****

**Effets du traitement par la clozapine sur l'amélioration des troubles liés à l'utilisation de substances autres que la nicotine chez les personnes souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie : Une revue systématique et une méta-analyse**

**Introduction**

Les médicaments antipsychotiques sont le pilier du traitement de la schizophrénie et sont associés à une réduction des hospitalisations psychiatriques (Tiihonen et al., 2017) et de la mortalité globale (Taipale et al., 2018). Cependant, peu de recherches ont été menées sur l'efficacité des antipsychotiques sur les résultats des troubles comorbides liés à l'utilisation de substances (**TLUS**), tels que le maintien de l'abstinence, l'intensité de la consommation de substances et des états de manque, le taux d'hospitalisation psychiatrique liée à la consommation de substances, le taux de développement des TLUS ou le délai d'apparition des TLUS.

L’ objectif de la présente étude était d’examiner systématiquement toutes les données disponibles concernant les effets de la clozapine sur l'amélioration des troubles liés à l'utilisation de substances autres que la nicotine.

**Matériel et méthodes**

**Stratégie de recherche et critères de sélection :**

Des recherches électroniques sur MEDLINE, Embase, PsycINFO et CINHAL ont été effectuées jusqu'au 1er mars 2022. Les études de toute conception méthodologique impliquant deux concepts : (1) clozapine et (2) termes SUD (à l'exclusion de la nicotine) ont été incluses.

**Évaluation du risque de partialité :**

L'instrument de Downs et Black (Downs et Black, 1998) a été utilisé pour les essais contrôlés randomisés, qui contient 27 éléments pour les études comparatives randomisées et non randomisées, ce qui donne un score total de 28 pour chaque étude. le Quality of Cohort Studies (Q-Coh), a été également utilisé pour évaluer la méthodologie et identifier les études qui pourraient être une source de biais dans la méta-analyse (Jarde et al., 2013). Les données ont été analysées à l'aide du Cochrane Review Manager, RevMan 5.

**Résultats de la recherche**

**Résultats de la recherche et caractéristiques des études**

La majorité des participants aux 31 études incluses étaient de sexe masculin et d'origine européenne. L'abstinence était le résultat le plus courant. La plupart des études étaient de qualité faible à moyenne, et aucune ne répondait à tous les critères de qualité.

**Effets de la clozapine sur le maintien de l'abstinence ou la diminution de la consommation de substances psychoactives**

**Rapports de cas/séries :** Tous les rapports de cas et séries de cas publiés (n = 13) ont fait état du maintien de l'abstinence et/ou de la réduction de la consommation (tableau supplémentaire S1). Les participants étaient principalement des polytoxicomanes. Les substances les plus couramment consommées étaient l'alcool, le cannabis et la cocaïne.

**Études d'observation :** Quatre études observationnelles (Brunette et al., 2006, 2008 ; Drake et al., 2000 ; Green et al., 2003) dont les données brutes étaient disponibles ont rapporté la proportion de personnes souffrant simultanément de TPP et de TLUS (principalement l'alcool) qui sont restées abstinentes sous clozapine par rapport à d'autres antipsychotiques pendant toute la durée du suivi.

**L’étude de cohorte rétrospective :** Environ la moitié de chaque cohorte avait déjà fait l'objet d'un diagnostic de toxicomanie. Il y avait une différence significative entre les groupes en ce qui concerne le diagnostic actuel de toxicomanie.

**Une étude de cohorte prospective** (n = 223) a montré que la clozapine était associée à un rétablissement "précoce" dans un échantillon de patients souffrant de troubles de la personnalité et de toxicomanie (principalement l'alcool). L'analyse du traitement à la clozapine dans cette étude n'a pas fait l'objet d'une hypothèse a priori.

**Essais contrôlés randomisés**: Le premier ECR (n = 31) a montré une diminution non significative de la consommation autodéclarée de cannabis chez les personnes traitées à la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques après 12 semaines de suivi. Le second ECR (n = 30) n'a montré aucune différence entre les personnes traitées à la clozapine et celles traitées à la ziprasidone après 12 mois de suivi, avec des taux d'abandon élevés.

**Effets de la clozapine sur l'intensité des envies de fumer**

**Une étude de cohorte prospective**: Les traitements à la clozapine et à l'olanzapine ont été associés à une réduction significative de l'envie de fumer par rapport à la rispéridone.

**Une série de cas prospective**: Le traitement à la clozapine a été associé à une expérience plus large et plus forte des stimuli olfactifs gratifiants, qu'ils soient agréables ou désagréables, ce qui suggère un potentiel d'amélioration des dysfonctionnements du système de récompense du cerveau.

**Effets de la clozapine sur l'hospitalisation psychiatrique**

Kim et al. (2008), dans une étude de cohorte prospective portant sur des patients souffrant de TSS et d'un trouble comorbide lié à la consommation d'alcool (n = 61) avec un suivi allant jusqu'à 2 ans après une hospitalisation psychiatrique en Corée du Sud, ont constaté que le délai de réhospitalisation était significativement plus long chez les patients traités à la clozapine que chez les patients traités à la rispéridone.

En revanche, Yee et al. (2021), dans une étude de cohorte rétrospective sur 10 ans (n = 179) portant sur des personnes inscrites à un programme de traitement communautaire assertif, souffrant principalement de TSS et de TLUS concomitants (non limités à l'alcool), ont constaté que le traitement à la clozapine était associé à une probabilité accrue d'hospitalisation psychiatrique.

**Discussion**

La présente étude systématique et méta-analyse s'appuie sur des études antérieures, toutes deux suggérant l'association du traitement par la clozapine avec l'amélioration de l'issue des TLUS chez les patients atteints de troubles spécifiques du comportement. La majeure partie de l'appui provient d'études d'observation.

**Les résultats regroupés de quatre études d'observation portant sur des échantillons de patients souffrant principalement de troubles comorbides liés à la consommation d'alcool ont montré que le traitement par la clozapine est associé à des chances significativement plus élevées de rester abstinent. En outre, en ce qui concerne les résultats non liés à l'abstinence, la clozapine a été associée à une diminution des probabilités d'hospitalisation psychiatrique dans toutes les études d'observation sauf une.**

Le dysfonctionnement des voies cérébrales de la récompense médiées par la dopamine et situées dans les voies mésocorticolimbiques ("syndrome de déficience de la récompense") est supposé être à l'origine de la forte prévalence des TLUS comorbides. Ces voies dopaminergiques sont le siège des effets de récompense des substances addictives et on suppose qu'elles médiatisent la motivation, le plaisir et la satisfaction dans la vie quotidienne.

L'efficacité de la clozapine dans l'amélioration des résultats des TLU pourrait être due à ses actions uniques sur de multiples systèmes de neurotransmetteurs. Tout d'abord, l'occupation sélective et relativement faible de la clozapine sur les récepteurs dopaminergiques striataux de type 2 peut ne pas contribuer à une régulation dopaminergique striatale supplémentaire et se traduire par une faible probabilité de provoquer des SEP. Deuxièmement, la propension de la clozapine à augmenter la neurotransmission inhibitrice médiée par l'acide γ-aminobutyrique-B (GABA-B), l'activité agoniste M1 des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine de la N-desméthylclozapine, et le puissant blocage des récepteurs noradrénergiques alpha-2 par la clozapine, associé à une augmentation des niveaux de norépinéphrine ne sont pas seulement supposés faire partie du mécanisme de traitement des psychoses résistantes, mais peuvent également jouer un rôle potentiel dans le traitement des TLUS comorbides. Enfin, la propension de la clozapine à réduire les niveaux de glutamate striataux pourrait servir d'agent anti-glutamatergique pour atténuer les effets gratifiants de la consommation de substances. Cependant, la validité de cette association doit être mieux explorée.

**Conclusions**

Notre étude systématique et notre méta-analyse s'appuient sur des études antérieures et suggèrent que le traitement par la clozapine est associé à des chances significativement plus élevées de rester abstinent de toute consommation de substances et à une probabilité moindre d'hospitalisation psychiatrique, par rapport à la poursuite d'un traitement par d'autres médicaments antipsychotiques.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Avril 2023