

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

République algérienne démocratique et populaire

Faculté de Médecine

Département de Médecine

# PSYCHIATRIE

## La schizophrénie et la toxicomanie

**Chef service et responsable du thème : Dr H. BOUCIF**

médecin encadrant : DR Rahoui

✚ Nom : Angadi

✚ Prénom : Oussama

Année universitaire : 2014-2015

# PLAN

Plan .....	1
Introduction.....	7
Intérêt du sujet.....	8
1 ÈRE PARTIE :	
RAPPEL SUR LA TOXICOMANIE ET LA SCHIZOPHRÉNIE	
I-LÉS TOXICOMANIES .....	10
1-Définition	
.....	10
2-Aspects épidémiologiques	
.....	11
3-Dépendance et addiction	
.....	13
3-1-Evolution des concepts : .....	
13	
3-2- Définitions actuelles : .....	
15	
a- La dépendance : .....	
15	
-Selon la DSM IV : .....	
15	
-Selon la CIM10 : .....	
16	
b- L'abus : .....	
17	
-Selon la DSM IV : .....	
17	
-L'usage nocif (CIM10) : .....	
18	
II-LA SCHIZOPHRÉNIE :	
.....	20
1-Epidémiologie :	
.....	20
2-Hypothèse explicatives :	
.....	21
2-1-Historique .....	
21	
a- La Dementia Praecox d'Emile Kraepelin : .....	
21	
b- théorie explicatif d'Eugen Bleuler .....	
22	

2	
2-2-Données génétique : .....	
22	
2-3-Théorie neurobiologique : .....	
23	
2-4-Facteurs environnementaux : .....	
24	
3-L'approche clinique : .....	25
3-1-Selon la DSM IV : .....	
25	
3-2-Selon la CIM10 : .....	
27	
<b>2 ÈME PARTIE :</b>	
<b>COMORBIDITE SCHIZOPHRENIE ET TOXICOMANIE</b>	
I-Epidémiologie : .....	29
II- Les liens de causalité : .....	30
1- La toxicomanie secondaire à la schizophrénie : .....	30
1-1- L'automédication : .....	
30	
a- Traitement des symptômes de la schizophrénie : .....	30
b- Traitement de la dysphorie induite par les neuroleptiques .....	31
1-2- L'influence du milieu : .....	
33	
1-3- Le schizophrène : terrain multi factoriel : .....	
34	
2- La schizophrénie secondaire à la toxicomanie : .....	34
2-1- Les psychoses induites : .....	
34	
a- Clinique des psychoses induites (PI) .....	34
b- Diagnostique différentiel entre PI et schizophrénie .....	35
2-2- Rôle des substances psychoactives : .....	
36	

a- Antériorité de la schizophrénie par rapport a la toxicomanie .....	36
b- Influence de la toxicomanie sue l'âge de début de la schizophrénie .	38
2-3- Toxicomanie : facteur de risque .....	39
3	
III- Etiologie commune à la toxicomanie et à la schizophrénie .....	42
1-Aspect neurobiologique :	
.....	42
1-1-Le circuit de la récompense : .....	42
42	
a- Le concept de la récompense : .....	42
b- Le système mésocorticolimbique : .....	42
c- L'action des drogues : .....	44
1-2-Le circuit de motivation : .....	45
45	
a- Le concept de motivation : .....	45
b- Le circuit neuronal de la motivation : .....	45
c- L'hypothèse concernant le circuit motivationnel : .....	47
d- L'action des drogues : .....	48
1-3- L'hypothèse dopaminergique et neurophatologique de la schizophrénie	
49	
a- L'hypothèse dopaminergique : .....	49
b- Les corrélations neuropathologiques à l'hypothèse dopaminergique	51
1-4- Le récepteur cannabinoide CB1 : .....	53
53	
2- L'aspect génétique :	
.....	55
2-1- Les études génétiques familiales : .....	55
55	
a- Les études d'agrégation familiale : .....	55
b- Les études de jumeaux et d'adoption : .....	56
2-2- La génétique moléculaire : .....	56
56	
a- Le polymorphisme Bal du récepteur D3 .....	56
b- Le gène de BDNF .....	57
c- Le récepteur cannabinoide : CB1 .....	57

3- L'impulsivité	58
.....	
IV- Les stratégies thérapeutiques	60
60	
1- Les principes généraux du traitement	60
.....	
4	
2- Les chimiothérapies :	61
.....	
3- Entretien motivationnel :	63
.....	
4-Traitement cognitif et comportemental intégré (TCCI)	64
.....	
3 ÈME PARTIE :	
NOTRE ETUDE	
I-Introduction	67
67	
II-Méthodologie :	67
.....	
1-Type de l'étude :	67
.....	
2-Recrutement des patients:	67
.....	
3-Information et consentement :	68
.....	
4-L'entretien psychiatrique :	68
.....	
III-Résultats :	69
.....	
1-L'âge :	69
69	
2-Le sexe :	70
.....	
3-Le milieu de vie :	71
.....	
4-L'état marital :	71
.....	

5-Le niveau scolaire :	72
6-La formation professionnelle et la profession	73
7-La situation familiale :	75
8-Les antécédents :	78
8-1-Personnels :	78
8-2-antécédents familiaux :	82
9- La schizophrénie :	84
9-1- L'âge de début :	84
9-2-Le mode de début :	84
9-3-Les formes cliniques :	85
9-4-Le traitement :	86
9-5-L'observance du traitement :	87
10-L'usage de substances :	89
10-1-La prévalence :	89
10-2-L'abus et la dépendance :	90
10-3-L'âge de début :	90
10-4-L'antériorité de la schizophrénie par rapport à l'usage des substances	91
10-5-Les substances utilisées	92

10-6-La durée moyenne d'addiction .....	93
10-7-La fréquence d'addiction .....	93
10-8-La drogue la plus recherchée : .....	94
10-9-Les moyens de se procurer la drogue .....	94
10-10-Les sources d'argents : .....	94
10-11-Les essais de sevrage : .....	95
10-12-L'effets rechercher par la drogues : .....	96
IV- Discussion.....	97
1-Prévalence de la comorbidité .....	97
2-Substances consommées : .....	99
3-L'antériorité de la toxicomanie par rapport a la schizophrénie .....	101
4-L'âge de début de la schizophrénie : .....	101
5-L'âge de début d'usage de substances: .....	102
6-Le sexe : 102	
7-Le statut marital : .....	103
8-Le niveau scolaire et activité : .....	103
9-Les antécédents : .....	104
6	
9-1-Les antécédents personnels : .....	104
a-Le nombre d'hospitalisations : .....	104

b-Les antécédents de tentatives de suicide : .....	105
c-Les antécédents judiciaires .....	106
9-2-Les antécédents familiaux : .....	106
a-Les antécédents de toxicomanie dans la famille .....	106
b-les antécédents psychiatriques dans la famille .....	107
10-L'observance thérapeutique : .....	107
CONCLUSION : .....	108
ANNEXE : .....	109
RESUME .....	115
RÉFÉRENCES .....	118

7

## INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années le problème de la comorbidité entre schizophrénie et toxicomanie fait l'objet d'un intérêt croissant. Cet intérêt trouve son origine dans les divers problèmes que pose cette comorbidité comme les problèmes diagnostiques. Parmi les conséquences négatives on peut citer la mauvaise compliance aux traitements avec une élévation du taux de rechutes et une augmentation de la consommation de soins et d'hospitalisations.

L'ampleur du phénomène est mise en lumière dans les années quatrevingt-dix par l'étude épidémiologique du centre américain « Epidemiologic Catchment Area » révélant que près de la moitié des schizophrènes présente un abus ou une dépendance d'une substance psychoactive (17). Cette forte prévalence des toxicomanes parmi les schizophrènes ne pouvait que susciter une interrogation quant aux liens de causalité.

La question qui demeure en suspens réside donc dans la mise en évidence de la relation qui existe entre la schizophrénie et la toxicomanie. Pour essayer de répondre à cette question on va se baser sur plusieurs preuves : des études épidémiologiques, des théories biologiques et neurobiologiques, ainsi que des études génétiques.

8



## INTÉRÊT DU SUJET :

Si la prévalence importante de la comorbidité entre le cannabis et la schizophrénie fait aujourd'hui consensus, les déterminants de cette association continuent d'échapper aux scientifiques. Au travers d'une revue de la littérature et une étude transversale ce travail va essayer de répondre à la question sur la comorbidité entre la schizophrénie et la toxicomanie.

La première partie de ce travail concerne un rappel sur la schizophrénie et la toxicomanie, en abordant les définitions, les aspects épidémiologiques et les approches cliniques.

Dans la deuxième partie, nous abordons la question de l'association toxicomanie et schizophrénie. À partir de l'argument épidémiologique, révélant la fréquence de cette association, nous cherchons, à partir des données de la littérature médicale, à faire une mise au point sur les liens de causalité entre ces deux troubles. Deux hypothèses sont abordées : la toxicomanie conséquence et la toxicomanie cause de la schizophrénie. De même, il est question des hypothèses dans lesquelles il est fait état d'une étiologie commune entre ces deux troubles. Ceci nous permet, dans certaine mesure, de faire le point sur les données scientifiques récentes (neurobiologiques, neuropathologiques, et génétiques) de chacune d'entre elle.

La troisième partie comporte une analyse des résultats de notre étude.

# 1 ÈRE PARTIE :

## RAPPEL SUR

## LA TOXICOMANIE

## ET

## LA SCHIZOPHRÉNIE

10

### I-LES TOXICOMANIES :

#### 1-Définition :

La toxicomanie (du grec toxikon = poison et mania = folie) se traduit par un usage répété et excessif d'une ou plusieurs substances toxiques (analgésiques et/ou psychotropes) sans justification thérapeutique. Cet usage s'accompagne d'un désir incontrôlable de continuer à consommer le produit, accompagné d'accoutumance et de dépendance.

La drogue est une substance toxicomanogène, engendrant une toxicomanie. Au début, sa consommation a procuré à l'utilisateur des sensations qu'il a apparentées à celles du plaisir. Elles l'ont incité à en réitérer l'usage qui, plus ou moins, rapidement selon les être, a viré à l'abus. Alors le plaisir a fait place au besoin. La consommation qui s'est envolée, en dose et/ou fréquence, vise alors, surtout à prévenir l'inconfort, voire les affres, qui accompagnent le fait d'être privé de la drogue. ces troubles peuvent être essentiellement psychiques, mais ils peuvent se doubler de troubles physiques (77).

Selon l'organisation mondiale de la santé, l'accent est actuellement mis sur l'aspect de pharmacodépendance. Cette pharmacodépendance est alors définie comme un état psychique et parfois physique résultant de l'interaction entre l'organisme et une molécule chimique. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'usager à poursuivre la prise de cette substance chimique pour :

- retrouver les effets psychiques d'une part,
- et éviter les effets de la privation d'autre part.

11

Dans cette définition, se retrouvent les éléments principaux communs à toutes les formes de toxicomanie, à savoir la dépendance et les phénomènes de renforcement qui poussent au maintien de la consommation et à l'augmentation des doses. Ceci est d'autant plus marqué que s'observe un troisième élément : la tolérance progressive qui apparaît. Cette tolérance est un état d'adaptation pharmacologique qui nécessite l'augmentation des doses pour obtenir la même intensité des effets qu'initialement.

Les trois caractéristiques d'une substance capable d'engendrer une toxicomanie sont donc liées à sa capacité d'induire des phénomènes de dépendance, de tolérance et de renforcement. Ces substances sont souvent alors qualifiées de drogues dans le langage commun. (1)

## 2-Aspects épidémiologiques :

D'après une étude menée par la National Institute on Drug Abuse (NIDA), plus des deux tiers des personnes âgés de 18 à 25 ans ont utilisé des substances illégales aux États-Unis. Dans une autre étude de NIDA en 1991, 37% de la population reconnaissait avoir consommé des substances illicites au cours de leur vie, 13% en l'avaient consommé l'année précédente et 6% le mois précédant l'étude. Plus de 15% de la population américaine de plus de 18 ans a de sérieux problèmes d'abus de substance, dans ce groupe les deux tiers des abus concernent l'alcool principalement, l'1/3 des substances divers. (111)

12

En France, l'usage occasionnel de cannabis est très répandu et en augmentation progressive. En 1999, 60% des garçons et 43% des filles déclaraient avoir déjà expérimenté le cannabis alors qu'ils n'étaient que respectivement 34 et 17 % en 1993. La prise isolée de cannabis est plus fréquente mais la toxicomanie au cannabis peut aussi s'intégrer à une polytoxicomanie. Le rôle du cannabis est discuté comme facteur d'escalade vers les drogues dites «dures».

La consommation de cocaïne est plus limitée en France métropolitaine qu'aux États-Unis où elle représente un véritable problème de société. Selon le baromètre santé de 2000, 1.4% des Français auraient expérimenté la cocaïne ou ses dérivés tels que le crack.

La toxicomanie aux amphétamines a le plus souvent recours aux substances anorexigènes (amphétamine-like). Des prescriptions

médicamenteuses peuvent être à l'origine de la toxicomanie (traitement amaigrissant, stimulant intellectuel). L'usage des amphétamines est actuellement totalement interdit en France. La consommation d'ecstasy est apparue, en France, avec les fêtes « technos », au début des années 1990 et progresse depuis. En 2000, 5% des garçons et 2.2% des filles disaient en savoir pris au moins une fois.

Les opiacés sont consommés de manière toxicomaniaque par au moins cent mille sujets, les hommes en consomment trois fois plus souvent que les femmes. Les sujets les plus exposés sont âgés de 18 à 25 ans. Le taux de mortalité chez les héroïnomanes, du fait des risques induits par le toxique et par le sida est multiplié par 20. (2)

13

### 3-Dépendance et addiction :

#### 3-1-Evolution des concepts : (3-4-5-6)

En 1950, un premier comité d'experts de l'OMS propose une définition de la toxicomanie : il s'agit d'«un état d'intoxication périodique ou chronique engendré par la consommation répétée d'une drogue (naturel ou synthétique). Ses caractéristiques sont notamment : 1) un invincible désir ou besoin (obligation) de continuer de consommer la drogue et à se la procurer par tous les moyens ; 2) une tendance à augmenter les doses ; 3) une dépendance d'ordre psychique et généralement physique à l'égard des effets de la drogue ; 4) des effets nuisibles à l'individu et à la société. » (6)

Mais cette définition s'avérait inadéquate à plus d'un titre, elle ne recouvrait qu'un champ très restreint, et rend difficile la communication scientifique.

Depuis 1964, l'OMS recommande d'utiliser les termes de dépendance psychologique et de dépendance physique, mais leur délimitation précise reste difficile. Dans le DSM III, la dépendance ne peut être que physique : en référence au modèle de la maladie alcoolique proposé par Jellinek, seuls la tolérance et le syndrome de sevrage sont retenus comme critères diagnostiques de la dépendance. A la suite des travaux d'Edwards et al. Et de leur description du « syndrome de dépendance aux substances », le DSM IIIR et la CIM 10 élargissent le concept de dépendance : à côté de la tolérance et du syndrome de sevrage, sont introduits dans les critères diagnostiques de la dépendance un certain nombre de signes et de symptômes cognitifs et

14

comportementaux relatifs à l'utilisation des produits. La dépendance peut être alors à la fois comportementale et/ou physique.

Avec Goodman, la notion de la dépendance, autrefois centrée autour de la stricte pharmacodépendance, est étendue à des comportements dont la nature addictive sembla manifeste malgré l'absence de mésusage d'un produit toxique.

La dernière évolution conceptuelle sera reprise dans la DSM IV : la dépendance y apparaît d'abord et avant tout comme d'ordre comportemental ; elle peut s'accompagner ou non d'une dépendance physiologique. (5)

Le terme addiction, issu du droit romain, signifie « donner son corps en gage pour une dette non payée ». Dans son acceptation contemporaine il est d'usage commun dans les travaux anglo-saxons concernant les problèmes de dépendances et signifie « s'adonner ou s'appliquer habituellement à... ».

Depuis quelques années, le terme d' « addiction » tend à s'imposer dans la littérature spécialisée pour qualifier des problèmes qui recouvrent des phénomènes de dépendance sans drogue. En effet, à côté des grands syndromes de dépendance associés à la consommation de drogues licites (alcool et médicaments) et illicites (héroïne en particulier), la pratique clinique montre qu'il existe des comportements de dépendance sans que ceux-ci ne fassent pour autant entrer en jeu des toxiques exogènes (achats pathologique, jeu, boulimie...).

Pour de nombreux auteurs, le terme d'addiction permettrait ainsi de mieux qualifier l'ensemble de ces phénomènes que le terme de dépendance, trop fortement associé à la notion de pharmacodépendance. Jean Adès, 15

commentant la distinction entre dépendance et addiction remarque : « Le développement actuel de la notion d'addiction est lié à l'évolution du concept de "dépendance" et à l'extension de ses limites nosologiques : naguère centrée autour de la "pharmacodépendance", la conduite de dépendance est aujourd'hui plus largement envisagée comme un style de comportement et d'existence, dont l'addiction, à une substance, une activité, représente le pivot. (3) »(4)

De façon moins formelle, Goodman définit l'addiction comme un processus dans lequel un comportement, qui peut avoir comme fonction de procurer du plaisir ou de soulager un malaise intérieur, est caractérisé par l'échec répété de son contrôle avec sa persistance malgré les conséquences négatives qui lui sont inhérentes. (6)

3-2-Définitions actuelles : (7-8)

a-La dépendance :

-Selon la DSM IV :

La dépendance est un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

1- tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;

b. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

16

2- comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;

b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.

3- substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé

4- désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;

5- temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;

6- d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;

7- poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

- Selon la CIM 10 :

Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Au moins trois des manifestations suivantes sont présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;

2. difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation) ;

17

3. syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent

la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;

4. mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;

5. abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets ;

6. poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.

b-L'abus :

- Selon la DSM IV :

L'abus est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance, conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, et caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la

18 substance, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des tâches ménagères courantes) ;

2- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'un véhicule) ;

3- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation de la substance (arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;

4- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication chronique).

Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

- L'usage nocif : (CIM10)

Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est

préjudiciable à la santé.

Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui

19  
ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives. L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

20

## II-LA SCHIZOPHRENIE :

### 1-Epidémiologie :

La prévalence moyenne de la schizophrénie, généralement située autour de 1% sur la vie entière, a plus précisément été estimée entre 2.5 et 5.3 pour mille en Europe avec de faibles variations entre les estimations ponctuelles, annuelles ou sur la vie entière (Jablenski, 1986).

L'incidence est habituellement calculée à partir des admissions hospitalières, ce qui ne permet pas d'évaluer les formes insidieuses ni les patients traités en ambulatoire. L'analyse de près de 900 études réalisées entre 1965 et 2001 et provenant de 33 pays a permis de conclure que la médiane de l'incidence annuelle est de 0.152 pour mille, avec des chiffres plus élevés dans les pays développés (McGrath et al. 2004), ainsi selon des cohortes suivies depuis la naissance l'incidence de la schizophrénie est plus élevée dans le milieu urbain par rapport au milieu rurale, et cette incidence est progressivement décroissante dans les cohortes nées récemment (112). il. Ces variations géographiques pourraient s'expliquer par des habitudes diagnostiques différentes, des problèmes d'accès aux soins et une approche sociale différents de la maladie mentale. Des variations des taux d'incidence ont également été observées entre les sexes ; toutefois, si la schizophrénie est généralement d'apparition plus tardive et de gravité moindre chez la femme, les taux d'incidence cumulés semblent identiques sur la vie entière.



(9)

21

## 2–Hypothèses explicatives :

### 2–1–Historique :

#### a–La Dementia Praecox d’Emile Kraepelin : (12–16)

Vers la fin du XIXe siècle, le psychiatre allemand Emile Kraepelin (1899) fit, en se basant sur les écrits de Halsam, Pinel et Morel (parmi d’autres), la description de la schizophrénie que Kraepelin en parle comme dementia praecox. La contribution de Kraepelin se distingue par deux apports particulièrement importants pour la compréhension de ce trouble. Premièrement, il assembla plusieurs symptômes qui, à son époque, étaient considérés comme appartenant à des troubles distincts : la catatonie, l’hébéphrénie, et la paranoïa. Kraepelin pensait que ces symptômes avaient des traits communs et les rassembla sous la dénomination latine de dementia praecox. Bien que la manifestation clinique de ce trouble puisse être différente d’une personne à l’autre, Kraepelin croyait que c’était son apparition précoce qui en était au cœur et qui finissait par se développer en « faiblesse mentale ».

La seconde contribution importante de Kraepelin (1898) fut de distinguer la dementia praecox du trouble maniaco-dépressif (le trouble bipolaire). L’apparition précoce et le pronostic réservé sont caractéristiques de la dementia praecox, alors que ces caractéristiques ne sont pas essentielles dans le trouble maniaco-dépressif.

22

#### b–Théorie explicatif d’Eugen Bleuler :

En 1911, Eugen Bleuler récuse le terme de démence précoce d’Emil Kraepelin et le remplace par celui de schizophrénie pour illustrer l’idée d’une fragmentation de l’esprit.

Bleuler élabore une théorie des symptômes où il montre que l’essentiel du processus schizophrénique est constitué par l’installation des fonctions associatives, sous forme de dissociation mentale et de blocage de la pensée, au cours desquels l’ordre de la pensée et des idées ne correspondent plus à l’ordre des choses dans le monde. Il range dans le même registre les états d’obtusité, les épisodes d’excitation ou de dépression, les prédispositions aux hallucinations, le syndrome catatonique. Ces manifestations sont conçues par lui comme des signes primaires, émergeant directement de la maladie lors des poussées aiguës qui jalonnent son installation. Il y oppose les signes secondaires, engendrés par cette tendance à déconnecter

les associations ordinaires et à en nouer d'inhabituelle, étranges et saugrenues, isolant le patient dans son monde imaginaire, désigné comme autisme. (15)

#### 2-2-Données génétique :

Depuis le début du XXe siècle, les études d'agrégations familiales, les études d'adoption de jumeaux plaident en faveur de l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie ainsi que de l'importance des facteurs génétiques dans la schizophrénie.

23

En effet, les apparentés de premier degré de sujets schizophrènes ont un risque de développer la maladie environ dix fois plus élevé que la population générale. En outre, le taux de concordance pour la schizophrénie est de 48% chez les jumeaux monozygotes contre seulement 17% pour les jumeaux dizygotes. (10-11)

Plusieurs modèles de transmission génétique ont été proposés. Celui qui paraît le plus probable est un modèle polygénique multifactoriel à seuil dans lequel un, ou plusieurs gènes confèrent une prédisposition à la maladie, cette prédisposition est elle-même influencée par des facteurs environnementaux. (11)

#### 2-3-Théorie neurobiologique :

Les troubles schizophréniques sont fréquemment rattachés à un dysfonctionnement de la voie dopaminergique mésolimbique. Cette théorie, connue sous le nom d'"hypothèse dopaminergique de la schizophrénie", est basée sur le fait que la plupart des substances à propriétés antipsychotiques ont une action sur le système de la dopamine.

L'intérêt s'est également porté sur un autre neurotransmetteur, le glutamate, et sur la fonction diminuée d'un type particulier de récepteur au glutamate, le récepteur NMDA. Cette théorie a pour origine l'observation de niveaux anormalement bas de récepteurs de type NMDA dans le cerveau de patients schizophrènes examinés post-mortem, et la découverte que des substances bloquant ce récepteur, comme la phencyclidine ou la kétamine, peuvent mimer chez le sujet sain des symptômes et des troubles cognitifs associés à la maladie. L'"hypothèse glutamatergique" de la schizophrénie

24

devient actuellement de plus en plus populaire, en particulier du fait de deux observations : d'une part, le système glutamatergique peut agir sur le système dopaminergique, et d'autre part, une fonction glutamatergique réduite a pu être associée à un faible niveau de performance à des tests qui

nécessitent le fonctionnement de l'hippocampe et du lobe frontal, dont on sait qu'ils sont impliqués dans la schizophrénie

On considère également que des processus liés au développement précoce du système nerveux sont importants, en particulier au cours de la grossesse. Certains chercheurs suggèrent que c'est une interaction entre des facteurs environnementaux lors de l'enfance et des facteurs de risque neurobiologiques qui détermine la probabilité de développer la schizophrénie à un âge ultérieur.

2-4-Facteurs environnementaux : (12-13-14)

Les facteurs environnementaux tiennent une place importante dans l'étiologie de la schizophrénie (20% de la variance explicative). Il s'agit d'évènements extérieurs, non liés au génome de l'individu.

La plupart de ceux-ci surviennent au cours de la grossesse, en périodes pré- ou périnatales, comme la rupture prématurée des membranes, un âge gestationnel inférieur à 37 semaines, la nécessité d'une réanimation ou le passage obligé en couveuse sont des facteurs clairement cités comme favorisant l'apparition d'une schizophrénie de même que la prééclampsie et les infections virales.

Mais ces facteurs environnementaux peuvent avoir lieu plus tard dans l'évolution, comme un dysfonctionnement précoce dans l'environnement

familial, la toxicomanie, les événements stressants au cours de la vie, la naissance ou la résidence dans le milieu urbain, ainsi que l'appartenance à certains groupes ethniques.

3-L'approche clinique :

3-1-Selon la DSM IV :

A. Symptômes caractéristiques: Deux ou plus des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement):

(1) idées délirantes

(2) hallucinations

(3) discours désorganisé (c-à-d., coq-à-l'âne fréquent ou incohérence)

(4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

(5) symptômes négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie ou perte de volonté

N.B.: Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en

permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. Dysfonctionnement social des activités: Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail , les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou , en cas de survenue

26 dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Durée: Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins un mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A c-à-d., symptôme de la phase active et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (p.ex. , croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un troubles schizo-affectif ou d'un trouble de l'humeur: Un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés, soit parce qu'aucun épisode majeur dépressif, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active; soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance: la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c-à-d., une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. Relation avec un trouble envahissant du développement: En cas d'antécédents de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si

27 les idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ( ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

3-2-Selon la CIM 10 :

Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution. Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont: l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, la perception délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs.

28

2ème partie :

## COMORBIDITE SCHIZOPHRENIE ET

## TOXICOMANIE

29

I-Epidémiologie :

La fréquence des addictions chez les patients schizophrènes au cours de leur vie est élevée (47%) contre (17%) dans la population générale d'après l'étude Epidémiologic Cat Chment Area (ECA) réalisée aux Etats-Unis(17).

Chez les patients schizophrènes hospitalisés, la fréquence de l'abus et la dépendance au cannabis varie entre 15 à 40% au cours de la vie, celles au alcool varient entre 17 à 51 %, celle aux opiacés entre 5 à 10% au cours de la vie.

De même, une autre étude réalisée dans la région de Bordeaux montre que la comorbidité au cours de la vie entre schizophrénie et toxicomanie est de près de 50%, avec un choix particulier pour le cannabis, puis l'héroïne et enfin la cocaïne. (18)

Parmi les toxicomanes, la fréquence de la schizophrénie est de 11% dans l'étude ECA et de 3 à 10 % pour ceux suivis en France dans les structures spécialisées en toxicomanie. Ainsi un travail épidémiologique à la prison de Fresnes met en évidence une comorbidité avoisinant les 100%, ces chiffres varient en fonction des lieux et des méthodologies employées. (17)

Ces patients sont le plus souvent jeunes de sexe masculin et célibataire. (19)

## II– Les liens de causalité :

### 1–La toxicomanie secondaire à la schizophrénie :

#### 1–1–L'automédication :

##### a– Traitement des symptômes de la schizophrénie :

Systématisée par Khantzian au cours des années 1980 et 1990, l'hypothèse d'automédication repose sur deux axiomes : l'abus de drogue soulage les symptômes de la souffrance psychique ; chaque drogue psychoactive est recherchée pour ces spécificités psychopharmacologiques.

A partir des différentes expériences d'automédication le malade va adopter la drogue qui le soulage mieux de sa souffrance. (20–127)

Dans cette hypothèse, Khantzian trouve que les substances psychoactives peuvent aggraver ou précipiter les symptômes positifs (délires, hallucinations) d'une majorité de schizophrènes, par contre, il paraît possible qu'elles allègent les symptômes négatifs de ces patients, en particulier leur anhédonie, leurs inhibitions sociales, voire même leurs défaillances cognitives. (20)

De même, les résultats des travaux de l'équipe de Jean-Yves Roy suggèrent fortement que les patients souffrant à la fois de schizophrénie et de toxicomanie ont moins de symptômes négatifs et de déficits cognitifs et moins d'anhédonie que les patients non toxicomanes. Ils présentent toutefois davantage de symptômes extrapyramidaux. (21)

Par ailleurs, une étude faite sur un groupe de schizophrènes divisés en deux sous-groupes : toxicomane (n=12) et non toxicomane (n=11) (alcool et/ou cannabis) et en utilisant l'imagerie par résonance magnétique

31

fonctionnelle (IRMf), a montré une activation cérébrale plus importante dans le cortex pariétal supérieur droit et le cortex préfrontal médian gauche en réponse à des stimuli socioémotionnels chez les patients schizophrènes toxicomanes que les non toxicomanes. (22)

Comme l'indiquent plusieurs études(20), le cannabis a un effet positif sur les symptômes négatifs, par contre cette consommation semble accroître la vulnérabilité des schizophrènes et amplifier leurs symptômes positifs.

L'alcool est possiblement recherché en raison de ses propriétés anxiolytiques, semble généralement pouvoir aggraver les délires, et surtout les hallucinations, récemment Batki SL et al ont montré que l'usage de l'alcool atténue les symptômes négatifs de la schizophrénie (121). Dans le

cas des psychostimulants, notamment la cocaïne et les amphétamines, les résultats des études expérimentales sont probants : régulièrement, ils peuvent aggraver ou précipiter les symptômes positifs d'une majorité des schizophrènes, alors qu'il est supposé comme moyen d'automédication des symptômes déficitaires. (20)

Plusieurs auteurs ont suggéré que la consommation de tabac était une forme d'automédication, en particulier des symptômes cognitifs de la schizophrénie, en favorisant la transmission glutamatergique et dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (105-106-107-108).

b- traitement de la dysphorie induite par les neuroleptiques :

La dysphorie induite par les neuroleptiques est un effet indésirable grave des neuroleptiques (23), c'est une perturbation de l'humeur caractérisée par un sentiment d'anxiété, d'angoisse et le manque de plaisir

(10), qui peut se produire 24h après la prise médicamenteuse(25). Des recherches récentes ont discuté le fait que la dysphorie induite par les neuroleptiques est une variante du syndrome extrapyramidal. (26-27) Une étude faite sur les neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération, a montré que la dysphorie se produit au début du traitement, et se manifeste généralement comme une aversion envers les médicaments, la dysphorie persiste au fil du temps et conduit à des conséquences préjudiciables sur le plan clinique comme le non respect du traitement, et que les substances psychoactives sont utilisées comme un moyen pour atténuer les effets secondaires en particulier la dysphorie.(28-10)

Une autre étude faite sur 223 schizophrènes sous traitement neuroleptique, à montré que cette dysphorie et conduites addictives ont été largement répandues parmi cet échantillon, et que les patients avec une histoire de dysphorie induite par les neuroleptiques, ont été 4 fois plus sensibles de développer la toxicomanie au cours de leur traitement neuroleptique d'entretien. (28)

Autres recherches ont montré que cette dysphorie pourrait être induite par un blocage des récepteurs D2 dopaminergique de la voie nigrostriée, entraînant une réduction de la réactivité du système de récompense, et donc une réduction de la motivation pour atteindre un bénéfice potentiel (23-29). De même des récentes études dans le domaine de la toxicomanie ont mis en évidence le rôle de la dopamine dans les circuits neuronaux de la motivation et le renforcement de comportement qui est responsable de l'initiation et le

maintien de l'état de dépendance (10). D'ailleurs, le modèle animal suggère que l'administration aigue du delta-9-THC (principe actif du cannabis)

33

facilite la libération de dopamine dans le cortex préfrontal, dans l'aire tegmentale ventrale, et dans le noyau accumbens (Gardner 1998) (30-89).

1-2- L'influence du milieu :

La situation social difficile que vivent les schizophrènes, l'écart, les difficultés d'intégration peuvent être une raison qui les conduit à aller à la rencontre de groupes de toxicomanes en situation de marginalité susceptibles de mieux accepter leur différence sans stigmatisation. Selon J-C Maleval, le schizophrène peut trouver dans un groupe de toxicomane des idéaux et des identifications stabilisatrices. (90)

A. Oddou considère le comportement toxicomane des patients schizophrènes comme le déni de leur pathologie mentale. Une situation souvent confortée par le milieu familial qui préfère avoir un 'drogué' plutôt qu'un 'fou' (91). Etre toxicomane fait appel à une identification imaginaire qui est d'autant plus flagrante lorsque nous l'observons chez un patient schizophrène usager de drogues. C'est dans ce sens que Vedeilhié emploie le terme « identité prothèse » (31). Dans la schizophrénie, l'identification au personnage de toxicomane est remarquable par son aspect caricatural. Ils sont dans un modèle d'économie psychique décrit dans la toxicomanie où la drogue permet de gérer le conflit non pas interne, mais avec le monde extérieur. (31)

34

1-3-Le schizophrène : terrain multifactoriel :

En se basant sur les éléments ci-dessus, le schizophrène présente un terrain multifactoriel pour qu'émerge une toxicomanie. Pris dans une souffrance psychique, va chercher à atténuer la dysphorie rattachée à l'anxiété, à la dépression, aux effets secondaires induits par les neuroleptiques, à l'ennui et à la solitude. Á cela, peuvent s'associer l'isolement social, une moindre capacité cognitive, un échec scolaire ou professionnel, des ressources pauvres, un manque de responsabilité en tant qu'adulte, une absence d'activités quotidiennes structurées, une association avec des groupes marginaux et enfin le fait de vivre dans un environnement où la disponibilité et l'accessibilité des drogues sont élevées.

Ainsi une récente étude à montrer que les frères et soeurs non psychotiques des patients schizophrènes ont un risque plus élevé de devenir des toxicomanes .(115)



## 2- La schizophrénie secondaire à la toxicomanie :

### 2-1- Les psychoses induites :

#### a- Clinique des psychoses induites :

La psychose induite à une grande similitude clinique avec la schizophrénie. Son diagnostic est difficilement posé devant une symptomatologie psychotique chez un usager de stupéfiants, l'anamnèse du patient retrouve souvent des prodromes laissant envisager une évolution schizophrénique (31).

35

Selon DSM IV(92) : les hallucinations ou les idées délirantes sont au premier plan, les symptômes sont apparus pendant une intoxication ou un sevrage à une substance, ou dans le mois qui a suivi. L'affection n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance et celle-ci ne survient pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium.

Selon CIM 10(93) : la survenue des symptômes psychotiques au cours de l'utilisation d'une substance psychoactive ou dans les 2 semaines qui suivent, qu'ils persistent plus de 48h et que la durée du trouble ne dépasse pas 6 mois(31).

Mc Guire et al (1995), ont distingué deux types de troubles psychotiques induites par le cannabis : la psychose toxique, d'une durée maximale de deux semaines ; et la psychose fonctionnelle d'une durée de quelques jours. Ils suggèrent que des fortes doses de cannabis peuvent induire des psychoses toxiques chez des consommateurs sans vulnérabilité psychotique, alors qu'ils peuvent induire des psychoses fonctionnelles chez des consommateurs présentant préalablement des traits schizotypiques (Johns 2001). (30)

#### b-Diagnostic différentiel entre psychose induite et schizophrénie :

Il est difficile de faire le diagnostic différentiel entre la schizophrénie associée à un abus de substance d'une intoxication chronique des sujets non schizophrènes. Les critères DSM IV et CIM10 se montrent insuffisants pour cette distinction. (6-32)

36

Núñez et Gurpegui 2002 ; Basu et al 1999, ont pu mettre en évidence dans leurs études, des différences non négligeables entre la psychose induite par le cannabis et la symptomatologie schizophrénique (tableau 1) (30-33).

Tableau 1 (30):

schizophrénie Signes communs Psychose induite par le cannabis

- plus

d'hallucinations.

- plus

d'hallucinations

auditives.

- plus de

désorganisation

conceptuelle.

- délires (paranoïde et  
mégalo manie).

- Dépersonnalisation.

- Lignée de Schneider  
(diffusion et intrusion  
de la pensée).

- plus

d'hallucinations

visuelles.

- éléments

d'hypomanie.

- attaques de

panique.

2-2- Rôle des substances psychoactives :

a- Antériorité de la schizophrénie par rapport à la toxicomanie.

A partir des données de plusieurs études il paraît que la toxicomanie précède l'émergence du processus schizophrénique dans les deux tiers des cas (34-19-35-36). Les premières prises de drogue se font entre 14 et 18 ans, les premiers signes schizophréniques entre 17 et 25 ans (34).

Allebeck et al, ont observé dans leur étude que dans 69% des cas, l'abus précède la schizophrénie d'au moins un an, et souvent plus.

37

Buhler et al. (37) montrent que dans une large proportion, l'abus de cannabis précède ou coïncide avec le début de la schizophrénie : dans 34.6% des cas il y a une simultanéité sur le même mois, des débuts des deux pathologies. Dans 62.1% des cas, l'abus précède ou coïncide avec l'apparition de la schizophrénie (37).

Dans une étude réalisée dans la région de bordeaux montre que l'abus

de substance précédait le plus souvent le trouble psychotique, si l'on recherche les premiers symptômes pré morbide du processus psychotique. Il semble que l'abus de substance situé avant le trouble constitué, mais surtout après les premiers signes prémorbides (18).

Une autre étude rétrospective tunisienne, concernant 53 schizophrènes toxicomanes, l'abus était antérieur au déclenchement de la schizophrénie dans 63.1% des cas. Dans 10.8% la survenue d'une schizophrénie est concomitante à un abus de substances psychoactives. Ce dernier est toutefois dans 26.1% des cas consécutif au début de la psychose (38-6).

Il y a aussi l'hypothèse de "non lien" : abus de cannabis et schizophrénie sont des événements tout à fait indépendants, il existe simplement un pic d'apparition à un âge similaire, et une prévalence voisine. (34)

Pour l'alcool, la plus part des études montrent que l'alcoolisme est principalement mais pas toujours secondaire au déclenchement de la schizophrénie. Malheureusement dans ces études, le déclenchement de la maladie est défini rétrospectivement. Hambrecht et Hafner 1996, suggère que l'abus d'alcool précédait typiquement les premiers signes de la schizophrénie mais suivait l'apparition des premiers symptômes positifs (70)  
38

b- Influence de la toxicomanie sur l'âge de début de la schizophrénie :

Dans cette question la littérature n'est absolument pas convergente, certaines communications concluant à un âge de début du trouble schizophrénique plus précoce en cas de toxicomanie associée, d'autres rapportant l'absence d'influence de la toxicomanie sur l'âge d'apparition de la schizophrénie (19).

Muser et al. (128) Liraud et al. (117), en observant statiquement des hospitalisations à un âge plus jeune chez les schizophrènes faisant un abus de stimulants comparées à celles de non consommateurs, supposent un déclenchement plus tôt de la schizophrénie lié à la conduite toxicomaniaque (36).

Pour Linszen et al. (103), le cannabis participe au déclenchement de la maladie schizophrénique, l'âge de la première hospitalisation ou première consultation est d'un an antérieur chez les consommateurs. (104)

Dans leur relecture de littérature, Pajkossy et Demetrovics, rapportent que la comorbidité schizophrénie et toxicomanie est souvent associé à un début plus précoce de la schizophrénie (39).

Sandyk et Kay 1991, dans leur étude faite sur 142 schizophrènes dont 73 d'entre eux sont des fumeurs de tabagisme, ont constaté l'apparition de la schizophrénie dans un âge plus jeune chez les patients fumeurs de tabagisme d'une manière significative, que les non fumeurs.

Par contre dans l'étude de Dervaux, et al. comportant 100 schizophrènes ; 41 % avaient eu une conduite addictive et 26 % dans les 6 mois qui ont précédés l'enquête. Il n'y avait pas de différence significative

39  
concernant le nombre des hospitalisations, et l'âge du premier recours aux soins (31).

Dans l'étude d'Arseneault et al. (101). Les usagers de cannabis avant 15 ans avaient 4.5 fois plus de risque de présenter un trouble de type schizophrénique à 26 ans que ceux qui n'en consommaient pas au moment de l'évaluation à 15 ans. (100)

2-3- Toxicomanie : facteur de risque :

La vaste étude prospective d'Anderson et al. (1987) portait sur 45570 conscrits de l'armée suédoise de 1969 et 1970, dont 9.4% des conscrits avaient déjà consommé du cannabis, 1.7% d'entre eux plus de 50 fois. En consultant les dossiers médicaux de ces conscrits 15 ans plus tard, les résultats de cette cohorte montrent une augmentation du risque relatif de développer une schizophrénie chez des sujets, sans pathologie psychiatrique connue, consommateurs de cannabis. De plus le risque apparaît étroitement associé au niveau d'exposition au cannabis à l'entrée en conscription. Ainsi , chez des sujets ayant consommé plus de 10 fois du cannabis, le risque relatif s'élève à 2.3 par rapport à des non consommateurs, et chez ceux qui avaient une importante exposition ( plus de 50 prises), le risque relatif de voir se développer une schizophrénie passe à 6 (40-41).

Récemment, Zammit et al. (2002) ont revisité cette étude, en prolongeant de plusieurs années le suivi de cette cohorte, s'affranchissant des biais qui avaient été suggérés. Ils ont abouti à des conclusions similaires : “ une société sans cannabis diminuerait de 13% de nombre de ses schizophrènes”(40).

40

Une autre étude néozélandaise à montré que 10% des consommateurs de cannabis suivis pendant 11 ans ont développé des troubles schizophréniques contre 3% des non consommateurs(17). Permis d'illustrer que la consommation de cannabis augmente le nombre de symptômes psychotiques des consommateurs, sans accroître le nombre de diagnostic de

psychose (41).

Dans une méta-analyse de 2004 (102), Arseneault et al, avaient calculé le pourcentage de cas de schizophrénie attribuable au cannabis. Ce risque attribuable était de 8%, mais les auteurs concluaient que le cannabis n'était ni suffisant, ni nécessaire pour causer une psychose, plusieurs facteurs entreraient en jeu. (100)

Dans une récente étude de cohorte (86) chez les sujets toxicomanes demandeurs de soins montre que le risque se trouble de l'humeur et de schizophrénie est plus important chez les patients dont le cannabis est le produit principal en comparaison des autres drogues illicites (87). Mais aucune étude systématique n'a, à ce jour, mis en évidence une augmentation du risque de schizophrénie avec d'autres substances que le cannabis (17). Ainsi des études naturalistes réalisées auprès de consommateurs réguliers de cannabis corroborent l'idée d'une parenté entre les effets du cannabis et les symptômes de la schizophrénie, démontrent qu'il existe une corrélation positive entre la consommation de cannabis et la schizotypie (tableau 2) (30)

Enfin une récente étude prospective faite par M. Corcoran et al. (2008) à montrer que l'usage de cannabis augmente le risque des symptômes positives et de l'anxiété dans les psychoses (113).

41

Tableau 2 : (94-95-96-97-98-99-30)

Auteurs Sujets Instruments Résultat

Dumas et al.

2002 (94)

-126 volontaires sains

-65 consommateurs

occasionnels de cannabis

-41 consommateurs

réguliers.

-Anhedonia Scales

-Magical Ideation

Scale

-Perceptual

Aberration

-Schizotypal

Personality

Questionnaire

Les consommateurs

ont un score

supérieur aux

échelles d'idéation  
magique et de  
schizotypie.  
Verdoux et al.  
2002 (98)  
571 étudiantes –Community  
Assessment of  
Psychic Experiences  
–Peters Delusions  
Inventory  
Correlation positive  
entre le  
consummation de  
cannabis et al  
schizotypie (positive  
et negative)  
Mass et al.  
2001 (95)  
–20 volontaires sains  
–20 consommateurs actifs  
de cannabis  
–analyses urinaires  
–Perceptual  
Aberration  
–Schizotypal  
Personality  
Questionnaire  
Les consommateurs  
actifs de cannabis  
ont un score  
supérieur à l'échelle  
d'aberration  
perceptive.  
Nunn et al.  
2001 (96)  
49 consommateurs  
d'alcool  
–49 de cannabis  
–49 d'alcool et de  
cannabis  
–49 sujets sains  
–Oxford–Liverpool  
Inventory of Feelings  
et Experiences.  
–Peters Delusions

Inventory

Les consommateurs de cannabis ont un score supérieur aux indices de schizotypie positive.

Skosnik et al.

2001 (97)

-15 volontaires sains

-15 consommateurs actifs de cannabis

- 15 consommateurs

passés de cannabis

Schizotypal

Personality

Questionnaire

Les consommateurs

actifs ont un score

supérieur à l'échelle

de schizotypie.

Williams et al.

1996 (99)

211 volontaires sains -Schizotypal

Personality Scale

Corrélation entre la

consommation de

cannabis et la

schizotypie

42

### III- Etiologies communes à la toxicomanie et la schizophrénie :

#### 1-Aspect neurobiologique :

##### 1-1- Le circuit de la récompense :

##### a- Le concept de la récompense :

Le système de récompense, est l'ensemble des processus cérébraux responsable de l'intégration dans la personnalité des expériences émotionnelles importantes de la vie, un événement positif aura un effet activant sur les voies mésolimbiques dopaminergiques, et facilitera la mémorisation de l'information (42).

Ce circuit est capable aussi de provoquer des sensations de plaisir. Il est destiné à renforcer les actions qui permettent de satisfaire les besoins physiologiques (43).

b- Le système mésocorticolimbique :

Le système mésocorticolimbique est constitué des deux principales voies dopaminergiques du système nerveux central : la voie mésolimbique et la voie mésocorticale.

La voie mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui projettent, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la

mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation mais aussi de drogues.

La voie mésocorticale inclut des projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontale et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et, en ce qui concerne la prise de drogues, dans la recherche compulsive de ces drogues au détriment des autres intérêts et désirs.

Ces deux circuits fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux et également avec d'autres aires par le biais de projections neuronales GABAergiques du noyau accumbens vers l'ATV et le cortex préfrontal, d'une part, et par le biais de projections neuronales glutamatergiques du cortex préfrontal vers le noyau accumbens et l'ATV d'autre part. (44)

Figure 1 : le circuit de récompense (110).

44

c- L'action des drogues :

La majorité des drogues addictives sont responsables d'une hyperactivité dopaminergique (45), ils en stimulent la libération par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens (44).

Les psychostimulants agissent directement sur les neurones dopaminergiques. Ainsi la cocaïne empêche la recapture de la dopamine au niveau de la synapse, ce qui potentialise l'activité de la dopamine. Les amphétamines et leurs dérivés provoquent des augmentations immédiates et importantes de dopamine et sérotonine, suivies d'un épuisement des stocks de ces neuromédiateurs. Quant à l'héroïne, elle est transformée dans le cerveau en morphine. Celle-ci se lie aux récepteurs opioïdes naturels (récepteurs des endorphines), elle stimule également le système de la dopamine mais par un



mécanisme indirect, en diminuant le contrôle des neurones GABA sur les neurones à dopamines (46).

Le tetrahydrocannabinol (principe actif du cannabis), agit sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 qui sont répartis dans l'ensemble du cerveau, leur stimulation s'accompagne d'une libération redoublée de dopamine (40). L'alcool est impliqué aussi dans l'augmentation de la libération de dopamine dans le système mésocorticolimbique (46).

Sandyk et Kay (1991) ont constaté dans leur étude faite sur 142 schizophrènes dont 73 d'entre eux sont des fumeurs, que les patients fumeurs avaient des lésions au niveau du système dopaminergique (comme l'hypothalamus, l'ATV) (47).

L'anticipation sur le plaisir que peut procurer une expérience hédonique induit également une activation dopaminergique.

45

Le craving est l'état motivationnel pathologique qui précède la prise des produits addictifs. Grâce à la neuroimagerie fonctionnelle, on a pu mettre en évidence l'association entre le craving et l'activation des régions limbiques, le cortex orbito-frontal et le cortex préfrontal. (48)

1-2- Le circuit de motivation : (49-6)

a- Le concept de motivation

La motivation est considérée comme une activité cérébrale procédant à la collecte d'information concernant l'état interne de sujet et l'environnement extérieur et déterminant une réponse comportementale.

Il ne s'agit pas d'un simple système réflexe réagissant à des stimulations, elle implique un processus compliqué organisant le comportement pour la survie de l'individu et de l'espèce. Ainsi, l'intégration d'informations sur les multiples changements de l'état interne (faim, désir sexuel, douleur, etc.) et sur les conditions extérieures (nourriture, partenaire sexuel, danger) doit permettre la réponse comportementale la plus adaptée.

b- Le circuit neuronal de la motivation :

Le circuit neuronal de la motivation est constitué d'une structure primaire comprenant le cortex préfrontal et le striatum ventral, impliquée. Elle constitue une boucle cortico-striato-thalamo-corticale : le cortex préfrontal projette des afférences sur le striatum, plus particulièrement sur le noyau accumbens, qui relaye les projections vers le thalamus pour retourner vers le cortex préfrontal. Certains neurones font le tour de la boucle en

46

agissant à différents niveaux, tandis que d'autres s'arrêtent à une zone

particulière du circuit.

Sur cette structure primaire se greffe un réseau secondaire constitué de plusieurs convergences issues d'autres régions cérébrales. L'hippocampe et l'amygdale fournissent des informations provenant respectivement de la mémoire contextuelle (ou ?quand ?avec qui ?) et émotionnelle. Les noyaux hypothalamiques et septaux apportent des informations relevant du comportement instinctuel (ingestion d'aliment, agression, relation sexuelle, etc.).

Figure 2 : le circuit de motivation (49) :

47

c- L'hypothèse concernant le circuit motivationnel

Les efférences neuronales GABAergiques du noyau accumbens influencent directement les centres impliqués dans l'élaboration de réponses prémotrices et motrices en leur apportant un message inhibiteur. Cette activité est influencée par les afférences excitatrices glutamatergiques du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe.

L'hippocampe joue un rôle particulièrement important sur le noyau accumbens. Ses afférences glutamatergiques activent les neurones GABAergiques, mais elles exercent aussi un rôle facilitateur de l'action des afférences préfrontales sur le noyau accumbens. Il intervient comme modulateur en réduisant la libération de la dopamine au niveau du noyau accumbens. Cette intervention se fait directement sur l'aire tégmentale ventrale et indirectement via le cortex préfrontal ou le pallidum ventral. L'hippocampe, enfin, également exerce quelques influences sur le fonctionnement du cortex préfrontal.

L'influence glutamatergique sur le noyau accumbens se voit par contre atténuée par l'activation du système dopaminergique mésolimbique. Elle se fait selon trois modalités :

- 1) Réduction de l'activité des afférences allant du cortex préfrontal au noyau accumbens.
- 2) Réduction de la sensibilité du noyau accumbens et du cortex préfrontal aux influences hippocampiques.
- 3) Réduction de la sensibilité du noyau accumbens aux influences du cortex préfrontal.

48

La dopamine intervient également au niveau du cortex préfrontal impliqué dans la mémoire de travail qui sous-tend les processus d'idéation, de raisonnement et de planification. Elle apparaît nécessaire pour le maintien

de l'activité préfrontale. Toutefois, un excès d'activité dopaminergique au niveau préfrontal risque d'entraîner des altérations des fonctions cognitives. Enfin le circuit de motivation est également soumis à une influence inhibitrice sérotoninergique issue du raphé. La sérotonine est supposée agir principalement comme modulateur du système dopaminergique. Cette inhibition intervient au niveau de l'aire tégmentale ventrale, du noyau accumbens, du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe. Si les mécanismes ne sont pas complètement élucidés, il apparaît que l'hypoactivité sérotoninergique serait associée à un comportement impulsif.

d- L'action des drogues :

Les drogues et le craving activent le système dopaminergique mésolimbique. Cet état d'hyperactivité dopaminergique au niveau du noyau accumbens entraîne donc une réduction du contrôle inhibiteur cortical : le noyau accumbens « désinhibé » envoie un signal « go » qui motive la recherche de récompense.

L'hyperactivité dopaminergique que provoque l'usage chronique de drogues est également à l'origine d'altérations cognitives. Elles ont été mises en évidence par le modèle animal et la neuroimagerie fonctionnelle pour ce qui concerne certaines substances psychoactives : amphétamines, cocaïne, tétrahydrocannabinol et phénylclidine. De même, la voie dopaminergique mésocorticale se montre désactivée dans un contexte d'abstinence. Le

49

fonctionnement précortical est donc perturbé avec pour conséquence une diminution du contrôle inhibiteur sur le noyau accumbens. Ainsi dans ces deux cas, tant dans l'hyperactivité dopaminergique chronique que dans la désactivation de la voie mésocorticale, le comportement de recherche de récompense n'est plus freiné.

1-3- L'hypothèse dopaminergique et neuropathologique de la schizophrénie :

a-L'hypothèse dopaminergique :

L'hypothèse dopaminergique, met en évidence un déséquilibre de la dopamine dans la schizophrénie(50). Le point de départ de cette hypothèse est la découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952 par Delay et Deniker. Carlsson montre que les antipsychotiques augmentent les concentrations intracérébrales des métabolites de dopamine et développa donc l'hypothèse que le principale mode d'action des neuroleptiques devait être médié par le système dopaminergique. Seeman fait confirmer cette hypothèse en 1976 lorsqu'il est découvert que tous les

neuroleptiques étaient des antagonistes des récepteurs de la dopamine et que des drogues capables d'induire un syndrome positif artificiel chez l'humain (9). Actuellement, il est plutôt question d'une dysrégulation du système dopaminergique (31).

Les études du taux plasmatique et rachidien de l'acide homovanillique (HVA), principal catabolite de la dopamine chez l'homme, nous offre un reflet du métabolisme dopaminergique central. Des concentrations élevées d'HVA plasmatique sont observées au cours des épisodes aigus de la

schizophrénie, y compris en phase prodromique (Sumiyoshi et al. 2000), cette concentration diminue parallèlement à la diminution des scores positifs en cas de réponse favorable au traitement (Nagaoka et al. 1997). Par ailleurs, les patients schizophrènes qui ont une symptomatologie moins bruyante, présente de basse concentrations d'HVA (Thibant et al. 1998). (9)

Lors de l'abus des amphétamines il y a une augmentation de la concentration synaptique de dopamine, semblant mimer certains aspects de la symptomatologie schizophrénique (51).

De plus, des autopsies de Kahn et al. (1996) de cerveau de patients schizophrènes, ont montré une quantité anormale de dopamine dans les régions neuronales (50). De même que des études post mortem des récepteurs D2 striataux, faite par Sceman (1994) confirmaient l'existence d'un sous groupe de patient schizophrène présentant une densité anormalement élevé (51).

Des donner récentes suggèrent que les canaux KCNQ supprime l'activité basale des neurones dopaminergiques, l'activation de ces canaux atténue les effets de la stimulation centrale de la dopamine, cocaïne, le méthylphénidate, et le phénylcyclidine. La schizophrénie en elle est liée à la mutation de la kinase, ce qui engendre une réduction du fonctionnement des canaux KCNQ, ce qui peut expliquer la perte de contrôle dopaminergique chez les patients schizophrènes. (52)

Enfin la preuve la plus solide de l'hypothèse dopaminergique est la réaction des patients schizophrènes à des médicaments connus pour diminuer l'activité de la dopamine dans le cerveau (Pickan 1988. Sceman et Lee, 1975). Ces médicaments antipsychotiques empêchent la dopamine de

former des liaisons avec les récepteurs post synaptiques, évitant ainsi la transmission neuronale (50)

b- Les corrélations neuropathologiques à l'hypothèse

dopaminergique :

Les formations hippocampiques se composent du gyrus dentelé, de la corne d'Ammon et du subiculum. Elles se situent dans la région temporale. Une méta-analyse réalisée à partir de dix-huit études IRM morphologiques montre que, dans la schizophrénie, la réduction du volume des deux hippocampes est de l'ordre de 4% par rapport aux sujets normaux (Nelson et al. 1998), dans d'autres études cette réduction de volume reste discutée vu les controverses des résultats trouvés. Des études de neuroimagerie fonctionnelle ont trouvé une moindre activité métabolique dans l'hippocampe. Ainsi que l'analyse de la cyto-architecture a permis de mettre en évidence des anomalies dans l'orientation des neurones pyramidaux de l'hippocampe antérieur et moyen.

Comme le volume hippocampique ne varie pas au cours de l'évolution de la schizophrénie, un trouble précoce et fixé est suspect (de Lisi et al. 1997). Les études réalisées chez des jumeaux homozygotes, dont l'un est schizophrène et l'autre normal, ont montré que le volume de l'hippocampe antérieur gauche était corrélé avec les scores de la mémoire verbale chez les schizophrènes (Goldberg et al. 1994) (53).

Par ailleurs, dans le modèle animal, Brady AM et al. ont observé que les rats avec des lésions néonatales de l'hippocampe ventrale sont plus vulnérables à développer le comportement de recherche de drogues, qui est

équivalent au comportement addictif, ce modèle animal imite le comportement addictif chez les schizophrènes. (54)

Le cortex préfrontal est impliqué dans les processus d'idéation, de raisonnement et de planification. L'atteinte de cette région cérébrale entraîne une « hypofrontalité » ce qui semble être le cas dans la schizophrénie.

Il est difficile de conclure à l'existence d'une base anatomique à ce dysfonctionnement préfrontal. Certaines études apportent des données en faveur d'une réduction de la taille du cortex préfrontal tandis que d'autres non. Les résultats de Convit et al (109) semblent plutôt en faveur d'anomalies anatomiques plus circonscrites, au niveau de la circonvolution frontale supérieure et de la région orbitofrontale, ce qui pourrait expliquer la difficulté à les mettre en évidence.

La mesure du débit cérébral a montré une baisse du débit sanguin au niveau du cortex préfrontal chez les patients schizophrènes au repos et à l'effort intellectuelle par rapport à des sujets contrôles (55).

L'hypofrontalité serait responsable d'une baisse de l'activité glutaminergique

dans les structures sous-corticales qui rendrait les neurones dopaminergiques mésolimbiques hyperréactifs aux stimuli environnementaux, c'est-à-dire aux libérations phasiques de dopamine, responsable de l'émergence de symptômes psychotiques. Quant à la symptomatologie négative, elle proviendrait d'une baisse de libération tonique de dopamine sous-corticale, au-dessous d'un seuil critique. Les neurones dopaminergiques mésolimbiques deviendraient alors insensibles aux stimuli extérieurs.

Ainsi le dysfonctionnement des neurones dopaminergiques Midbrain, qui sont impliqués dans la récompense et la motivation, modifie la libération

53

de dopamine et contribue à une vaste gamme de troubles neuronaux comme la schizophrénie et la toxicomanie. (56)

Le dysfonctionnement de l'hippocampe et la répercussion sur le cortex préfrontal entraînent donc une diminution de l'activité inhibitrice glutamatergique sur le noyau accumbens. Ainsi, le schizophrène serait sujet à une hypersensibilité fonctionnelle vis-à-vis de toute stimulation qui conduit à une libération de dopamine, le rendant ainsi plus vulnérable à l'effet des drogues. Par ailleurs, l'affaiblissement de l'activité inhibitrice sur le noyau accumbens fait du schizophrène un sujet plus enclin à un comportement impulsif constituant en soi un risque de toxicomanie. (6)

1-4- Le récepteur cannabinoïde : CB1

À partir du THC, s'est engagée la caractérisation du récepteur à l'origine de ses effets. Après les approches de radio-liaison, la biologie moléculaire s'en est mêlée. Elle a cloné deux récepteurs différents pour ce THC. Ce fut d'abord le récepteur central, dit CB1, cloné en 1990 par Matsuda et al., puis trois ans plus tard le récepteur périphérique, dit CB2, cloné par Munro et al. (1993). Ce dernier récepteur est présent au niveau des cellules du système immunitaire, ou il paraît "médier" des effets immunodépresseurs.

La distribution cérébrale des récepteurs CB1 apparaît à la fois hétérogène et ubiquiste. On en trouve une forte densité dans le cervelet, la substance noire réticulée, le globus pallidus, l'hippocampe. La densité est moindre, mais encore notable, dans le tubercule olfactif, le cortex primaire, le cortex frontal, le striatum (Herkenham et al. 1990).

54

La principale fonction neurochimique de ces récepteurs CB1 paraît résider dans la modulation de la libération de divers neuromédiateurs, ainsi,

par exemple, à leur stimulation est associée : une inhibition de la libération de GABA, dans la substance noire, une inhibition de la libération d'acétylcholine et de glutamate dans l'hippocampe. (40)

Les nouvelles recherches, se basent sur l'analyse des récepteurs cannabinoïdes CB1 en post mortem pour expliquer leur relation avec la symptomatologie schizophrénique (57). En utilisant des méthodes d'immunomarquage, les études ont pu montrer une augmentation de la liaison des ligands radioactifs aux récepteurs cannabinoïdes CB1 dans la schizophrénie, dans le cortex préfrontal, dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur. Par ailleurs, l'analyse de l'expression des récepteurs CB1 dans le cortex cingulaire antérieur, en utilisant des méthodes d'immunohistochimie, n'a pas prouvé une augmentation ou diminution de la densité des récepteurs CB1 chez les schizophrènes. (58)

Des études de substance grise chez une population de patients schizophrènes dans leur premier épisode, abuseurs et non abuseurs de cannabis, et des sujets contrôles, a montré qu'il y a une diminution de la densité de la substance grise dans des régions du cerveau riche en récepteurs CB1 chez les schizophrènes abuseurs de cannabis par rapport aux autres populations. (59)

55

## 2-L'aspect génétique :

2-1-Les études génétiques familiales :

a-Les études d'agrégation familiale :

Les études restent controversées concernant l'influence de facteurs génétiques sur l'augmentation de la fréquence des comorbidités pathologiques mentales graves et troubles lié à l'usage de substances psychoactives. (6-60)

Par ailleurs, durant les années 1980, deux équipes ont mesuré la fréquence des troubles liés à la consommation d'alcool ou de drogues chez les apparentés biologiques de patients schizophrènes n'ont pas réussi à montrer de différence significative comparativement à l'agrégation des conduits addictives au sein de familles «contrôles » sans probant schizophrène. (35-61)

Une autre étude rapporte une fréquence plus élevée de troubles schizophréniques ou de spectre schizophrénique, et aussi une augmentation de la prévalence des abus de toxiques chez les enfants nés de mères schizophrènes que des enfants nés de mères exemptes de la maladie (35-

61).

Enfin l'équipe de Kendler (35-62), retrouvait un risque plus élevé de troubles liés à la consommation de l'alcool dans les familles de schizophrènes.

56

b-Les études de jumeaux et d'adoption :

Concernant les études de jumeaux, il apparaît que les paires de jumeaux monozygotes sont plus souvent concordantes pour l'association entre consommation pathologique d'alcool et schizophrénie que les paires de jumeaux dizygotes. (35-63)

Dans le cadre d'une étude d'adoption évaluant la fréquence de l'association entre addiction et schizophrénie chez les enfants dont les pères biologiques souffrent de cette comorbidité, les conclusions sont négatives quant à une possibilité de transmission génétique. (35-61)

2-2-La génétique moléculaire :

a-Le polymorphisme Bal du récepteur D3 :

En comparant des patients dépendants aux opiacés non schizophrènes et sans dépendance à la cocaïne ou aux psychostimulants/amphétamines, à une population contrôle : il n'y avait pas de différence significative pour les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme Bal1 (polymorphisme bi-allélique) situé sur le gène codant pour le récepteur D3. Par contre chez ce même groupe de patients dépendants aux opiacés et non schizophrènes, chez ceux qui présente un score élevé à l'échelle de recherche de sensation de Zuckerman ; il a été montré un excès d'homozygotie du polymorphisme Bal1 du récepteur D3 (35).

Ainsi, cet excès d'homozygotie pour ce polymorphisme du récepteur D3 serait plus associé à l'abus de substance et à la réponse aux traitements qu'à la schizophrénie en elle même. (6-35)

57

b-Le gène de BDNF (brain-driven neurotrophic factor) :

Il est noté une différence de fréquence des différents variants alléliques du gène codant pour le BDNF ainsi que des différences génotypique (génotypes légers/ génotypes lourds) chez des patients toxicomanes aux opiacés comparés à une population contrôle. Cette association serait indépendante de l'homozygotie du polymorphisme de D3. (35)

Des études ont mis en évidence l'association entre le polymorphisme du gène codant pour BDNF et la morphologie du lobe frontale, cette association semble plus forte chez les sujets schizophrènes que les sujets



sains. (64)

Ainsi, il existe une association entre un excès d'allèle court du gène codant pour le BDNF tant chez les toxicomanes aux opiacés que chez les schizophrènes abuseurs (35) (65).

c-Le récepteur cannabinoïdes : CB1

Dans une population Japonaise, des variantes dans le gène codant pour le récepteur CB1 se sont avérées directement liées à la forme hébéphrénique de la schizophrénie. (66)

La comparaison des fréquences alléliques ou génotypiques des polymorphismes de CB1 (8 forme d'une séquence AAT répétée) chez une population de patients dépendants aux opiacés non schizophrènes ainsi que dans une population de schizophrènes et chez des sujets contrôles, en classant cette population de schizophrènes en patients « sensibles » au cannabis et autres « non sensibles », permettaient de mettre en évidence que 58

ces patients « sensibles » sont moins fréquemment porteurs de l'allèle 8 du polymorphisme de répétition (AAT)<sub>n</sub> du gène codant pour le CB1, tant par rapport aux sujets définis comme « non sensibles » que par rapport aux contrôles et aux patients toxicomanes aux opiacés. Cet allèle 8 du polymorphisme du CB1 pourrait représenter un facteur de protection par rapport aux effets psychotomimétiques du cannabis.

Ainsi l'étude d'un second variant bi-allélique du gène du CB1, présent dans une région non codante (exon1), montre que les toxicomanes comparés aux témoins présentaient une différence allélique et génotypique pour ce polymorphisme et seulement génotypique pour les patients schizophrènes « abuseurs » versus « non abuseurs ». (65)

En conclusion, les facteurs de vulnérabilité et de protection à la comorbidité addiction chez les patients schizophrènes semblent reposer sur l'interaction étroite de facteurs génétiques et des facteurs environnementaux partagés pour les différentes substances.

3-L'impulsivité :

Les auteurs classiques distinguaient, dans la clinique des troubles schizophréniques, les formes héboïdophréniques et pseudopsychopathiques. Ces dernières, de par l'impulsivité, l'instabilité et les tendances caractérielles, sont les plus susceptibles de se compliquer d'un abus de substance. (67)

Il y'a une fréquence de comorbidité schizophrénie-personnalité anti sociale(68), ces patient schizophrènes présentant une personnalité

antisociale forment un sous groupe à haut risque d'addiction : abus de  
59

substances plus précoces, plus sévère, complications psychiatriques et  
médico-légales plus fréquentes(69).

Muser et al, ont insisté sur le rôle d'un trouble de personnalité type  
antisocial chez le schizophrène dans le développement de l'alcoolisme, qui  
est à mettre en rapport avec une vulnérabilité en rapport avec une  
hypersensibilité à de faible dose d'alcool(70).

Dans l'étude allemande de Hambrecht et Hafner (2000) menée sur 230  
schizophrènes hospitalisés pour la première fois, 13 % ont présenté une  
histoire d'abus de dépendance au cannabis. Les consommateurs étaient  
caractérisés par une plus grande fréquence de comportements antisociaux.  
(118)

60

#### IV–Les stratégies thérapeutiques :

##### 1–Les principes généraux du traitement :

La toxicomanie à un impact sur l'évolution de la schizophrénie, et  
parmi les conséquences de cette comorbidité la mauvaise confiance aux  
traitements des schizophrènes toxicomanes avec une élévation du taux de  
récidive et une augmentation de la consommation de soins et  
d'hospitalisation concernant la symptomatologie schizophrénique. Une  
aggravation est décrite, avec notamment des complications cognitives,  
dépressives, de même qu'une résistance aux traitements et une  
augmentation du taux de suicide(19).

Les patients schizophrènes ont aussi tendance à sous-estimer leur  
consommation de drogues et de façon plus importante que les populations  
de toxicomanes non schizophrènes(45), donc il faut une bonne évaluation de  
la dépendance aux toxiques qu'il ne faut ni banaliser ni sous-estimer.

En se retrouvant face à deux systèmes de soins : addictologie et  
psychiatrie .de patients à double diagnostic sont traités dans des services de  
psychiatrie, au risque d'une méconnaissance de la dimension addictologique,  
ou dans des services d'addictologie au risque d'une méconnaissance de la  
dimension psychiatrique(17).D'ou la nécessité de traitement simultanément  
les troubles schizophréniques et les addictions, en associant les équipes  
psychiatriques et addictologiques. Et il s'emble que la prise en charge  
extrahospitalières est plus efficaces sur les conduites addictives que les  
hospitalisations(17).

61

En premier temps, il faut bien évaluer la dépendance au toxique. Les sujets vont devoir se positionner dans un processus de deuil par rapport à leur consommation. Ceci permettra la prise en charge de cette double pathologie notamment par la chimiothérapie antipsychotique et un accompagnement psychothérapeutique (71).

Ainsi il faut obtenir la confiance du patient pour qu'il reste le plus longtemps possible dans le système de soins. Car des études montrent que : la moitié des patients ayant obtenu une abstinence vont rechuter dans les mois suivants l'arrêt du suivi(71).

La prise en charge globale favorise l'amélioration symptomatique, en particulier des symptômes psychotiques positifs, limite les rechutes psychotiques et favorise des périodes d'abstinence plus longue (17).

À l'inverse, l'évolution psychosociale des patients schizophrènes s'avère meilleure que celle des patients sans antécédents d'addiction (17) (45).

## 2- Les chimiothérapies :

On rencontre chez ces malades plusieurs problèmes thérapeutiques dus essentiellement à l'effet des prises de toxiques sur le métabolisme des neuroleptiques (72). Ces traitements neuroleptiques ne sont pas toujours efficace, avec un risque plus élevé d'effets secondaires notamment avec les neuroleptiques classiques (71). Il est privilégié d'utiliser les neuroleptiques atypiques à des posologies élevées dans le but 'obtenir un réel bénéfice

62  
thérapeutique, garant d'une meilleure alliance et observance thérapeutique (45).

A noter que la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) ont montré une efficacité simultanée pour les symptômes psychotiques négatifs et positifs et la dépendance, par l'éventuelle diminution de l'appétence au produit(45) (6).

Les doses des médicaments neuroleptiques sont à réévaluer systématiquement après sevrage : d'une part, certaines substances, en particulier le tabac et le cannabis, abaissant les taux sanguins d'antipsychotiques, d'autre part, les patients sevrés nécessitent des doses plus faibles de traitement antipsychotiques(17).

Les traitements de substitution, réservés aux personnes de plus de 15 ans, ne s'adresse qu'aux patients majeurs dépendants à un produit opiacé(6). Les résultats attendus avec ce type de traitement sont l'amélioration sociale, économique et surtout la diminution de la mortalité et

de la morbidité liées à l'usage de l'héroïne. Il s'agit le plus souvent d'une substitution par la méthadone ou par la buprénorphine. L'avantage de la méthadone est qu'elle permet une bonne fidélité des patients mais aussi une meilleure observance au traitement et peut potentialiser certains effets des antipsychotiques, comme la sédation par exemple. L'inconvénient de ce même produit est qu'il ne permet pas d'obtenir les effets euphorisants ou les effets apaisants des opiacés sur les angoisses ou les éléments délirants (45).  
63

### 3-Entretien motivationnel : (73-70-74-71)

L'entretien motivationnel, développé dans les années 1980 par les psychologues William Miller et Stephen Rollnick, est une technique pour augmenter la motivation à réduire l'usage de drogues. Deux autres psychologues, James Prochaska et Carlo DiClemente, ont développé un modèle en décrivant les cinq stades qui analysent la motivation des sujets souffrant de conduites addictives. (73)

Ce modèle est recommandé afin d'évoluer avec le patient en respectant les résistances.les soins se découpe ainsi en cinq stades :

La pré-contemplation, est le stade du déni, le sujet n'a pas envie de se soigner, ce n'est pas son projet le mois à venir. L'intervention consiste à lui donner de l'information et à minimiser les risques, et à développer une prise de conscience des aspects problématiques liés à la toxicomanie.

La phase de contemplation est le stade de l'ambivalence, elle s'explore avec les balances décisionnelles, dans ce stade le patient aura probablement l'envi de se soigner dans les six mois à venir. Le médecin doit mettre en perspective les points positifs et négatifs de l'interruption de la consommation, en l'absence de tout jugement, et favoriser l'instauration d'une relation de confiance entre le soigné et le soignant, toute en l'amenant vers un désir de soin.

En phase de préparation, le patient pourrait accéder aux soins dans les 30 jours, il faut définir une stratégie précise de l'interruption et le type de soutien qui sera nécessaire pour accompagner le patient.

64

En phase d'action le patient doit être encouragé à mettre en oeuvre la stratégie définie.

Lors de la phase de maintenance, les encouragements se poursuivent avec un rappel des stratégies définies pour prévenir la rechute.

Les auteurs définissent la motivation haute ou basse : basse pour les deux premiers stades et haute pour les stades suivants.

#### 4–Traitement cognitif et comportemental intégré (TCCI) :

Le TCCI, tel qu'il est décrit dans un travail appelé : The Combined Psychosis and Substance Use, est une adaptation de techniques standard utilisées en thérapie cognitive pour des troubles affectifs, qui inclut la réduction des risques, les techniques motivationnelles et la prévention de la rechute pour psychose et usage de SPA, ainsi que des approches visant le réseau social.

Il consiste à créer une relation de collaboration avec les patients pour surmonter les problèmes qu'ils présentent, et à les encourager à réévaluer leurs croyances au sujet des drogues et à considérer ou à découvrir des façons alternatives de penser à la consommation.

Ce style thérapeutique se fait également en cinq phases :

La phase d'évaluation qui comprend trois objectifs, premièrement, elle vise à évaluer les types et les modalités d'usage et à dépister les problèmes reliés à cet usage, ainsi la causalité entre schizophrénie et l'usage de substance. Deuxièmement, elle sert de guide pour planifier l'approche thérapeutique la plus appropriée et les objectifs thérapeutiques. Enfin elle permet au patient de discuter l'usage de SPA et augmenter sa prise de

conscience des problèmes causés par la consommation surtout sur sa santé mentale

La phase I consiste à engager et développer la motivation au changement, l'attitude thérapeutique se rapproche ici de celle de l'entretien motivationnel.

En phase II, il s'agit d'identifier et mettre en place des objectifs réalisables de réduction des risques, et planifier des étapes nécessaires pour l'atteindre, le tout étant associé à une approche de résolution des problèmes. Ainsi qu'augmenter la prise de conscience des méfaits de l'usage sur la santé mentale et son bien être.

Lors de la phase III il faut créer un plan pour prévenir les rechutes, et faire durer l'engagement pour le changement : c'est la prévention précoce de la rechute.

Enfin la prévention de la rechute et sa gestion se font dans la phase quatre, où le clinicien travaille avec le patient et les membres de son réseau social sur la chaîne d'évènement qui conduit à la rechute psychotique et sur la relation entre cet évènement et l'usage de substance, ainsi que sur la compliance aux médicaments. (75)

## 3ème partie :

### NOTRE ETUDE

67

#### I-Introduction:

Notre étude est une étude transversale, faite à CHU Tlemcen service de psychiatrie . Sur 30 cas de schizophrènes ayant rempli les critères DSM IV de schizophrénie. Cette étude à pour objectifs :

- Etudier la fréquence de la comorbidité toxicomaniaque chez les patients schizophrènes.
- Mise en évidence les conséquences négatives de la comorbidité toxicomaniaque
- Déterminer les facteurs de risque de cette association.
- Réflexion sur les solutions envisageables pour traiter les conduites toxicomaniaques chez les schizophrènes.

#### II-Méthodologie :

##### 1-Type de l'étude :

C'est une étude transversale faite à CHU de tlemcen service de psychiatrie

##### 2-Recrutement des patients :

Le recrutement a eu lieu au niveau de à CHU de tlemcen service de psychiatrie . On a ciblé

tous les patients hospitalisés, chez qui on a posé le diagnostique de la schizophrénie selon les critères de la DSM IV.

Les critères d'exclusion sont :

68

- Le refus de consentement
- Les patients non coopérants.
- les patients gravement désorganisés ou déficitaires, et instables.
- L'addiction au tabagisme dans l'analyse statistique a été exclue.

##### 3-Information et consentement :

A l'accueil des patients, chez qui on a déjà diagnostiqué la schizophrénie, nous proposons à ces patients ce travail de recherche. En leurs révélant le protocole de la recherche, ses modalités cliniques et thérapeutiques.

Les explications sont fournies par le médecin psychiatre traitant avec une explication du déroulement de toutes les étapes.

Un consentement verbal était suffisant pour inclure les malades dans l'étude.

#### 4-L'entretien psychiatrique :

Un entretien préliminaire fait par le médecin psychiatre traitant a été fait à chaque fois que l'état d'un patient hospitalisé pour schizophrénie devient plus stable et permet de communiquer.

Un hétéro questionnaire a été établi pour rechercher les données sociodémographiques exactes, les antécédents médicaux et psychiatriques et des données concernant la schizophrénie et l'abus de substances. (Voire annexe).

### III-Résultats:

#### 1-L'âge :

- 30 cas de schizophrènes ont été diagnostiqués selon DSM-IV, dont l'âge moyen est de 30 ans +/- 9.1.
- Le pic de fréquence se situe entre 25 et 30 ans.

Graphique 1 : répartition des patients selon les tranches d'âge  
nombre de cas

#### 2-Le sexe :

- Dans notre échantillon il y a une prédominance du sexe masculin (88%) par rapport au sexe féminin (12%). (graphique2)

Graphique 2 : répartition des malades selon le sexe.  
**Répartition selon le sexe**

Deux tiers des hommes sont des usagers de substances, et un tiers des femmes sont des usagères de substances. (tableau3)

Tableau 3: L'usage de substances selon le sexe :

Absence d'usage de substances

%(cas)

Présence d'usage de substances

%(cas)

Homme 25%(27) 63%(68)

Femme 8.3%(9) 3.7%(4)

71

**3-Le milieu de vie :**

- 61.4% vivent dans le milieu urbain contre 38.8% dans le milieu rural.
- 39.25% de nos patients sont des usagers de substances qui vivent dans le milieu urbain. (Tableau 4)

Tableau 4 : Le milieu de vie

**Milieu de vie** Absence

d'usage de substances

%(cas)

Présence

d'usage de



substances

%(cas)

**Rural** 11.11%(12) 27.7%(30)

**Urbain** 22.22%(24) 39.25%(42)

4-L'état marital :

La majorité de nos malades sont célibataires (80 cas soit 76%), 12 % (13 cas) sont mariés dont neuf (soit 70% des mariés) ont des enfants, 11% (12 cas) sont divorcés dont quatre (soit 33% des divorcés) ont des enfants, et un seul cas est veuf. (Graphique 3)

Graphique 3 :

83.33% des usagers de substances sont des célibataires, 61.1% des non usagers sont des célibataires. (tableau 5)

Tableau 5: Le pourcentage des célibataires dans la population des patients psychotiques usagers ou non des substances :

Absence d'usage de

substances

%(cas)

Usage de substances

Célibataire

autres

61.1% (22)

38.9% (14)

83.33% (60)

16.7% (12)

## 5-Le niveau scolaire :

La répartition en fonction du niveau scolaire est la suivante : 38 cas ont un niveau primaire, 30 cas ont un niveau collégial, 11 cas ont un niveau baccalauréat, et 14 cas sont non scolarisés (graphique 4-tableau6)

Graphique 4 :

Tableau6 : Le niveau scolaire des patients schizophrènes usagers et non usagers de substances :

absence d'usage de substances

Cas (%)

Présence d'usage de substances

Cas (%)

Non scolarisés 8 (25%) 7 (9,7%)

primaire 10 (27,7%) 28 (33.9%)

collégial 8 (22,2%) 20 (27,7%)

baccalauréat 2 (5,55%) 11 (15,2%)

universitaire 6 (16.6%) 9 (12.5%)

## 6-La formation professionnelle et la profession:

21 cas (19.6%) ont une formation professionnelle, dont 19 (18.6%) sont qualifiés de diplôme, 82 cas (76%) sont sans formation et 5% ont une formation partielle. (Graphique5-tableau7)

Graphique 5 : Formation professionnelle

### **Formation professionnelle**

19%

76%

5%

Formation  
professionnelle

Absence de  
formation

Formation  
partielle

74

Tableau 7: Qualification ou diplôme :

Qualification ou  
diplôme

Nombre de  
cas

Pourcentage%

oui 19 18,3%

non 85 81,7%

44 (41%) patients sont au chômage, contre 30 patients (28%) qui travail à temps plein, 7 patients (7%) travail à temps partiel et 25(24%) ont un travail occasionnel. (Graphique6)

Graphique 6 : Profession

### **profession**

41%

28%

7%

24% sans  
profession

travail a temps  
plein

travail a temps  
partiel

travail  
occasionnel  
75

Pour les patients qui travail, le revenu personnel mensuel était inférieur à 2000dh pour 76.8%, et supérieur à 10000dh pour 2.9%. (tableau8)

Tableau8 : le revenu personnel mensuel (1 an) :

Le revenu personnel  
mensuel en dh  
**Nombre des cas Pourcentage %**

<2000 53 76,8%  
2000< <5000 12 17,4%  
5000< <10000 2 2,9%  
>10000 2 2,9%

### 7-La situation familiale :

Le nombre de fratrie est inférieur à 3 pour 13 patients (12%), entre 4et6 pour 40 (37%), varie entre 7et9 pour 30 (27%), et supérieur à 10 pour 25 patients (25%). (graphique7)

Graphique 7: Le nombre de fratrie  
nombre de cas

13  
40  
30  
25  
0  
10  
20  
30  
40  
50  
≤3 [4-6] [7-9] ≥10  
nombre de cas  
76

15 patients (13.8%) sont des aînés, 72 (66.6%) sont des cadets, et 21(19.4%) sont des benjamins, pas d'enfant unique. (Graphique8).

Graphique 8: L'ordre dans la fratrie :

### **Ordredans la fratrie**

13,80%  
66,60%  
19,40%  
ainé  
cadet  
benjamin

65 patients (60%) ont les deux parents vivants, 9 (8.3%) ont les deux

parents décédés, 28(25%) ont le père décédé, et 5 (4.6%) ont la mère décédée. (graphique9)

Graphique 9:La situation des parents.

### **Situation des parents**

60%

8,30%

25%

4,60%

Parents vivants

Parents décédés

Père décédé

Mère décédé

77

La moitié de nos malades vivent avec les deux parents, un quart vit avec la mère seule, et un cas sans abri. (Tableau 9)

Tableau 9: Le mode de vie

vit avec Nombre de cas Pourcentage%

Seul 11 11,6%

Institution 2 2,1%

Les deux parents 54 56,8%

Avec mère 22 23,2%

Avec père 5 5,3%

Sans abri 1 1.1%

Le revenu mensuel de la famille est inférieur à 2000 dhs pour 61 cas ; entre 2000 et 5000 dhs pour 29 cas, entre 5000 et 10000 pour 7 cas, et supérieur à 10000dhs pour 5 cas. (tableau10)

Tableau 10: Le revenu mensuel de la famille

Revenu mensuel de la famille en dh

Nombre de cas Pourcentage%

<2000 61 59,8%

2000< <5000 29 28,4%

5000< <10000 7 6,9%

10000< 5 4,9%

78

L'habitat de 43 patients contient plus de quatre chambres, trois chambres pour 27 cas, deux chambres pour 24 cas, une chambre pour 12 cas, et un cas sans abri. (Graphique 10).

Graphique 10: Le nombre de chambre de la maison habitée par le

patient.

**Habitat**

1% 11%

22%

25%

40%

sans abri

une seul chamdre

deux chambres

trois chambres

plus de quatre

chambres

**8–Les antécédents :**

**8–1–Personnels :**

- 91 patients ont au moins un antécédent médical,
- 10 patients soit 9.4% ont des antécédents chirurgicaux,
- 33 patients ont des antécédents judiciaires,
- Et 18 ca ont fait au moins une tentative de suicide. (Tableau 11)

Tableau 11 : les antécédents personnels :

antécédents Nombre de cas Pourcentage%

médicaux 91 85.8%

chirurgicaux 10 9.4%

79

L'un tiers des usagers de substances ont au moins un problème pénal.

(tableau12)

Tableau 12: Les antécédents judiciaires :

Absence d'usage de  
substances (cannabis)

% (nombre des cas)

Usage de substances

% (nombre des cas)

Au moins un problème pénal

Aucun problème pénal

16.6% (6)

83.4% (30)

33.3% (24)

66.6% (48)

28.5% des non usagers de substances ont au moins une tentative de suicide et 12.5% des usagers ont au moins une tentative de suicide.

(tableau13)

Tableau 13: Les antécédents de tentatives de suicides :

Absence d'usage de

substances (cannabis)  
 Usage de substances  
 Au moins une tentative  
 de suicide  
 28.5% 12.5%

16 patients étaient hospitalisés une seule fois, et 12 patients étaient hospitalisés plus de dix fois. (Tableau 14, tableau15)

Tableau 14 : Le nombre totale d'hospitalisations

Nombre totale des hospitalisations Nombre des cas Pourcentage%

1.....		
2.....		
3.....		
4.....		
5.....		
6.....		
7.....		
8.....		
9.....		
10.....		
>10.....		
Non précisé.....		
16		
14		
15		
17		
7		
5		
4		
4		
2		
2		
12		
10		
15%		
13%		
14%		
15.7%		
6.5%		
4.6%		
3.7%		
3.7%		
1.8%		
1.8%		
11.11%		

9%  
80

44% des usagers de substances ont un nombre des hospitalisations inférieur à 3, et 33.3% des non usagers ont un nombre des hospitalisations inférieur à 3.

Tableau 15: Le nombre totale des hospitalisations selon l'usage de substances.

Absence d'usage de substances

Usage de substances

< 3 hospitalisations

> 3 hospitalisations

33.3% (12)

66.6% (18)

44% (32)

56% (37)

10% des cas n'avaient aucune hospitalisation dans l'année précédant l'étude, 45% avaient une hospitalisation, et la moitié des patients avaient plus de 2 hospitalisations dans l'année précédant l'étude. (tableau16)

Tableau 16 : nombre d'hospitalisation dans l'année précédant l'étude.

Nombre d'hospitalisations dans l'année précédant l'étude

Nombre

de cas

Pourcentage%

0.....

1.....

2.....

3.....

4.....

5.....

Non précisé.....

11

45

28

13

0

1



10  
10%  
41%  
25%  
12%  
0%  
1%  
9%  
81

23 patients ont une durée moyenne des hospitalisations inférieure ou égale à une semaine, 32 ont une durée entre 7 et 15 jours, et la moitié a une durée moyenne des hospitalisations supérieure à 15 jours. (tableau17)

Tableau 17: La durée moyenne des hospitalisations :

La durée moyenne des hospitalisations par intervalle de temps (jour)  
Nombre des cas Pourcentage%

[1,7] 23 21.3%  
] 7,15] 32 29.6%  
] 15,21] 13 12%  
] 21,30] 15 14%  
] 30,45] 9 8.33%  
85 1 1%  
180 3 2.8%  
140 1 1%  
205 1 1%

Non précisé 10 9%

La durée moyenne des hospitalisations est de 23.9 jours pour les patients non usagers de substances, et 35 jours pour les patients usagers de substances. (tableau18)

Tableau18 : la durée moyenne des hospitalisations :

Absence d'usage de substances  
Usage de substances  
La durée moyenne des hospitalisations

23.9 jours 35 jours  
82

8-2-Les antécédents familiaux :

37 cas soit 34.4% ont des antécédents psychiatriques dans la famille.

(Graphique11)

Graphique 11: antécédents

### **antécédents psychiatriques dans la famille**

34,40%

65,60%

présente

absente

30.5% des usagers de substances ont au moins un antécédent psychiatrique dans la famille, contre 27% des non usagers. (tableau19)

Tableau 19: les antécédents psychiatriques dans la famille :

Absence d'usage de

substances

% (nombre des cas)

Usage de substances

% (nombre des cas)

présente

absente

27% (10)

72% (26)

30.5% (22)

69.4% (50)

83

La moitié des cas ont des antécédents de toxicomanie dans la famille, à égalité avec ceux qui n'en ont pas. (graphique12)

Graphique 12:

### **antécédents de toxicomanie dans la famille**

49% 51% présente

absente

La moitié des usagers de substances ont au moins un antécédent de toxicomanie dans la famille, le même résultat est constaté chez les 19.4% des non usagers de substances. (tableau20)

Tableau20 : les antécédents de toxicomanies dans la famille

Absence d'usage de

substances

% (nombre des cas)

Usage de substances

% (nombre des cas)

Présente

absente

19.4% (7)

88.55% (29)

43% (31)

56.9% (41)

84

## 9–La schizophrénie

### 9–1–L'âge de début

La moyenne d'âge de début de la schizophrénie est de 22.2 ans pour les non usagers de substances, et de 21.2 ans pour les usagers de substances. (tableau21)

Tableau 21: la moyenne d'âge de début de la schizophrénie :

Absence d'usage de substances

Usage de substances

La moyenne d'âge de début de la schizophrénie

22.2 +/-4.5ans 21.2 +/-3.2ans

### 9–2–Le mode de début :

Pour 41 patients soit 37.8% le mode de début de la schizophrénie est aiguë, et progressive pour 67 patients soit 62.2% (Graphique13).

Graphique13 : mode de début de la schizophrénie :

mode de début

37,80%

62,20%

aigu

progressif

85

Un tiers des non usagers de substances avaient un début aigue de la schizophrénie, contre 41.66% des usagers de substances (tableau22).

Tableau22 : le mode de début de la schizophrénie.

Absence d'usage de substances

% (nombre des cas)

Usage de substances

% (nombre des cas)

aigue

chronique

33.33% (12)

66.66% (24)

41.66% (30)

56.9% (41)

9-3- Les formes cliniques :

80 cas ont une schizophrénie paranoïde, 12 cas schizoaffectif, 11 cas désorganisé, cas indifférencier, et un cas catatonique. (Graphique14)

Graphique 14 : les formes cliniques de la schizophrénie :

forme clinique

74%

10%

1%

11% 4%

0%

10%

20%

30%

40%

50%

60%

70%

80%

paranoïde

désorganisé

catatonique

schizoaffectif

indifférencier

forme clinique

86

74% des non usagers ont la forme paranoïde, et 68.7% des non usagers ont cette forme. (Tableau 23)

Tableau23 : Les forme clinique de la schizophrénie selon la présence ou l'absence d'usage de substances.

Absence d'usage de substances

%(cas)

Présence d'usage de

substances

%(cas)

Paranoïde 68.7% (22) 74% (51)

Catatonique 6.2% (2) 9% (9)

Indifférencier 3.1% (1) 0%

Désorganisé 15.6% (5) 8.6% (6)

schizoaffectif 3.1% (1) 3% (3)

9-4-Le traitement :

- 96 cas soit 88.9% sont sous neuroleptiques classique, 94 cas d'entre eux sont sous bithérapie, et 2 cas sous monothérapie.

- 12 cas soit 11.1% sont sous neuroleptique atypique, tous sous une monothérapie. (Tableau24, tableau25)

Tableau 24: nombre des neuroleptiques utilisés par nos patients

Nombre de  
médicaments

Nombre des  
cas

Pourcentage

**Bithérapie** 94 87%

**Monothérapie** 14 13%

Tableau 25: Le type de(s) neuroleptique(s) utilisé(s) par nos patients.

Type du neuroleptique Nombre da cas Pourcentage%

N. classique 96 88.9%

N. atypique 12 11.1%

87

88.9% associent au(x) neuroleptique(s) des antiparkinsoniens, 11.1% associent des antidépresseurs, à égalité avec ceux qui associent les thymorégulateurs et les anxiolytiques (tableau 26)

Tableau26 : Les médicaments associés :

médicaments Nombre de cas Pourcentage%

antiparkinsonien 96 88.9%

antidépresseur 12 11.1%

thymorégulateur 11 11%

anxiolytique 11 11%

9-5-L'observance du traitement :

85 patients ont une mauvaise observance du traitement, et 22 n'ont jamais arrêté leur traitement. (Graphique 15)

66.6% des non usagers ont une mauvaise observance

thérapeutique. (tableau27)

Ont pas pu préciser la qualité de l'observance du traitement chez 10 patients.

Graphique 15 : L'observance du traitement :

Arrêt du traitement

22%

78%

non

oui

88

Tableau 27: L'observance du traitement selon l'usage ou non de substance :

Absence d'usage de substances

%(cas)

Présence d'usage de substances

%(cas)

Bonne observance

Mauvaise observance

27% (10)

63% (26)

19.4% (14)

66.6% (48)

Parmi les 85 patients qui ont arrêté le traitement, seulement 52 patients ont pu préciser la cause. (tableau29)

Tableau 29 : la cause de l'arrêt du traitement :

La cause de l'arrêt du traitement

Nombre de cas Pourcentage%

Traitement inefficace 10 19.2%

Effet sédatif 8 15.4%

Autres effets secondaires 5 10%

Oublie 3 5.77%

Se croit guéri 14 27%

Manque de moyens 11 21.15%

89

64 patients sont bien pris en charge par leurs familles, et 44 cas ont une mauvaise prise en charge. (Graphique 16)

Graphique 16 :

## la prise en charge par la famille

59%

41%

bonne

mauvaise

### 10-L'usage de substances :

#### 10-1-La prévalence :

La prévalence d'usage de substance dans notre étude est de 76.8% (83 patients). (Graphique17)

Dans le sexe féminin la prévalence est de 33.3%.

Graphique17 : la prévalence de l'usage des substances.

**usage de substance(s)**

23,20%

76,80%

absent

présent

90

#### 10-2-L'abus et la dépendance :

37 cas soit 45% des usagers des substances sont des dépendants, et

46 cas soit 55% sont des abuseurs,

36 cas soit 50% des patients qui ont une addiction au cannabis sont des dépendants au cannabis. (Graphique18)

Graphique18: l'abus et la dépendance

55%

45% Abus

Dépendance

#### 10-3-L'âge de début :

Le moyen d'âge de début de l'usage de substance dans notre population est de 16.15 ans +/-4.9ans.

La graphique 19, présente une répartition de nos patients selon les tranches d'âge de début de l'usage des substances.

Graphique19 : L'âge de début de l'usage de substances :

**L'âge de début de l'usage des substances**

21

25

17

6

10

6

0

5

10

15

20

25

30

15> [15;20[ [20;25[ [25;30[ [30;40[ 40≤

nombre de cas  
91

10-4-L'antériorité de la schizophrénie par rapport à l'usage des substances.

Parmi les usagers des substances 59 cas soit 71.1% ont débuté l'usage des substances avant la maladie. 6 cas soit 7% ont débuté l'usage des substances en même temps que la maladie, à égalité avec ceux qui ont débuté l'usage après le début de la maladie. Pour les 12 cas restants on n'a pas pu préciser l'antériorité de la maladie par rapport à l'usage des substances. (Graphique20)

Graphique20:

## **début de l'usage des substances par rapport à la maladie**

59

6 6

0

10

20

30

40

50

60

70

avant la  
maladie

en même

temps que la  
maladie

après la

maladie

nombre de cas

92

10-5-Les substances utilisées :

- 75.7% de nos patients fument le tabac, (Tableau30).
- 67.28% (72 cas) ont une addiction au cannabis, 18.7% (20 cas) ont présenté une addiction isolée au cannabis.
- 47.66% buvent l'alcool, 27 cas soit 25.2% sont des buveurs occasionnels de l'alcool.
- 14 cas soit 13% des usagers des substances, n'usent que le tabac.



Tableau 30 : la fréquence de l'usage de chaque drogue.

Type de drogue Nombre des cas Pourcentage%

**Tabac** 81 75.7%

**cannabis** 72 67.28%

**Alcool** 51 47.66%

**Tranquillisants** 4 37.3%

**Anticholinergiques** 5 4.67%

**inhalant** 6 5.6%

**Opiacés de synthèse et autres opiacés** 0 0%

**Cocaïne** 3 2.8%

**Héroïne** 0 0%

**Barbituriques** 0 0%

**Amphétamines** 0 0%

93

10-6-La durée moyenne d'addiction :

La durée moyenne d'addiction du tabac est de 180 mois pour le tabagisme, 151 mois pour l'alcoolisme, et de 31 mois pour l'alcool. (Graphique21).

Graphique 21 : la durée moyenne d'addiction en mois.

duréemoyenne d'addictionenmois

180

31

151

118

135

110

72

0

20

40

60

80

100

120

140

160

180

200

tabac

cannabis

alcool

inalant

tranquillisants

anticholinérgique

cocaïne

duréemoyenne

d'addictionenmois

10-7-La fréquence d'addiction :

La fréquence d'usage durant la dernière année du tabac est de 119 cigarettes par semaine, de 43 joints par semaine, et de 3.5 litres par semaine (Tableau31).

Tableau31 : la fréquence d'usage durant la dernière année.

substances Fréquences d'usage durant la

dernière année.

Tabac 119 cig/sem

Cannabis 43 joints/sem

alcool 3.5 l/sem

94

10-8-La drogue la plus recherchée :

60 patients soit 72.3% des usagers des substances préfèrent la drogue fumée. (Tableau32)

Tableau32 :

La drogue la plus recherchée Nombre de cas Pourcentage%

Fumée 60 72.3%

Avalée 4 4.8%

Inhalée 2 2.4%

injectée 1 1.2%

snifée 0 0%

10-9-Les moyens de se procurer la drogue :

- La moitié des usagers ont reçu leurs premières doses comme cadeau.
- 92.6% des cas achètent la drogue. (Tableau 33)

Tableau33 : La procuration de la drogue :

**Procuration du produit Nombre des cas Pourcentage%**

Achat 77 92,6%

Cadeau 5 6.02%

Echange 1 1,2%

Auto-culture 0 0%

10-10-Les sources d'argents :

La moyenne des dépenses consacrée par mois est de 774.8 dhs par mois.

La source d'argent pour l'achat des substances pour 44 patients soit 62% est le travail, pour 15 cas soit 21% est la famille, et pour 11 cas soit 15% des vols. (Graphique 22)

95

Graphique 22 :

**source d'argent pour l'achat des substances**

44

15

11

0

10

20

30

40

50

travail famille vols

nombredecas

10-11- Les essais de sevrage :

- En dehors des tabagiques (aucune tentative de sevrer le tabagisme), 65% des usagers des substances ont au moins un essai de sevrage (45 cas). (Graphique23)
- Un seul cas a réussi le sevrage.
- 4 cas se sont adressés à des hôpitaux psychiatriques pour le sevrage.

Graphique23 :

### **Essaydesevrage**

35%

65%

oui

non

96

18 cas soit 40% des usagers ont essayé le sevrage une fois, 3 cas soit 6.6% ont l'essayé plus de cinq fois. (Tableau 34)

Tableau 34 :

Nombre de tentatives de sevrage

Nombre de cas Pourcentage%

Une fois 18 40%

Deux fois 6 13.33%

Trois fois 7 15.55%

Quatre fois 1 2.2%

Cinq fois 1 2.2%

Dix fois 2 4.4%

N'ont pas précisé 10 22.2%

10-12-Les effets recherchés par la personne :

L'effet de la drogue le plus recherché par les malades est l'effet euphorique, et l'effet somnifère. (tableau35)

55 des patients soit 51.4%, ont ressenti les effets recherchés par la consommation de la drogue.

Tableau 35 : les effets recherchés par la personne :

les effets recherchés par la personne

Nombre de cas

(%)

Se relaxer, se détendre 24(22.4%)

Etre avec les amis 32(29.2%)

Faire la fête, être euphorique 34(31.7%)

Oublier une situation difficile 17(15.8%)  
 Diminuer l'angoisse 18(16.8%)  
 Mieux communiquer, se désinhiber 11(10.2%)  
 Dormir 31(28.9%)  
 Modifier son état de conscience (se  
 défoncer....)  
 7(6.5%)  
 Se soigner (des hallucinations.....) 6(5.6%)  
 Aider à gérer les effets d'autres  
 produits (descente)  
 0  
 97

### III-Discussion:

#### 1-Prévalence de la comorbidité :

Nos résultats indiquent que chez les schizophrènes hospitalisés en psychiatrie, on retrouve 68,5% de consommateurs de substances, à peu près l'égalité avec les résultats de la cohorte faite par Harrisson et al. en 2008 qui ont retrouvé une prévalence de comorbidité de 56% dans une population de 152 patients qui ont le premier épisode de schizophrénie, de même que l'étude de Verdoux H. Et al 1996 faite sur 92 patients psychotiques dont la moitié a cette comorbidité (50%). Pour d'autres auteurs cette prévalence est beaucoup plus faible (Rodriguez JR : 24,9%, Mauri MC : 34,7%, Saladini O : 34%, David J : 39,8%, Liraud F : 37,8%). (Tableau 36)  
 98

Tableau36 :Une comparaison des taux de prévalence de la comorbidité schizophrénie toxicomanie des différents auteurs (33-69-24-81-82-83-84-85) :

Auteur Pays Type d'étude

Prévalence

de

comorbidité

Population cible

Rodriguez.JR

(Invest Clin 2008) Espagne rétrospective 24.9%

250 patients admis dans

une unité de psychiatrie

dans un hôpital général en

Espagne durant une année

Harrisson I et al.

(psychol Med

2008) Angleterre cohorte 56% 152 patients qui ont le 1er

épisode de schizophrénie

Vaz Caneiro S

(Clin Pract  
Epidémiol Ment Heal  
t 2006)  
Portugal rétrospective 42%  
422 patients portugais  
admis pour psychose non  
affective  
Mauri MC et  
al.(Clin Pract  
Epidémiol Ment  
Healt 2006)  
Italie rétrospective 34.7%  
Tous les patients avec 1er  
épisode de schizophrénie  
de 1990 à 2004  
SALADINI O. et al.  
(Annales Medico  
Psychologiques  
2005)  
France rétrospective 34%  
743 patients hospitalisés  
pour la 1ère fois pour un  
1er épisode psychotique  
sur une période de 22 ans  
David J. et al.  
(Schizophrénia  
Research 2004 Australie cohort 39.8%  
852 australiens qui ont le  
diagnostic de psychose  
selon  
DSM III R  
Dervaux A. et al.  
(l'Encéphale 2003) France – 42.7%  
Groupe de scz  
consommateurs de  
cannabis et groupe de scz  
sans ATCD d'addiction  
Verdoux H et al.  
(l'Encéphale 1996) France – 50%  
92 patients psychotiques  
(schizophrènes +  
bipolaires)  
DSM III R  
Notre étude  
2008 Maroc transversale 66.66% 108 patients

## 2- Les substances consommées :

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans notre étude avec un pourcentage de 94,7%, 18,5% ont présenté une addiction isolée au cannabis, la moitié des patients qui ont présenté une addiction au cannabis sont des dépendants. De même, le cannabis est la première drogue consommée dans l'étude de Verdoux 1996, Mauri 2006 (49%), et Vaz Carneiro 2007. Alors qu'il est la deuxième drogue consommée pour d'autres auteurs: Rodriguez 2008(78,1%), David 2003 (26,5%), Dervaux 2003 (10,4%), et Liraud 2000 (22,8%).

L'alcool est le deuxième produit consommé dans notre population (91,1%), 53 % des usagers de l'alcool sont des buveurs occasionnels. Pour la plus part des auteurs c'est la drogue la plus consommée, dans l'échantillon de Rodriguez les consommateurs d'alcool ont fait 78,1%. Dans l'étude de Liraud ils ont plus d'un quart (25.2%), et 15% ont présenté une addiction isolée à l'alcool (Tableau 37)

100

Tableau 37 : substances consommées par ordre de fréquence.

Auteur Substances consommées

Rodriguez JR

(Invest Clin 2008)

Alcool 78,1 % > Cannabis 62,5 % >  
cocaïne 51,6 %

Vaz Carneiro S.

(Acta Medica Portuguesa 2007)

Cannabis > alcool

Mauri M.C (CDEMh 2006) Cannabis 49 % > alcool 13 % > cocaïne 4 %

Saladini O. et al.

(Annales Medico Psychologiques 2005)

Cannabis = alcool 17 %

David J. et al. (Schizophrenia Research  
2003)

Alcool 27,4 % > cannabis 26,5 % >  
autres substances 26,5 %

Dervaux. A et al.

(l'Encéphale 2003)

Alcool 13 % > cannabis 10.4 % > opiacés  
et amphétamines 0.9 %

Verdoux H. (l'Encéphale 1996) Cannabis > héroïne > cocaïne

Batki S. (schizophrenia research 2008) Alcool 35 % > cannabis 34 % > cocaïne 31 %

Talamo A.

(Schizophrenia Research 2007)

Alcool (36%) > cannabis (26%) > cocaïne (18%)

Notre étude

(2008)

Cannabis 67.25 % > alcool 47.66 % > inhalant 5.6 % > tranquillisants 37.7 % > cocaïne 2.8 %

101

### 3-L'antériorité de la toxicomanie par rapport a la schizophrénie :

Dans la majorité des études (18-19-34-35-36-38-104), la toxicomanie précède la schizophrénie dans les deux tiers des cas la toxicomanie précède la schizophrénie, notre étude a obtenu le même résultat, 70% de nos patients ont débuté la toxicomanie avant la schizophrénie.

### 4-L'âge de début de la schizophrénie :

Le trouble psychotique est plus précoce chez les usagers que les non usagers dans la majorité des études, dans notre étude il y a une différence d'un an. (Tableau38) (117-69-83-24-131)

Tableau 38: la moyenne d'âge de début de la psychose :

Absence d'usage de substances

Usage de substances

Liraud et al 24,1 +/-7,5 ans 20 +/-5,3 ans

Dervaux et al 25,2 +/-8,3 ans 21.1 +/-3.6 ans

Notre étude 22.2 +/-4.5ans 21.2 +/-3.2ans

102

### 5-L'âge de début d'usage de substances:

Dans notre série l'âge de début de l'usage de substances est précoce par rapport aux autres études (69-33-81-69-117), vers 16,15ans +/-4.97 dans la notre. (Tableau39)

Tableau 39:

auteurs Moyen d'âge de consommation

Dervaux A. et al (2003) 19,6 ans +/- 3

Saladini O. et al (2005) 27,8 ans +/- 9,83  
David J.K. et al. (2004) 27,32 ans (alcool)  
19,34 ans (cannabis)  
Dervaux A. et al (2003) 19,6 ans +/- 3  
Liraud F. et al (2000) 16.1 +/- 2.2 (cannabis)  
19.5 +/- 6.1 (alcool)

Notre étude

(2008)

16.15 ans +/- 4.97

## 6-Le sexe :

Dans notre étude il y a une surreprésentation nette des sujets de sexe masculin chez les patients schizophrènes toxicomanes. Ces caractéristiques sont similaires à celles retrouvées dans les études antérieures (69-33-81-117-118-24-82-83-84-85-131) .

103

## 7-Le statut marital :

Dans notre étude ainsi que l'étude de Dervaux et al, la comorbidité ne fait qu'accentuer le risque de vivre seul, par contre Liraud et al. ne trouvent pas de différences significatives entre les abuseurs et les non abuseurs de substances (tableau 40) (69-117)

Tableau 40: pourcentage des célibataires dans la population des patients psychotiques usagers ou non des substances :

Absence d'usage de substances

Usage de substances

Dervaux et al 2003

(cannabis)

68.2% 90%

Liraud et al 2000

(alcool)

51.6% 46.9%

Notre étude 2008

(cannabis)

61.1% 83.33%

## 8-Le niveau scolaire et activité :

Dans la plus part des études (33-81-69-117-87) ainsi que la notre il n'y a pas de différences significatives entre les schizophrènes usagers et non



usagers de substances en ce qui concerne le niveau scolaire et le statut professionnel (actif/inactif) (tableau41).

104

Tableau41 : pourcentage des psychotiques actifs usagers et non usagers de substances.

Absence d'usage de substances

Usage de substances

Dervaux A. et al (2003) 37.9% 29.9%

Liraud F. et al (2000) 43.3% 48.8%

Notre étude

(2008)

50% 50,1%

## 9-Les antécédents :

9-1-Les antécédents personnels :

a-Le nombre d'hospitalisations :

Les patients usagers de substances se distinguent des autres par un nombre supérieur d'hospitalisation en psychiatrie (118-117), la moyenne des hospitalisations en psychiatrie dans notre série est de 4.66 pour les non usagers et de 5.14 pour les usagers. A peu près les mêmes chiffres sont trouvés par Dervaux et al (69) : 4.5+/-4.4 pour les non usagers et 5.8+/-1.1 pour les usagers. Ainsi les consommateurs de cannabis dans notre étude et l'étude de Dervaux et al. (69) ont été hospitalisés plus longtemps que les sujets abstinents, peut être en raison d'une aggravation de la désinsertion sociale par la consommation de toxiques (69).

105

b-Les antécédents de tentatives de suicide :

Beautrais et al. ont montré une association entre conduites suicidaires et abus de cannabis chez des sujets non schizophrènes (112). Une association entre abus de substances et conduites suicidaires dans la schizophrénie a été retrouvée dans plusieurs études : Dervaux et al. (69), Verdoux et al. (121), et Soyka et al. (123), et Hambrecht et al. (118), Hawton et al. (131). Notre étude ainsi que celle de Liraud et al. (117) font apparaître l'inverse (tableau42). Il est difficile de conclure à une augmentation du risque suicidaire par la cannabis, ce risque pouvant aussi être lié à une désinhibition due à la consommation ou à un trouble dépressif associé (85), et surtout au fait que les deux troubles, suicide et abus de substance, sont probablement associés à une caractéristique de personnalité commune, l'impulsivité (124-

126-117).

Tableau42 : le pourcentage des patients qui ont au moins une tentative de suicide

Absence d'usage de substances (cannabis)

Usage de substances

Dervaux A. et al (2003) 24.2% 60%

Liraud F. et al (2000) 57.3% 44.8%

Notre étude

(2008)

28.5% 12.5%

106

c-Les antécédents judiciaires :

Sur le plan légal, les consommateurs se distinguent des autres par des antécédents de problèmes pénaux, ces antécédents peuvent s'expliquer par le fait que la consommation de la plus part des substances psychoactives est illicite. (tableau43)

Tableau43 : le pourcentage des patients qui ont au moins un problème pénal :

Absence d'usage de substances (cannabis)

% (nombre des cas)

Usage de substances

% (nombre des cas)

Liraud F. et al (2000) 7.2% (7) 37.9% (11)

Notre étude

(2008)

16.6% (6) 33.3% (24)

9-2-Les antécédents familiaux :

a-Les antécédents de toxicomanie dans la famille :

Matthew J.S. et al (115) ont remarqué une augmentation des taux d'usage de substances psychoactives dans la fratrie des patients schizophrènes. D'après l'étude de Guillem et al. 2008 (87), au moins un antécédent familial d'abus ou de dépendance est retrouvé dans l'histoire des 59% des patients qui ont une comorbidité usage de cannabis psychose. Dans notre étude, ont a trouvé au moins un antécédents de toxicomanie dans

107

l'histoire de 43% des usagers de substances, et dans l'histoire de 19.4% des

non usagers.

b–les antécédents psychiatriques dans la famille :

Guillem et al. 2008 (87), ont trouvé au moins un antécédent familial de psychose dans l'histoire des 52% des patients qui ont une comorbidité usage de cannabis psychose. Selon Arendt et al. (130) les enfants avec une mère qui souffre de schizophrénie ont 5 fois plus de risque de développer la schizophrénie et 2,5 fois plus de risque de développer cannabis–psychose induite dans notre population le tiers des patients (30.5%) consommateurs de substances ont des antécédents psychiatrique dans la famille et ne se distinguent pas des non consommateurs (27%).

10–L'observance thérapeutique :

Dervaux et al. (69) Linszen et al. Martinez et al ont montré une augmentation du nombre de rechutes chez les consommateurs de cannabis, dans ces études, le nombre de rechutes était corrélé à l'absence de compliance aux traitements. De même que Liraud et al. (117) ont remarqué que 66.6% des psychotiques usagers de substances avaient une mauvaise observance au traitement et 44% des non usagers de substances avaient une mauvaise observance. Ainsi, l'usage de substances psychoactives dans notre population de schizophrène et associé à une mauvaise observance du traitement.

108

## CONCLUSION :

L'argument épidémiologique établit l'existence d'une forte proportion de consommateurs de drogues parmi les patients schizophrènes, et inversement, de schizophrènes parmi les consommateurs de drogues. L'association schizophrénie et addiction au cannabis est particulièrement fréquente : jusqu'à 40 % dans certaines études. Si l'hypothèse d'une automédication du trouble schizophrénique garde une certaine pertinence pour certains patients, en réalité, toutes les études montrent qu'au long cours le cannabis aggrave les troubles schizophréniques : il en accélère le cours évolutif, avec des décompensations plus brutales, plus précoces, des rechutes plus nombreuses, une compliance moindre aux soins et un pronostic péjoratif. Le risque relatif de développer une schizophrénie est multiplié par quatre chez les consommateurs réguliers de cannabis. Les recherches actuelles s'orientent vers l'étude des mécanismes et structures cérébrales qui sont communs à ces deux affections, notamment ceux impliquant le système endocannabinoïde.

## Annexe

### Fiche d'exploitation : schizophrénie et toxicomanie

Date de l'entretien:.....

#### I- Données anamnestiques :

1-1- Nom :..... 1-4- NE :.....

1-2- Prénom :..... 1-5- Adresse :.....

1-3- Age :..... 1-6-N° de télé :.....

1-7- Milieu de vie :... 1-rural 2-urbain

1-8- Etat civil : 1-célibataire 2-marié

3-Divorcé 4-veuf

1-9- Nombre d'enfant :.....

1-10- Niveau scolaire : 1- non scolarisé :

2-Primaire :

3- Secondaire :

4-Baccalauréat :

5-Universitaire : bac+.....

Nombre d'année d'études :.....

1-11-Formation professionnelle :.....

1-oui 2-non 3-partielle

1-12-Qualification de diplôme :

1-oui 2-non

1-13-Profession : 1-sans 2- travail a temps plein

3- travail a temps partiel 4-travail occasionnel

1-14-Activité professionnelle (1 an) :

1-régulière 2-irrégulière 3-absente

1-15-Revenu personnel mensuel (1 an) : dh

1-  $\leq 2000$

2-  $2000 \leq \leq 5000$

3-  $5000 \leq \leq 10000$

4-  $10000 \leq$

1-16- Nombre de fratrie :..... Ordre dans la fratrie :.....

1-17-Situation des parents :

Père : 1-vivant : 2-décédé : quand :..... Profession :.....

Mère : 1-vivante : 2-décédée : quand :..... Profession :.....

110

Parents divorcés ou séparés quand : .....

1-18- Vit avec qui :

1-seul : 2-institution 3-les 2 parents

4-avec mère : 5-avec père : 6-sans abri :

1-19- Rendement mensuel de la famille :

1-  $\leq 2000$

2-  $2000 \leq \leq 5000$

3-  $5000 \leq \leq 10000$

4-  $10000 \leq$

1-20-Habitat : nombre de chambre :.....

## II- Les antécédents :

Personnels :

2-1-Médicaux : 1-.....

2-.....

3-.....

2-2-Chirurgicaux :

1-.....

2-.....

2-3-Judiciaires : Cause et durée de l'incarcération :

1-.....

2-.....

3-.....

2-4-Psychiatrique :

1-Nombre totale d'hospitalisations :.....fois

2-Nombre d'hospitalisation depuis un an :.....fois

3-Durée cumulative des hospitalisations :.....jours

4-Durée moyenne des hospitalisations :.....jours

2-5-Antécédents de TS : 1-non

2-oui : Nombre de TS :.....

Date de la dernière :.....

2-6- Contexte du TS si oui :

1-hallucination 2-délire

3-angoisse 4-tristesse

5-impulsion

111

Familiaux :

2-7-Antécédents psychiatriques dans la famille :

Qui ? Nature ?

1-.....

2-.....

3-.....

1-.....

2-.....

3-.....

2-8-Antécédents d'hospitalisation en psychiatrie dans la famille :

1-.....

2-.....

3-.....

2-9-Antécédents de toxicomanie dans la famille :

1-.....

2-.....

3-.....

### III-Schizophrénie :

3-1-Date de début :.....

3-2-Mode de début : 1- aigue :

2-changement progressif de caractère :

3-3-Formes cliniques :

1-paranoïde : 2-désorganisé :

3-catatonique : 4-schizoaffectif :

5-indifférencier :

3-4-Médicaments utilisé(s) : (6 dernier mois)

A-Neuroleptique : 1-Monothérapie : 2-Bithérapie :

1-Neuroleptique classique 2-Neuroleptique atypique :

B-Anxiolytique : 1-oui : 2-non :

C-Antidépresseur : 1-oui : 2-non :

D-Antiparkinsonien: 1-oui : 2-non :

E-Thymoregulateur : 1-oui : 2-non :

3-5-Arrêt du traitement: 1-oui : 2-non : combien de fois :.....

Pourquoi :.....

3-6-Prise en charge par la famille :

1-bonne : 2-mauvaise :

112

### IV-Usage de substances : Si oui :

4-1-Age de début :.....

4-2-

Type de drogue Usage

Oui=1

Non=2

Date de début

Jour,mois,an

Durée en

mois

Quantité et fréquence

d'usage sur le dernier an

Jr=1,sem=2,mois=3,an=4

Tabac(1) 1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

Cigarette(s)

1 2 3 4

Cannabis(2)

Kif

Hashish

Résine/huil

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....sepsi

.....joints

1 2 3 4

Alcool(3)

Bière

Vin

Liqueurs

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Tranquillisants(4)

BZD

Hypnotiques

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Anticholinergique

(5)

(artane)

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Inhalant(6) 1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Opiacé de synthèse

et autre opiacés(7)

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Cocaïne

Crack(8)

1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Héroïne(9) 1

2



...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Barbituriques(10) 1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Amphétamine(11) 1

2

...../...../..... mois

....an(s)

.....

.....

.....

1 2 3 4

Autres :..... 1

2

...../...../.....

.....

.....

1 2 3 4

113

4-3-Début par rapport à la maladie :

1-Avant la maladie :

2-EN même temps que la maladie :

3-Après la maladie :

4-4-La drogue la plus recherchée

1-avalée 2-fumée :

3-inhalée : 4-snifée :

5-injectée : 6-autrement :

4-5-De quelle façon la, la personne s'est elle procuré ce produit ?

1-achat : 2-cadeau :

3-échange : 4-auto culture :

5-autre :.....

4-6-dépenses consacrées par mois :.....DH

4-7-Source d'argents :.....

4-8-Essai de sevrage :

1-oui : 2-non :

4-9-Nombre de tentatives de sevrage :.....

4-10-Prise en charge par la famille :

1-oui : 2-non :

4-11-Recours a des institutions pour ce problème :

1-oui : 2-non :

Si oui, 1-hôpital psychiatrique : 2-hopital général :

3-Centre de santé : 4-cabinet clinique privé :

5-autres :

Si non,

Pourquoi ?.....

.....

4-12-Dépendance : 1-oui : 2-non :

4-13-Abus : 1-oui : 2-non :

4-14-

114

Les motivations et les effets recherchés par la  
personne ?

Ce(s) effet(s) ont-ils  
ressenti(s) avec ce produit ?

oui non oui non Ne sait pas

Se relaxer, se détendre

Etre avec les amis

Faire la fête, être euphorique

Oublier une situation difficile

Diminuer l'angoisse

Mieux communiquer, se  
désinhiber

Dormir

Modifier son état de  
conscience (se défoncer....)

Se soigner (des  
hallucinations.....)

Aider à gérer les effets  
d'autres produits (descente)

Autres effets

## RESUME :

L'objectif de ce travail est d'étudier la fréquence de la comorbidité toxicomaniaque chez les patients schizophrènes, les conséquences de cette comorbidité et de déterminer les facteurs de risques. C'est une étude transversale sur 108 schizophrènes hospitalisés au service de psychiatrie de l'hôpital Ibn Al Hassan, CHU Hassan II, et rapporte les résultats suivants : L'âge moyen est 33+/-9.1 ans, avec une prédominance masculine 88%, la forme paranoïde était la plus fréquente avec un pourcentage de 74 %. La fréquence de la comorbidité schizophrénie et toxicomanie est de 66.66%, avec une prédominance de la consommation du cannabis (67.25%), suivie de la consommation de l'alcool (47.66%), ensuite les tranquillisants (37.3%). Dans les deux tiers des cas la toxicomanie a précédé la schizophrénie. Les usagers de substances psychoactives se distinguent des non usagers par une surreprésentation masculine, et un âge de début de la schizophrénie plus précoce. Sur le plan social, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes, par contre sur le plan clinique les usagers de substances ont un nombre supérieur d'antécédents de problèmes pénaux, et d'antécédents familiaux de toxicomanie et psychiatriques. À l'inverse des autres études, les antécédents de tentatives de suicides sont moins fréquents chez nos patients usagers de substances. Le début progressif de la maladie est plus fréquent chez les usagers de substances ainsi que la forme paranoïde de la schizophrénie. Les malades qui ont un abus ou et une dépendance à une substance ont une mauvaise observance au traitement, un nombre supérieur des hospitalisations et d'arrêt de traitement.

## abstract

The aims of this work are to study the frequency of substance use disorder in schizophrenia, and the consequence of this comorbidity. In addition, it identifies the risk factors of this comorbidity. It is a transversal study of 108 schizophrenic cases hospitalized in the Psychiatric Hospital in Ibn Al Hassan, UHC Hassan II, and report the following results: The average age is 33+/-9.1 years old, with male predominance 88%; paranoid type was the most presentative with 74%.

The frequency of substance use in schizophrenia is about 66.66%, the cannabis was the most frequently used substance (67.25%), followed by alcohol (47.66%), followed by tranquilizers (37.3%). In the two thirds of cases, substance use disorder precede schizophrenia. Male may be more likely than women to have substance use disorder, and users had early age of schizophrenia onset. In terms of social plan, there were no significant differences between patients with and with out substances using. However, in terms of clinical plan, substance users had higher rate of penal problems, and family history of addiction and psychiatric problems. Unlike other studies, substance users in our sample had less frequently history of attempted suicide. The progressive beginning of schizophrenia is more frequent in substance users as well as paranoid type of schizophrenia. Patients with abuse or dependence to substance had medication noncompliance, higher rate of psychiatric hospitalisation, and a tendency to stop the treatment.

## RÉFÉRENCES:

1. Pr Luc BARRET

Toxicomanie: premiere approche conceptuelle

Publié en 18 oct 2005

2. De Frédéric Rouillon

Guide pratique de psychiatrie

Publié par Elsevier Masson, 2005

3. Jeau Ades

Le concept d'addiction : justification et abus

Revue Psynergie, laboratoires Ciba-Geigy-1996 p.23-25

4. De Christophe Niewiadomski, Guy de Villers

Souci et soin de soi: liens et frontières entre histoire de vie, psychothérapie et psychanalyse

Publié par L'Harmattan, 2002

5. De Fédération française de psychiatrie, Conference de consensus

Modalités de sevrage des toxicomanes dépendants des opiacés: conférence de consensus, 23 et 24 avril 1998, Sénat

Publié par John Libbey Eurotext, 2000

6. Michel Kevraux.

Toxicomanie et schizophrénie : quels liens ?

Thèse pour obtention de doctorat en médecine 2005

7. psychopathologie des addictions

Clinique des toxicomanies

[www.psydoc.fr](http://www.psydoc.fr)

119

8. EMC 2004

Psychiatrie

Chapitre : toxicomanie

9. De Mohamed Saoud, Thierry d' Amato

La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements

Publié par Masson, 2006

10. A. Georg, Awad MB, BCH, PHD, FRCPC

Neuroleptic dysphoria, comorbid drug abuse in schizophrenia and the emerging science of subjective tolerability – Towards a new synthesis

Copyright Year: 2005

11. De Thierry d'Amato, Thierry d' Amato Dominique Champion Florence Thibaut, Dominique Champion, Florence Thibaut  
Génétique de la schizophrénie  
Publié par John Libbey Eurotext, 2003
12. De Michel De Clercq, Joseph Peuskens  
Les troubles schizophréniques  
Publié par De Boeck Université, 1999
13. Geddes JR, Verdoux H, Takei N.  
Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis  
Schizophrenia Bulletin 25:413-423, 1999
14. Paul LINKOWSKI, Fabrice JURYSTA  
La schizophrénie: une maladie aux étiologies méconnues de Belgique  
Service de Psychiatrie, ULB Hôpital Érasme  
Revue Hospitas. BE 2001 /4/N°247
15. De Édouard de Perrot, Martin Weyeneth, Pierre-Bernard Schneider  
Collaborateur Pierre-Bernard Schneider  
Psychiatrie et psychothérapie: Une approche psychanalytique  
Publié par De Boeck Université, 2004  
120
16. De Vincent Mark Durand, David H. Barlow, Michel Gottschalk  
Psychopathologie: Une perspective multidimensionnelle  
Traduit par Michel Gottschalk  
Publié par De Boeck Université, 2004
17. Xavier LAQUELLE et Alain DERVAUX  
Schizophrénie et addictions  
Addictologi
18. Philipe GORDWOOD, colombes  
Schizophrénie et toxicomanie, une vulnérabilité génétique commune  
Le Flyer HS Vol 2 N° 3 Sept 2004
19. F.ROUILLON  
Consommation de toxique et schizophrénie : données épidémiologiques  
L'encéphale Vol 29- N° 4- Sept 2003 p.16-16
20. S. POTVIN, E. STIP, J.-Y. ROY  
Schizophrénie et toxicomanie: une relecture du concept d'automédication.  
L'Encéphale. 2003 ; XXIX : 193-203, cahier 1
21. Stéphane Potvin, Emmanuel Stip  
Schizophrénie et toxicomanie : l'héritage du psychiatre Jean-Yves Roy p 177

Automne 2007

22. Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Stip E  
Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance  
use disorder: an FMRI study.

Soc Neurosci 2007; 2(2): 106-16

23. Kissch P, Ronshausen S, Mier D, Gallhofer B

The influence of antipsychotic treatment on brain reward system reactivity in  
schizophrenia 2007 sept, 40(5):196-8

24. Vaz Carneiro S, Borrego M.

Psychosis and substance abuse

Acta Med Port.2007 Sep-Oct; 20(5): 413-22. Epub 2008 Jan 24.

121

25. Voruganti LP, Awad AG

Is Neuroleptic Dysphoria à variant of drug- induced extrapyramidal side  
effects?

The Canadian journal of psychiatry, May 2004

26. Awad AG, Voruquanti LN

Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later.

Acta psychiatr Scand Suppl 2005; (427): 6-13

27. Awad AG, Voruquanti LN

Is neuroleptic dysphoria a variant of drug induced extrapyramidal side  
effects?

Can J psychiatry 2004 May; 49(5); 283-4

28. Voraganti L, Awad AG

Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis

Psychopharmacolog (Bul)

Janv 2004; 171(2): 121-32. Epub 2003 Nov 27

29. Y,-C pottier P. Berney J. Desmeules

Effets métaboliques et endocriniens des antipsychotiques atypiques

Revue médicale suisse N°568

30. S. Potvin, E. Stip, J.Y.Roy

Schizophrénie et cannabinoïdes: données cliniques, expérimentales et  
biologique

Drogues, santé et société, Vol 2, N° 2, sept2004

31. O. Pouclet

Héroïnomanie et schizophrénie : une Comorbidité aux limite de notre  
connaissance

Le Flyer HS N°3 Vol 2, sept 2004

www.ruh.synergie.org

32. Duaux E, Dervaux A

Toxicomanie et schizophrénie

Séminaire de psychiatrie biologique, 2001

122

33. O. Saladini, N.Ferssandes, J. Luauté, J.-P. Luauté, J. Benyaya

Evolution sur 22 ans de la fréquence de l'association cannabis/ trouble psychotique aigu dans un secteur de psychiatrie générale.

Annals médico psychologiques 163(2005)

science@direct.

34. Xavier LAQUEILLE

Prise en charge pratique quotidienne des sujets schizophrènes toxicomanes

Le Flyer HS, N°3, Vol 2, Sept 2004

35. M.-F. Poirier

Schizophrénie et toxicomanie: aspects génétiques

L'encéphale. Vol 29- N°4 sept 2003 p. 23-27

36. Goswami S, Singh G, Mattoo SK, Basu D

Courses of substance use and schizophrenia in the dual diagnostic patients: is there a relationship?

Indian J Med 2003 Aug 57(8):338-46

37. N. Berger

Cannabis et schizophrénie

De l'euphorie à la psychose...

Revue med liege 2004

38. Fekih E.E., Abla TB, Gribi A. et al.

Conduites toxicomaniaques chez les schizophrènes

Synapse, 2005, 213, 43-46

39. Pajkossy P, Demetrovics Z,

The role of cannabis use in psychosis

Psychiatr Hung. 2007; 22(2):145-62

40. Jean COSTENTIN

Nouveau regard sur le cannabis

Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen

123

41. Christophe Boulanger

Cannabis et psychose : état des lieux

Les addictions

Le réseau santé addiction sud



6 Mars 2007

42. M. C. G. Merlo, P. Rey-Bellet, W. Gekle et F. Ferrero

L'effet du cannabis et les conséquences sur la psychose débutante : aspects neurobiologiques

Revue Médicale Suisse N° -551 publiée le 10/09/2003

43. Mode d'action des drogues

Encyclopédie Universalis

[www.eneversalis.fr](http://www.eneversalis.fr)

44. De Michel Reynaud

Addictions et psychiatrie

Publié par Elsevier Masson, 2005

45. M. cartier, M. Kanit, X. Laqueille

Dossier : L'héroïnomanie

Comorbidité schizophrénie héroïnomanie et autre addictions : aspects cliniques et thérapeutiques.

Annales médico psychologiques 162(2004) 311-316

46. L'action des drogues sur le cerveau

[www.cyes.inf](http://www.cyes.inf)

47. Sandyk R, Kay SR,

Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia

Int J Neurosci 1991 apr; 57(3-4): 259-62

48. Michel Reynaud Daniel Bailly Jean-Luc Vénisse,

Médecine et addictions: peut-on intervenir de façon précoce et efficace?

De Congrès international sur les addictions 6 Paris, Publié par Elsevier

Masson, 2005

124

49. R. Andrew Chambers, M.D., Jane R. Taylor, Ph.D., and Marc N. Potenza, M.D., Ph.D.

Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescence: A Critical Period of Addiction Vulnerability

Am J Psychiatry 160:1041-1052, June 2003

© 2003 American Psychiatric Association

50. Drew Westen

Psychologie, pensée, cerveau et culture

DEBOECK Université

51. Pierre Michel

Les psychoses ; chapitre : aspects récents de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

Pathologies sciences

52. Fedorenko O, Strutz-Seebokm N, Hemion U, Ureche ON, Lang F, Scebohm G, Lang UE

A schizophrenia-linked mutation in PIP5K2A fails to activate neuronal M.channels

Psychopharmacology (Berl).2008 Jul.199 (1).47-54.Epub 2008 Jun 11

53. De Bertrand de Toffol

Syndromes épileptiques et troubles psychotiques

Collaborateur Pierre Loiseau

Publié par John Libbey Eurotext, 2001

54. Brady AM, Mc Callum SE, Glick SD, O'Donnelle P

Exhance methamphetamine self-administration in neurodevelopmental model of schizophrenia

Psychopharmacology (Berl).2008 May 26

55. De Michael S. Gazzaniga, Richard B. Ivry, George R. Mangun, Jean-Marie Coquery

Neurosciences cognitives: la biologie de l'esprit

Traduit par Jean-Marie Coquery

Collaborateur Françoise Macar

Publié par De Boeck Université, 2000

125

56. Michele Migliore, Claudio Cannia and Carmen, C. Canavier.

A modeling study suggesting a possible pharmacological target to mitigate the effects of ethanol on reward-related dopaminergic signalling

J Neurophysiol 2008 May 99(5):2703-7

57. Leweke FM, koethe D

Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction

Addiction Biol. 2008 Juin, 13(2): 264-75

58. D. Koethe, I. C. Llenos, J. R. Dulay, C. Hoyer, E. F. Torrey, F. M. Leweke and S. Weis

Expression of CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression

J Neural Transm .2007; 114(8): 1055-63.Epub 2007Mar 19

59. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS

Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia – a region of interest, voxel based morphometric study

Schizophr Res: 2008 Feb, 99(1-3): 1-6. Epub 2008

60. Mueser K.T., Drake R.E., Wallach M.A.  
Dual Diagnosis: a review of etiological theories  
Addictive Behaviors . 1998, 23, 717–34
61. Rimmer J, Jacobsen B  
Alcoholism in schizophrenia and their relatives  
J stud alcohol 1977, 38:1781–4
62. Kendler KS, Garnier CO,  
The risk of psychiatric disorders in relatives schizophrenic and control  
probands: a comparison of three independent studies  
Psychol med 1997
63. Stuang MT, Lyons MJ, Meyer JM et al.  
Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug specific  
and shared vulnerabilities.  
Arch Gen Psychiatry 1998  
126
64. Varnas Katarina, Lawyer Glenn , Jonsson Erik G., Kulle Bettina , Nesvag,  
Ragnar , Hall Hakan , Terenius Lars , Agartz Ingrid  
Brain-derived neurotrophic factor polymorphisms and frontal cortex  
morphology in schizophrenia  
Psychiatric Genetics.18 (4):177–183, August 2008.
65. Merikanga KR, Stolar M, Stevens DE et al.  
Familial transmission of substance use disorders  
Gen Psychiatry 1998, 55: 973–9
66. Chavarría-Siles I., Contreras-Rojas J., Hare E., Walss-Bass C, Quezada P,  
Dassori A, Contreras S, Medina R., Ramírez M ,Salazar R, Raventos H,  
EscamillaM.A.  
Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative  
phenotype for hebephrenic schizophrenia  
Am J med Genet B neuropsychiatr Genet 2008 apr 5; 147(3):279–84
67. Laquelle X.  
Prise en charge en pratique quotidienne des sujets schizophrènes  
toxicomanes  
Entretien avec le Dr. Xavier LAQUEILLE, Hôpital St Anne, Paris  
Le Flyer HS N°3 Vol.2, sept. 2004.
68. De Christiane de Beaurepaire, Bénézech M., Kottler C.  
Les dangers: de la criminologie à la psychopathologie entre justice et  
psychiatrie  
Publié par John Libbey Eurotext, 2004

69. Dervaux A., Laquelle X., Lebergne M.-H., Olie J.-P., Krebs H.-O.  
Cannabis et schizophrénie : données cliniques et socio-démographiques  
L'Encéphale, 2003 ; XXIX : 11-1
70. Courtecuisse A.  
Alcool et schizophrénie  
Diplôme universitaire d'alcoologie  
Année 2004-2005  
127
71. Laquelle X.  
Stratégies thérapeutiques du schizophrène toxicomane  
L'Encéphale Vol 29- N° 4- Sept 2003
72. Azorin J-M  
Comorbidité : schizophrénie et toxicomanie  
Colloque Franco-Américain de psychiatrie, Marseille, France
73. Aubin H-J.  
L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL
74. Conus P., Lubman D. I., Zullino D. F., Pilet F., Bonsack C.,  
Drogues et psychose: que faire?  
Revue médicale de la Suisse romande 124(3), pp. 149-151, 2004. [Pubmed]
75. Hassan RAHIOUI  
Thérapies cognitives et comportementales adaptées aux comorbidités :  
consommation de drogue et troubles schizophréniques  
Addictologie
76. Muser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Ballack AS, Kee K, Morrison  
RL, Yadalam KG,  
Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical  
correlates  
Schizophrenia bulletin.1990,16:31-56
77. Costentin J.  
Du bon usage du mot « drogue »  
L'Encéphale, Volume 34, Issue 1, January 2008, Pages 105-106
78. Laquelle X.  
Atelier : Conduites addictives chez les schizophrènes : Quelle conduite à tenir  
?  
L'Encéphale, Volume 33, Supplement 1, December 2007, Pages 38-39
79. V. Vazquez, C. Gury, X. Laquelle  
Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique  
L'Encéphale, Volume 32, Issue 4, Part 1, August 2006, Pages 478-486

80. Eric Lounis

l'article d'Aviel Goodman : 10 ans après. E-journal of Hedonology, 002, 13-25, 2001

81. David J. Kavanagh, Geoffrey Waghorn, Linda Jenner, David C. Chant, Vaughan Carr, Mandy Evans, Helen Herrman, Assen Jablensky, John J. McGrath

Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample  
Schizophrenia Research 66 (2004) 115-124

82. Harrison I, Joyce EM, Mutsatsa SH, Hutton SB, Huddy V, Kapasi M, Barnes TR.

Naturalistic follow-up of co-morbid substance use in schizophrenia: the West London first-episode study.

Psychol Med. 2008 Jan; 38(1):79-88.

83. Rodriguez-Jimenez, Aragués M, Jiménez-arriero MA, Ponce G, Munoz A, Bagney A, Hoenicka J, Palomo T

Dual diagnosis in psychiatric inpatients: prevalence and general characteristics.

Invest clin. 2008 Jun; 49(2):195-205.

84. Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, Colasanti A, Brambilla MA, Cerruti L.

Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study.

Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2006 Mar 23; 2:4.

85. Verdoux H, Mury M, Besançon G et al.

Etude comparative des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizo-affectifs.

Encephale 1996 ; XXII : 95-101

86. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al.

Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment.

J Subst Abuse Treat 2007;32:113-9

129

87. Guillem E, Pelissolo A, Vorspan F, Bouchez-Arbabzadeh S, Lépine J.-P. Sociodemographic profiles, addictive and mental comorbidity in cannabis users in an outpatient specific setting.

L'Encéphale 2008

88. Vowganti LNP, Hespegrave RJ, Awad AG  
The journal of nervous and mental disease. 1997. 185 : 463–5
89. Gardner, E. L., & Vorel, R. S.  
Cannabinoid transmission and reward-related events.  
Neurobiol Dis (1998), 502–533.
90. Maleval J–C.  
Il faut à tout prix respecter l'autonomie du patient et se fier à l'alliance thérapeutique. In :« Les troubles schizophréniques » de De Clercq M et Peuskens J. (Ed) De Boeck Université, Bruxelles, 2000, pp. 431–446, (554 pages).
- 91 Oddou A.  
Usages de substances psychoactives illicites. Un point de vue de clinicien.  
Interventions, 2 (19), juin 2002, pp. 73–79.
- 92–American Psychiatric Association  
DSM–IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Quatrième version  
Paris : Masson, 1996, 1008p.
93. O.M.S.  
Classification Internationale des troubles mentaux et des Troubles du comportement. Description Cliniques et Directives pour le Diagnostic  
Paris : Masson, 1990, p.42–54
94. Dumas, P., Saoud, M., Bouafia, S., Gutknecht, C., Ecochard, R., Daléry, J., et al. Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. Psychiatry Res, (2002).109, 27–35.  
130
95. Mass, R., Bardong, C., Kindl, K., & Dahme, B. Relationship between cannabis use, schizotypal traits, and cognitive functions in healthy subjects. Psychopathology, (2001). 34, 209–214.
96. Nunn, J. A., Rizza, F., & Peters, E. R.  
The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. J Nerv Ment Dis, (2001). 189, 741–748.
97. Skosnik, P. D., Spatz–Glenn, L., & Park, S.  
Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. Schizophr Res, (2001). 48, 83–92.
98. Verdoux, H., Sorbara, F., Gindre, C., Swendsen, J. D., & Van Os, J. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. Schizophr Res. (2002). 59, 77–84.
99. Williams, J. H., Wellman, N. A., & Rawlins, J. N.

- Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*, (1996).9 1(6), 869–877.
100. Le Bec P.-Y., Fatséas M., C. Denis, E. Lavie, M. Auriacombe  
Cannabis and psychosis: Search of a causal link through a critical and systematic review  
*L'Encéphale*, Available online 9 July 2008
101. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al.  
Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325(7374):1212–3.
102. Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al  
Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence.  
*Br J Psychiatry* 2004; 184:110–7
103. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME,  
Cannabis abuse and the course of recent onset schizophrenic disorders.  
*Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273–9  
131
104. Laqueille X, Launary C, Kanit M.  
Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis  
*Annales Pharmaceutiques Françaises* (2008) 66, 245–254
105. Jacobsen LK, D'souza DC, Mennl WE, et al.  
Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrénia.  
*Biol Psychiatry* 2004;55:850–8
106. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, et al.  
Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia  
*J Nerv Ment Dis* 2002;190:604–10
107. Rezvani AH, Levin ED.  
Cognitive effects of nicotine.  
*Biol Psychiatry* 2001;26:529–37
108. Dervaux A, Laqueille X.  
Smoking and schizophrenia: Epidemiological and clinical features  
*L'encéphale* (2008) 34,299–305
109. Convit A, Wolf O.T, De leon M.J. et al.  
Volumetric analysis of the prefrontal regions: findings imaging and schizophrenia  
*Psychiatric Research*, 2001, 107, 61–73

110. [www.centres-pharmacodependance.net/grenoble](http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble)

111. Karplan H.I, Sadock B.J.

Synopsis de psychiatrie: sciences du comportement

Psychiatrie clinique

Copyright 1998

112. DSM-IV-TR

Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

Texte révisé-4<sup>ème</sup> édition.2000

132

113. M. Corcoran C, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-F. J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D, Temporal associatio of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis.

Schizophrenia Research 106 (2008) 286-293.

114. Potvin S, C.Joyal C, Pelletier J, Stip E,

Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis.

Schizophrenia Research 100 (2008) 242-251

115. J. Smith M, M. Barch D, J. Wolf T, Mamah D, John G. Cseernansky Elevated rates f substance use disorders in non-psychoti siblings of individuals with schizophrenia

Schizophrenia Research 106 (2008) 294-299

116. Karam E.G, Yakoudi P.Y, Melhem M.N.

Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in acute general psychiatric admissions: A study from Lebanon

Comprehensive Psychiatry, Volume 43, Issue 6, November 2002, Pages 463-468

117. F. Liraud, H.Verdoux

Caractéristiques cliniques associées à une comorbidité addictive chez des patients hospitalisés en psychiatrie

L'encéphale 2000 ; XXVI :16-23

118. M. Hambrecht, H. Hafner

Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective.

Aust N Z J Psychiatry 2000; 34: 468-75

119. Henquet C, Murray R, Linszen D, Van Os J.

The environment and schizophrenia: the role of cannabis use

Schizophr Bull 2005;31:608-12



120. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al.

Prospective cohort study of cannabis use predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Brit J Med 2005;330:11

121. Batki S L., Leontieva L, Dimmock J A, Ploutz–Snyder R.

Negative symptoms are associated with less alcohol use, craving, and “high” in alcohol dependent patients with schizophrenia

Schizophrenia Research, Volume 105, Issues 1–3, October 2008, Pages 201–207

122. Beautrais AL, Joyce PJ, Mulder RT,

Cannabis abuse and serious suicide attempts

Addiction 1999; 94:1155–64

123. Soyka M, Albus M, Kathmann N, et al.

Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients

Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 1993;242:362–72

124. Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X et al.

Substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia ?

Am J Psychiatry 2001; 158:492–4

125. Verdaux H, Liraud F, Gonzales B et al.

Suicidality and substance misuse in first–admitted subjects with psychotic disorder

Acta Psychiatr Scand 1999; 100:389–95

126. Gut–Fayanda A, Dervaux A, Olié JP et al.

Substance abuse and Suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity.

Psychiatr Res 2001; 102:65–72

134

127. Costain WF

The effects of cannabis abuse on the symptoms of schizophrenia: patient perspectives.

Int J Ment Health Nur.2008 Aug;17(4):227–35.

128. Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS.

Diagnosis and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder.

Acta Psychiatr Scand 1992; 85:48–55.

129. Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, Gutiérrez B, Pintor A, Cervilla J.

Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use.

Schizophr Res. 2008 Sep 21.

130. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL.

Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia.

Arch Gen Psychiatry. 2008 Nov;65(11):1269-74

131. Veen ND, Selten JP, Van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS.

Cannabis use and age at onset of schizophrenia

Am J Psychiatry. 2004 Mar; 161(3):501-6

132. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ,

Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors

Br. J. psychiatry 187,9-20\_\_