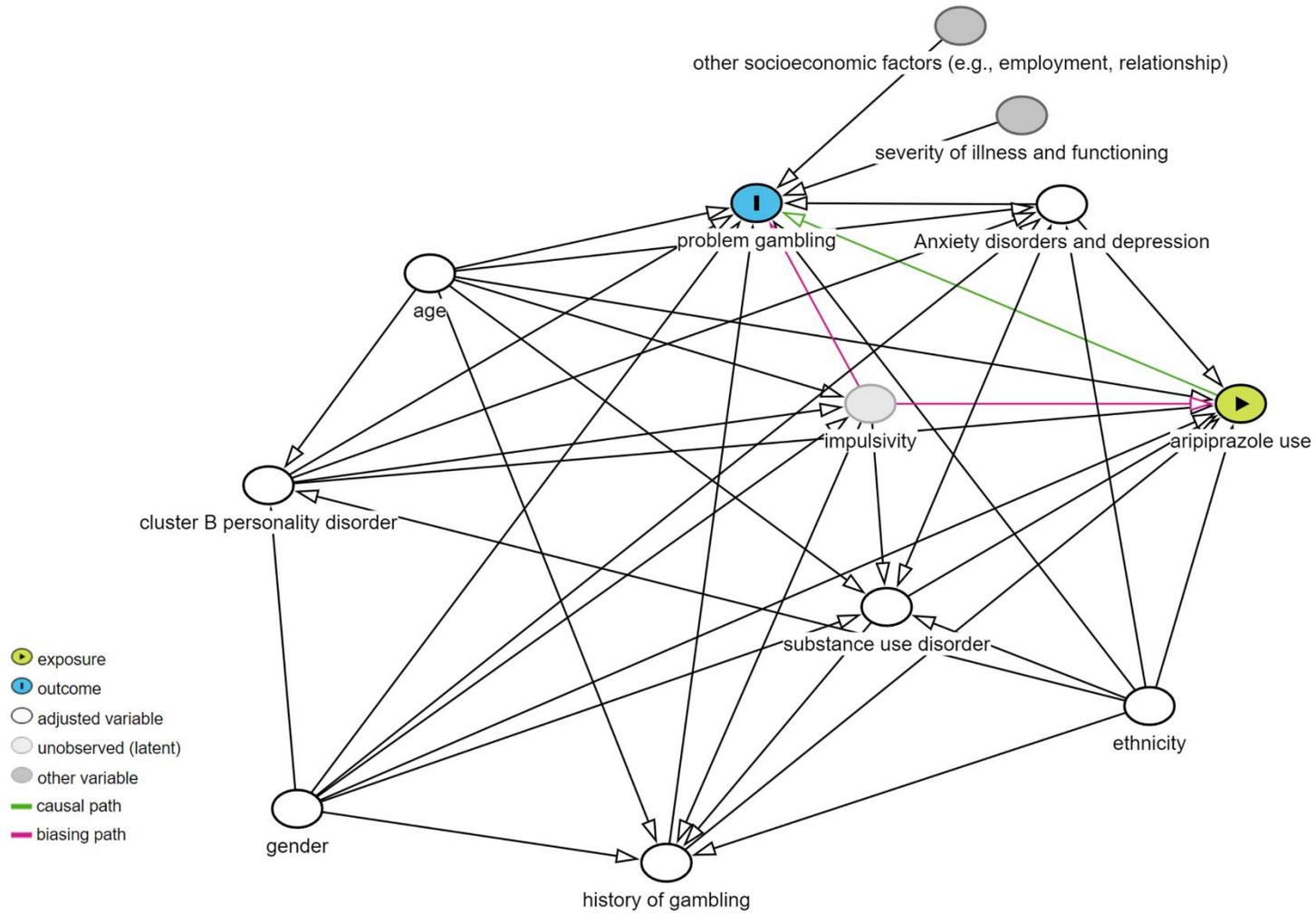
- [29] Delorme A, Lepage J, Caron C. Programmes d'interventions pour premiers épisodes psychotiques (PPEP): cadre de référence. 2018. Québec, QC: Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec; 1-58.
- [30] Corbeil O, Soulard M, Huot-Lavoie M, Bécharde L, Fournier É, Brodeur S, et al. Problem gambling among people with first-episode psychosis: protocol for a prospective multicenter cohort study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1).
- [31] Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):121.
- [32] Pearl J, Paz A. Confounding equivalence in causal inference. *J Causal Infer*. 2014;2(1):75-93.
- [33] Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1887-94.
- [34] Williams RJ, Leonard CA, Belanger YD, Christensen DR, El-Guebaly N, Hodgins DC, et al. Gambling and problem gambling in Canada in 2018: prevalence and changes since 2002. *Can J Psychiatry*. 2021;66(5):485-94.
- [35] Caler KR, Vargas Garcia JR, Nower L. Problem gambling among ethnic minorities: results from an epidemiological study. *Asian J Gambl Issues Public Health*. 2017;7(1):7.
- [36] Okuda M, Liu W, Cisewski JA, Segura L, Storr CL, Martins SS. Gambling disorder and minority populations: prevalence and risk factors. *Curr Addict Rep*. 2016;3(3):280-92.

- [37] Kim HS, Cassetta BD, Hodgins DC, Tomfohr-Madsen LM, McGrath DS, Tavares H. Assessing the relationship between disordered gamblers with psychosis and increased gambling severity: the mediating role of impulsivity. *Can J Psychiatry*. 2018;63(6):370-7.

ANNEXE 2. GRAPHES ACYCLIQUES DIRIGÉS – NON-AJUSTÉS



ANNEXE 3. GRAPHES ACYCLIQUES DIRIGÉS –AJUSTÉS



ANNEXE 4. PUBLICATION #1

Case reports of aripiprazole and problematic gambling in schizophrenia: a critical review of the evidence

Alexandre Lachance¹, Olivier Corbeil^{1,2,3}, Stéphanie Corbeil¹, Guillaume Chalifour, Ann-Sophie Breault², Marc-André Roy^{2,3,4}, Marie-France Demers^{1,2,3}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada.

Lachance A, Corbeil O, Corbeil S, Chalifour G, Breault A-S, Roy M-A, Demers M-F. Case reports of aripiprazole and problematic gambling in schizophrenia: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):393-7.

ANNEXE 5. PUBLICATION #2

Problem gambling associated with aripiprazole in first-episode psychosis patients: a series of 6 case reports

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Stéphanie Corbeil¹, Isabelle Giroux^{4,5}, Christian Jacques^{4,5}, Michel Dorval^{1,6}, Marie-France Demers^{1,2,3}, Marc-André Roy^{2,3,7}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
5. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
6. CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Quebec, Canada;
7. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada.

Corbeil O, Corbeil S, Giroux I, Jacques C, Dorval M, Demers M-F, Roy M-A. Problem gambling associated with aripiprazole in first-episode psychosis patients: a series of 6 case reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2):191-4.

ANNEXE 6. PUBLICATION #3

Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Stéphanie Corbeil¹, Michel Dorval^{1,4}, Pierre-Hugues Carmichael⁵,
Isabelle Giroux^{6,7}, Christian Jacques^{6,7}, Marie-France Demers^{1,2,3}, Marc-André
Roy^{2,3,8}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Quebec, Canada;
5. Centre d'Excellence sur le Vieillissement de Québec, Quebec, Canada;
6. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
7. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
8. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada.

Corbeil O, Corbeil S, Dorval M, Carmichael P-H, Giroux I, Jacques C, Demers M-F, Roy M-A. Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program. *CNS Drugs*. 2021;35(4):461-8.

ANNEXE 7. PUBLICATION #4

Problem gambling among people with first-episode psychosis: protocol for a prospective multicenter cohort study

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Manuel Soulard⁴, Maxime Huot-Lavoie^{3,4}, Laurent Bécharde^{1,2,3},
Émilien Fournier^{1,3}, Sébastien Brodeur^{2,3,4}, Anne-Marie Essiambre^{3,5}, Charles
Desmeules^{3,5}, Chantale Thériault³, Amal Abdel-Baki^{6,7}, Christian Jacques^{5,8}, Isabelle
Giroux^{5,8}, Michel Dorval^{1,9}, Marc-André Roy^{2,3,4}, Marie-France Demers^{1,2,3}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Université Laval, Quebec, Canada;
5. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
6. Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Université de Montréal, Quebec, Canada;
7. Montreal University Hospital Research Center, Quebec, Canada;
8. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
9. CHU de Québec – Université Laval Research Center, Quebec, Canada.

Corbeil O, Soulard M, Huot-Lavoie M, Bécharde L, Fournier É, Brodeur S, Essiambre A-M, Desmeules C, Thériault C, Abdel-Baki A, Jacques C, Giroux I, Dorval M, Roy M-A, Demers M-F. Problem gambling among people with first-episode psychosis: protocol for a prospective multicenter cohort study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):287.

ANNEXE 8. PUBLICATION #5

Problem gambling in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of prevalence

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Élizabéth Anderson^{3,4}, Laurent Bécharde^{1,2,3}, Charles Desmeules^{3,5}, Maxime Huot-Lavoie^{3,5}, Lauryann Bachand⁴, Sébastien Brodeur^{2,3,5,6}, Pierre-Hugues Carmichael⁷, Christian Jacques^{4,8}, Marco Solmi^{9,10,11,12}, Isabelle Giroux^{4,8}, Michel Dorval^{1,13}, Marie-France Demers^{1,2,3}, Marc-André Roy^{2,3,5}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
5. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada;
6. Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;
7. Centre d'Excellence sur le Vieillissement de Québec, Quebec, Canada;
8. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
9. SCIENCES lab, Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario, Canada;
10. Regional Centre for the Treatment of Eating Disorders and On Track: The Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, The Ottawa Hospital, Ontario, Canada;
11. Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program University of Ottawa, Ontario, Canada;
12. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;
13. CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Quebec, Canada.

Corbeil O, Anderson É, Bécharde L, Desmeules C, Huot-Lavoie M, Bachand L, Brodeur S, Carmichael P-H, Jacques C, Solmi M, Giroux I, Dorval M, Demers M-F, Roy M-A. Problem gambling in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Acta Psychiatr Scand.* 2024;149(6):445-57.

ANNEXE 9. PUBLICATION #6

Reply to: Why does problem gambling in psychotic disorders pose such a challenge for comprehension?

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Élizabéth Anderson^{3,4}, Laurent Bécharde^{1,2,3}, Charles Desmeules^{3,5}, Maxime Huot-Lavoie^{3,5}, Lauryann Bachand⁴, Sébastien Brodeur^{2,3,5,6}, Pierre-Hugues Carmichael⁷, Christian Jacques^{4,8}, Marco Solmi^{9,10,11,12}, Isabelle Giroux^{4,8}, Michel Dorval^{1,13}, Marie-France Demers^{1,2,3}, Marc-André Roy^{2,3,5}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
5. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada;
6. Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;
7. Centre d'Excellence sur le Vieillissement de Québec, Quebec, Canada;
8. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
9. SCIENCES lab, Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario, Canada;
10. Regional Centre for the Treatment of Eating Disorders and On Track: The Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, The Ottawa Hospital, Ontario, Canada;
11. Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program University of Ottawa, Ontario, Canada;
12. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;
13. CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Quebec, Canada.

Corbeil O, Anderson É, Bécharde L, Desmeules C, Huot-Lavoie M, Bachand L, Brodeur S, Carmichael P-H, Jacques C, Solmi M, Giroux I, Dorval M, Demers M-F, Roy M-A. Problem gambling in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Acta Psychiatr Scand.* 2024;1-3.

ANNEXE 10. PUBLICATION #7

Prevalence of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in problem gambling: a systematic review and meta-analysis

Olivier Corbeil^{1,2,3}, Laurent Béchard^{1,2,3}, Élisabeth Anderson^{3,4}, Maxime Huot-Lavoie^{3,5}, Charles Desmeules^{3,5}, Lauryann Bachand⁴, Sébastien Brodeur^{2,3,5,6}, Pierre-Hugues Carmichael⁷, Christian Jacques^{4,8}, Marco Solmi^{9,10,11,12}, Michel Dorval^{1,13}, Isabelle Giroux^{4,8}, Marc-André Roy^{2,3,5}, Marie-France Demers^{1,2,3}

1. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada;
2. Quebec Mental Health University Institute, Quebec, Canada;
3. CERVO Brain Research Centre, Quebec, Canada;
4. School of Psychology, Université Laval, Quebec, Canada;
5. Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada;
6. Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;
7. Centre d'Excellence sur le Vieillissement de Québec, Quebec, Canada;
8. Centre Québécois d'Excellence pour la Prévention et le Traitement du Jeu, Quebec, Canada;
9. SCIENCES lab, Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario, Canada;
10. Regional Centre for the Treatment of Eating Disorders and On Track: The Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, The Ottawa Hospital, Ontario, Canada;
11. Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program University of Ottawa, Ontario, Canada;
12. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;
13. CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Quebec, Canada.

Corbeil O, Béchard L, Anderson É, Huot-Lavoie M, Desmeules C, Bachand L, Brodeur S, Carmichael P-H, Jacques C, Solmi M, Dorval M, Giroux I, Roy M-A, Demers M-F. Prevalence of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in problem gambling: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2024:In press.