



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Abou bakrBelkaid
Faculté de Médecine
Département de Médecine dentaire
DR. B. BENZERDJEB - TLEMEN

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine.

Thème :

Tabac et schizophrénie

T.DAMERDJI

CHU TLEMEN

Présenté par :

KAHOUADJI Khereddine.

Encadré par :

▪ Dr. BOUCIF

Maitre-assistant en psychiatrie

Année universitaire
2014-2015

Remerciements et dédicace

Remerciements

A NOTRE DIRECTEUR

Monsieur BOUCIF

Docteur en médecine.

Maitre assistante en Psychiatrie

Enseignante à la faculté de médecine département
de médecine dentaire de TLEMCEN

Praticien hospitalier CHU de TLEMCEN

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

*Merci pour votre aide précieuse tout au long de ce
travail et pour le temps que vous y avez consacré.*

*Veillez recevoir ici l'assurance de MA sincère
reconnaissance pour votre disponibilité, pour votre
écoute et vos conseils.*

*J'espère que cette thèse sera à la hauteur de la
confiance que vous m'avez portée. Soyez assuré de
ma sincère considération et de mon profond respect.*

Dédicace

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation.

Je tiens d'abord à exprimer mes sincères remerciements à mon encadreur, Dr BOUCIF pour m'avoir confié ce travail et de m'avoir guidé durant la période de l'étude et ma période de stage.

J'adresse un remerciement particulier à notre chef de service pour les efforts déployés en vue d'améliorer la formation .

J'ai pu travailler dans un cadre particulièrement agréable grâce l'ensemble des membres du service : les maitres assistants, les assistants, les résidents ; Merci pour votre bonne humeur .

Au personnel du service, un grand merci pour votre gentillesse et votre patience.

Mes profonds remerciements à mes amis et à toutes les personnes que j'ai pu côtoyés durant ma formation.

Mes dernières pensées iront à ma famille, surtout mes parents, qui ont toujours été la pour moi et qui m'ont soutenu dans les moments difficiles.

Tables des matières

Résumé	
Remerciements	
Table des tableaux	
Partie théorique :	
Chapitre1: LA SCHIZOPHRENIE.....	1
1. Résumé.	
2. Introduction.	
3. Définition.	
4. Difficulté du diagnostic.	
5. Fréquences de la schizophrénie.	
6. Causes de la schizophrénie.	
Chapitre 2 : le Tabagisme.....	9
1. Introduction	
2. Définition du tabagisme.	
3. Dépendance.	
3.1.Définition.	
3.2.Différents types de dépendance	
4. Effets du tabagisme sur les récepteurs sérotoninergiques	
Chapitre 3 : Comorbidités.....	17
1. Définition.	
2. Exemple de comorbidités psychiateriques.	
2.1.Résumé.	
2.2.Aspects épidémiologiques	
Chapitre 4 : Tabac et schizophrénie.....	20
1. Résumé.	
2. Introduction.	
3. Donnés épidémiologiques.	
4. Conclusion.	
Partie pratique : Etude épidémiologique.....	32
1 .Introduction	
2 .Objectif	
3 .Méthodologie	
3.1.Type de l'étude	
3.2.Recrutement des patients	
3.3.Informations et consentement	
4 . Résultats	
5 . Discussions	
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	

Tables des tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients selon leur consommation ou non de tabac.

Tableau 2 : Répartition des patients selon leur consommation tabagique quotidienne.

Tableau 3 : Répartitions des patients selon la durée du tabagisme à leur actif.

Résumé

Les différentes études à travers le monde confirment une prévalence du tabagisme très nettement supérieure chez les schizophrènes par rapport à celles de la population générale et des autres populations psychiatriques. De nombreuses théories visant à apporter des hypothèses explicatives sont aujourd'hui avancées et développées, et nous tentons ici de les rassembler à travers une Etude. Ce travail est divisé en quatre parties principales : le premier chapitre traite de la schizophrénie dans une approche globale contemporaine, le deuxième du tabagisme en tant qu'addiction, le troisième traite la comorbidité d'une manière générale et le quatrième s'intéresse plus particulièrement à la comorbidité du tabac et de la schizophrénie. Aujourd'hui, l'hypothèse étiologique de la schizophrénie la plus communément admise est celle d'un modèle de transmission polygénique multifactoriel à effet de seuil dans lequel des facteurs génétiques et environnementaux interagissent. L'implication de facteurs biologiques dans la schizophrénie est suspectée depuis longtemps et l'hypothèse dopaminergique est encore, à l'heure actuelle, la mieux étayée et des études mettant en cause d'autres neurotransmetteurs sont venues récemment enrichir les données biologiques de cette maladie. L'approche neurobiologique des conduites addictives et en ce qui nous concerne ici, du tabagisme, s'appuie sur l'étude de circuit de récompense et de la voie dopaminergique. L'existence d'une vulnérabilité génétique pourrait favoriser le développement de la dépendance. Une description épidémiologique nous permet de présenter un état de la situation de la consommation de tabac,

Chapitre 1:

LA SCHIZOPHRENIE

LA SCHIZOPHRENIE

1. Résumé:

La schizophrénie est une maladie complexe, elle est difficile à comprendre, difficile à soigner, difficile à vivre, et comme tout ce que nous avons du mal à comprendre, elle fait peur. A travers cet article on essayera de donner beaucoup d'informations sur la maladie. Même si elles sont loin d'être complètes et parfaitement organisées, les connaissances permettent souvent de faire tomber les peurs, les idées fausses et les préjugés.

2. Introduction:

La schizophrénie, comme d'autres maladies psychiques, demeure méconnue et fortement stigmatisée dans notre société d'aujourd'hui. Ainsi, lorsque les premiers symptômes de ce trouble apparaissent chez un individu, ce sont encore trop souvent l'incompréhension, le rejet ou l'indifférence qui prédominent (1).

Schizophrénie, schizophrène, le mot a été forgé en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler pour l'étymologie signifie « rupture de la pensée » (du grec *skhizein*, fissure, division, et *phren*, pensée).

Il souhaitait alors caractériser la rupture du fonctionnement psychique qu'il observait chez ses patients. Contrairement à l'idée répandue, le terme de schizophrénie n'a pas été créé pour décrire un dédoublement de la personnalité. Il désigne surtout un des symptômes fréquents dans cette maladie, la dissociation, qui peut être définie comme une perte de la cohésion de la pensée. Cette dernière est embrouillée, désordonnée(2) .

Il y a plus d'un siècle Emil Kraepelin avait cru que ces malades étaient des déments précoces, caractérisés par la perte de la raison, des émotions, des affects. En 1911 son élève Eugene Bleuler sut relever que derrière la désorganisation psycho-comportemental existe une riche vie intellectuelle et affective. Le schizophrène est capable de sentir, de réfléchir et d'aimer(3). L'entrée dans la maladie se fait essentiellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte et les formes inaugurales ont de multiples visages. Ainsi, ce sont parfois des états dépressifs, des troubles du comportement alimentaire, un fléchissement scolaire ou encore des épisodes de violence physique qui annoncent le début de la maladie. Pour la plupart des gens, la schizophrénie, c'est le dédoublement de la personnalité, mais il faut dire tout de suite, la schizophrénie ce n'est pas le dédoublement de la personnalité(4) .

Dans cet article on présente comment peut se manifester cette maladie et d'où peuvent provenir les symptômes qui la composent et les causes et les mécanismes de la schizophrénie. En les présentant en détail.

3. Qu'est ce que la schizophrénie ?

A l'heure actuelle, la schizophrénie demeure l'une des maladies mal connues et taboues de notre époque. La schizophrénie est ainsi considérée comme plus abstraite ou plus « mystérieuse » que d'autres maladies chroniques. Pourtant, parmi toutes les sources de souffrance, l'atteinte de l'intégrité psychique est probablement de celles qui entravent le plus le fonctionnement de l'individu, tant elle touche à ce qu'il a de plus intime. Le taux de suicide très élevés chez les individus atteints de schizophrénie témoigne également de l'intensité de leur souffrance(5) .

Elle se distingue des autres psychoses maniaco-dépressives ou troubles bipolaires, dont les accès maniaques peuvent prendre l'allure d'épisodes schizophréniques aigus, mais qui évoluent par poussées entrecoupées de périodes libres de tout symptôme , et par la coexistence de plusieurs symptômes (contrairement au trouble délirant ou paranoïa, où le délire s'exprime de manière généralement isolée). Les patients souffrant de schizophrénie sont confrontés à des expériences particulièrement troublantes : ils peuvent entendre des voix s'adressant à eux de manière blessante, alors même qu'ils sont seuls (ces manifestations sont appelées hallucinations acoustico-verbales) et ils ont aussi, fréquemment, l'impression de perdre le contrôle d'une partie de leurs pensées et de leurs actions, qu'ils vivent parfois comme leur étant imposées de l'extérieur (ce phénomène, souvent associé aux hallucinations verbales, est appelé syndrome d'influence) (6) .

4. La difficulté du diagnostic (les principaux symptômes) :

Le diagnostic de schizophrénie repose sur un ensemble de symptômes d'évolution chronique. Il n'y a aucun symptôme spécifique, et c'est l'association de plusieurs éléments qui permet de porter ce diagnostic. Le facteur temps est un indice capital, car l'évolution fait parfois reconsidérer le diagnostic de la maladie. En effet il n'existe à ce jour aucun examen de laboratoire ou d'imagerie cérébrale permettant d'affirmer ou d'éliminer ce diagnostic.

Dans la conception actuelle de la schizophrénie, les symptômes sont classés selon deux groupes principaux :

4.1. Les symptômes positifs :

représentent souvent les symptômes qui apparaissent comme « produits » par la maladie, en particulier les hallucinations et les idées délirantes, un discours ou des comportements désorganisés, cela reste pourtant des symptômes et le terme de positif ne veut pas dire qu'ils soient appréciables ou souhaitables. Le plus souvent, ils correspondent au fait d'entendre une ou plusieurs voix et à avoir des convictions et des croyances étranges.

4.1.1. Les hallucinations :

Les hallucinations peuvent revêtir plusieurs formes : une voix qui parle dans la tête, à l'extérieur de la tête, du même sexe ou de sexe différent de la personne qui l'entend, parfois même les voix peuvent être multiples et se répandre. Elles peuvent également consister en des bruits ou de la musique, des chuchotements incompréhensibles. Le plus souvent, les hallucinations auditives prennent la forme de propos agressifs, les patients peuvent entendre des insultes, des critiques ou encore des menaces, quelquefois, ces voix sont moins désagréables et peuvent consister en des conseils ou des avertissements. Bien que les hallucinations auditives soient les plus fréquentes, il arrive également qu'elles soient tactiles. On parle alors d'hallucinations cénesthésiques. Ce sont des sensations de toucher : une main passée dans les cheveux, des sensations de contact des zones génitales, des pressions inexplicables dans le ventre. Enfin, des hallucinations visuelles apparaissent parfois également.

Plus rarement, des odeurs ou des goûts étranges sont perçus. On peut dire que lors des hallucinations auditives ou visuelles le malade entend alors des voix qui le tourmentent, le font souffrir, peuvent l'accuser, lui donner des ordres, le contrôler, voire le menacer, parfois, il voit des êtres venus d'un autre monde ou d'une autre époque pour l'agresser.

4.1.2. Les convictions délirantes :

Un autre symptôme de la schizophrénie est d'être convaincu de choses qui peuvent paraître étranges aux autres. Un délire est une fausse croyance maintenue avec une certitude absolue en dépit de la preuve du contraire, et étrangère au cadre social, culturel, éducationnel et religieux de la personne. Les idées délirantes peuvent correspondre à des convictions pour des choses impossibles par exemple : « un animal vit dans ma tête » « je peux changer le climat ». Il y a aussi beaucoup de croyances non scientifiques tenues pour vraies dans une large proportion de la population par exemple, croyances dans la télépathie, les esprits frappés, enlèvement par des extra-terrestres, horoscopes qui se confondent avec les croyances « délirantes » et il n'y a aucun élément distinctif pour lequel elles ne sont pas en accord avec l'arrière plan culturel de la personne.

On conclut que le délire est une modification du raisonnement et qui conduit à une fausse conviction. Le schizophrène est plongé dans un monde inquiétant et angoissant ; très souvent, l'individu est convaincu qu'il est persécuté, en danger, qu'on veut le tuer, qu'il est responsable des malheurs dans le monde ou investi d'une mission que lui seul comprend(7) .

4.2. Les symptômes négatifs :

Contrairement aux symptômes positifs, à la fois manifestes et inquiétants, mais ne compromettant pas nécessairement l'activité des personnes qui en souffrent et généralement sensibles au traitement, les symptômes négatifs sont beaucoup plus insidieux, durables et difficiles à traiter. Ils sont de ce fait également très invalidants. Ces caractéristiques, associées à leur fréquence au sein de la population des schizophrènes, en font un défi majeur pour la recherche dans le domaine du traitement de la schizophrénie. Par ailleurs, il est fréquent qu'ils soient associés à des symptômes positifs (par exemple un délire) peu bruyants, mais parfois très riches(8) .

4.2.1. Eroussement affectif :

Les symptômes négatifs peuvent être plus discrets même s'ils sont tout aussi invalidants. Les émotions peuvent devenir abrasées, on observe alors un éroussement affectif, c'est-à-dire une diminution de l'expression et du ressenti des émotions positifs et négatives, joie ou tristesse disparaissent. Les soignants parlent parfois de « froideur » (9) .

L'éroussement affectif peut être une réaction directe à des voix ou à des pensées agressives ou attentatoires, et l'expression « figée », une « façade » vis-à-vis du monde, peut être une tentative pour faire face à une perturbation qui paraît écrasante. Ces symptômes se manifestent de diverses manières souvent peu marquées. Mais la diminution de l'expression émotionnelle et particulièrement bien reconnue comme effet secondaire(10) .

4.2.2. Le ralentissement de la pensée :

Un autre type de symptôme négatif touche, quant à lui, les fonctions dites cognitives, c'est-à-dire les activités de la pensée. On repère notamment un ralentissement de la pensée et de la réflexion. Une diminution dans la production langagière ainsi qu'une perte de volonté pour accomplir n'importe quelle activité peuvent également faire partie des manifestations problématiques. La perte de volonté atteint jusqu'à des activités se rapportant à soi, à négliger son alimentation ou son hygiène personnelle. Il arrive aussi que les patients soient indifférents aux contacts sociaux, se replient sur eux-mêmes, au risque d'échouer dans une complète immobilité ou dans un mutisme (catatonie)(11) .

Les symptômes négatifs correspondent à ce qui est altéré ou diminué par la maladie comme la capacité à entretenir des relations sociales et affectives, à travailler, à s'occuper de soi et à gérer les situations du quotidien.

4.3. La désorganisation de la pensée :

D'autres symptômes sont relatifs à la désorganisation de la pensée dont souffrent parfois certains malades. Ce relâchement des associations entre les thèmes de réflexion donne souvent une impression générale de confusion qui correspond parfois à celle que peut vivre le malade. On peut observer des coq-à-l'âne, des changements abrupts des thèmes de la conversation sans lien logique entre eux(12) .

Il arrive également que certains dérèglements émotionnels conduisent les malades à ne plus contrôler leurs émotions, ce qui peut les faire rire ou pleurer sans en connaître la raison ou dans des situations qui déclenchent habituellement des émotions différentes(13) donc la perturbation de la logique de la pensée, qui se manifeste par un langage incompréhensible, avec des associations d'idées décousues.

Le diagnostic est porté devant la coexistence d'un faisceau de symptômes sur une durée de plusieurs mois, dont la présence entraîne une souffrance importante pour le patient et pour son entourage, entravant son niveau de fonctionnement psycho-social et professionnel. Les classifications internationales des maladies (classification de l'OMS et classification nord-américaine DSM) proposent des regroupements qui nécessitent la présence d'un certain nombre de symptômes sur une période de temps suffisante pour aboutir à une probabilité statistique importante de faire un diagnostic correct. Ces classifications, si elles ont permis d'homogénéiser les critères de la maladie et d'aplanir les « querelles d'écoles » sont surtout utiles pour la recherche. Ainsi le diagnostic de trouble schizophrénique nécessite l'expertise d'un médecin spécialisé en psychiatrie, qui permettra non seulement de le confirmer ou de l'infirmer, mais aussi d'éliminer une pathologie médicale sous-jacente (hormonale, neurologique, toxique).(18) .

5. La fréquence des schizophrénies : (épidémiologie) :

La schizophrénie touche environ 1% de la population, elle est présente dans tous les pays du monde et dans tous les milieux sociaux. En moyenne, la schizophrénie apparaît entre 15 et 25 ans, avec, d'après les études épidémiologiques, un début souvent plus précoce pour les garçons que pour les filles, par ailleurs, il existe, bien plus rarement, des formes à début tardif, qui débudent vers la cinquantaine, et semblent plus fréquentes chez les femmes(19) .

Il arrive parfois que la maladie se déclenche au cours de l'adolescence. Son apparition est souvent progressive et insidieuse. Elle se manifeste généralement au travers de signes non spécifique, c'est-à-dire que les symptômes ne sont pas présents d'emblée. Une perte d'intérêt pour le travail ou l'école peut être par exemple observée, un besoin de plus en plus marqué de

se retrouver seul et de se mettre en retrait des relations sociales, ou encore des accès de colère, de légers problèmes de mémoire ou d'attention, une détérioration de l'hygiène etc...(20) .

La schizophrénie est une maladie des sujets jeunes, elle handicape gravement leur développement et leur épanouissement. Elle survient sous l'influence de facteurs déclenchants biologiques et psychologiques chez des sujets porteurs d'une vulnérabilité, elle aussi biologique ou psychologique(21) .

6. Les causes de la schizophrénie :

Qu'elles sont les causes de la schizophrénie ? La question des causes de la schizophrénie ne peut être envisagée de manière simple et univoque, en effet, ce trouble ne répond certainement pas à une cause unique, mais à un ensemble de facteurs (en particulier génétiques et environnementaux précoces) se combinant pour réaliser ce que l'on appelle une vulnérabilité, cela signifie concrètement que, d'une part, les personnes souffrant de schizophrénie ne sont pas nées malades, mais qu'elles présentaient d'emblée une plus grande susceptibilité que les autres de développer cette maladie et que, d'autre part, pour s'exprimer, cette fragilité doit parfois être révélée par l'intervention de facteurs stressants de divers ordres (traumatismes, conflits, etc...). Plus la fragilité est importante, moins l'intervention de facteurs stressants sera nécessaire pour provoquer l'entrée dans la maladie(22) .

Une cause unique est à peu près inexistante puisqu'elle engendre immédiatement et nécessairement une cascade d'interactions avec les autres éléments du système, de sorte que l'effet final sera constitué par la somme de toutes ces interactions(23) .

Certains des symptômes de la schizophrénie peuvent être retrouvés chez nombre d'entre nous qui ne souffrent pas de cette maladie. Les idées étranges, les hallucinations, la déréalisation, la dépersonnalisation peuvent apparaître à des moments forts de notre vie, si chacun peut rencontrer ces phénomènes, pourquoi certaines personnes développent cette maladie et pas d'autres ? Une fois encore, il n'y a pas une seule raison, mais plusieurs facteurs qui permettraient de répondre à cette question.

6.1.Les causes génétiques :

De nombreuses recherches se sont penchées sur l'implication des gènes dans la schizophrénie. Il est vrai que certaines données peuvent conduire à penser que la maladie se transmet génétiquement, alors que la fréquence d'apparition est de 1%. Généralement, elle oscille entre 5 et 8% lorsqu'un parent est déjà touché. Quand les deux parents souffrent de schizophrénie, le pourcentage de risque que leur enfant déclare la maladie est de 40%. Enfin, chez les vrais jumeaux, quand l'un des deux est touché par la maladie, il y a 50% de risque que l'autre le soit également. Ces résultats peuvent conduire à penser qu'une part des causes de la

schizophrénie repose sur les gènes. Mais une part seulement. Chez les vrais jumeaux qui partagent exactement le même patrimoine génétique, le taux ne passe pas en effet à 100% comme on devrait l'observer si les gènes étaient totalement responsables de la maladie.

Il existe une composante héréditaire dans la schizophrénie, mais pour autant, il ne s'agit pas d'une maladie purement génétique. La schizophrénie est une maladie où de multiples facteurs sont en cause et les facteurs génétiques semblent interagir étroitement avec différents facteurs liés à l'environnement et dont la conjonction détermine une vulnérabilité. C'est une maladie multifactorielle.

6.2.Des facteurs environnementaux :

tels que l'abus d'alcool et de drogue, certaines émotions, des événements de la vie quotidienne, le stress engendré par les exigences de rendement et un soutien social insuffisant peuvent également accroître le risque de déclenchement de la maladie. Chez les patients dont l'état est stable, ces mêmes facteurs peuvent aussi provoquer une rechute.

Même si certaines personnes risquent plus que d'autres d'être un jour atteintes, l'apparition de la maladie demeure largement aléatoire.

Chapitre 2

Le Tabagisme

TABAGISME

1. Introduction

Outre le fait que le coût des dépenses de santé liées à la consommation du tabac est estimée à environ 10 milliards d'euros par an, le tabagisme est la première cause de mortalité évitable, avec environ 66 000 décès chaque année.

La prévention ainsi que la prise en charge de l'arrêt du tabagisme sont donc indispensables.

2. Définition

Le tabagisme est le fait de consommer du tabac, produit élaboré à partir de feuilles séchées de plantes et caractérisée par la présence de nicotine substance alcaloïde psychotrope pouvant être à l'origine d'une dépendance durable.

Il existe deux formes de tabagisme :

- Le tabagisme actif : inhalation directe de la fumée par le fumeur,
- Le tabagisme passif : inhalation de la fumée du tabac contenue dans l'air environnant.

Les personnes concernées La France compte 15 millions de fumeurs. Un tiers des personnes de 12 à 75 ans (33 %) fume, entre 18 et 34 ans, près d'une personne sur deux fume.

En moyenne, les jeunes fument leur première cigarette vers 14 ans et demi. Dans la population masculine, la proportion de fumeurs réguliers a baissé depuis les années 60. En revanche, dans la population féminine, la proportion de fumeuses régulières a augmenté. Parmi les adolescents, le tabagisme est aujourd'hui au moins aussi répandu chez les filles que chez les garçons.

3. La dépendance :

3.1. Définition

La dépendance est un état où, malgré une conscience plus ou moins aiguë des problèmes liés à une consommation abusive, l'usager n'est plus capable de contrôler sa consommation.

3.2. Différents types de dépendance : Il existe en effet trois types de dépendance au tabac

– La dépendance environnementale ou comportementale :

Elle dépend de la pression sociale et conviviale. Le tabac est en effet associé à des circonstances, à des personnes et à des lieux qui suscitent l'envie de fumer.

– La dépendance psychologique :

Quand on est fumeur, la cigarette est un moyen de se faire plaisir, de gérer son stress ou son anxiété, de surmonter ses émotions, de se stimuler, de se concentrer, etc. Cette dépendance est liée aux effets psychoactifs de la nicotine qui procure plaisir, détente, stimulation intellectuelle, action anxiolytique, antidépressive et coupe-faim.

– La dépendance physique :

Elle est due essentiellement à la présence de nicotine dans le tabac. Elle survient après plusieurs années de tabagisme, elle se traduit par une sensation de manque.

4. Effets du tabac sur les neurones sérotoninergiques :

D'une façon générale, les effets nocifs du tabac sur la santé sont bien connus. En ce qui concerne les maladies psychiatriques, des études épidémiologiques ont montré que la consommation de tabac peut intervenir dans le développement de troubles psychiatriques, mais les liens biologiques entre tabac et pathologies psychiatriques sont encore assez mal connus, et de très nombreux travaux de recherche dans ce domaine sont à développer. Nous avons créé, avec le Professeur Molimard, un pôle de recherche en tabacologie à l'hôpital Paul Guiraud. L'hôpital Paul Guiraud est un grand hôpital psychiatrique (15 services de psychiatrie, desservant un bassin de population de plus d'un million de personnes) propice à la mise en place de travaux de recherche. Outre le nombre très important de malades suivis, l'hôpital Paul Guiraud dispose d'une consultation de tabacologie et d'un laboratoire de recherche chez l'animal. Une étude épidémiologique portant sur la consommation de tabac chez les malades mentaux est en cours (financée par la Milt8 et la Ligue contre le cancer). Chez l'animal, nous étudions des effets de différents composants du tabac sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal chez le rat. En effet, certaines catégories de maladies mentales sont intimement liées à un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques, et notre hypothèse de travail est qu'un aspect important des liens entre tabac et troubles mentaux pourrait s'expliquer par des effets du tabac sur ces systèmes sérotoninergiques.

4.1. Tabac, systèmes sérotoninergiques et troubles psychiatriques :

On trouve dans la littérature un certain nombre de travaux concernant les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques chez l'adulte.

Les liens entre le tabac et la dépendance aux drogues ou la schizophrénie passent, au moins théoriquement, par les systèmes dopaminergiques, avec dans le cas de la schizophrénie une hyperactivité endogène des systèmes dopaminergiques et un blocage de ces systèmes par les neuroleptiques et, dans le cas de la dépendance aux drogues (ainsi probablement que dans le cas des traitements chroniques par les neuroleptiques), un besoin de recourir aux drogues pour activer les systèmes dopaminergiques ; c'est l'hypothèse de l'automédication. De leur côté, les liens entre le tabac et la dépression soulèvent la question des liens entre tabac et systèmes sérotoninergiques (pour les raisons exposées plus loin). Il existe de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques qui font penser qu'il existe des liens étroits entre la consommation de tabac et la dépression (pour revue, voir Malone et coll., 2003). À ce titre, les fumeurs souffrent de dépression deux fois et demi plus souvent que les non-fumeurs, les fumeurs se suicident deux fois plus que les non-fumeurs, la moitié des déprimés fument (alors qu'il y a 30 à 35 % de fumeurs dans la population générale), le sevrage du tabac provoque des états dépressifs chez les personnes sans antécédent dépressif, et les personnes qui ont des antécédents de dépression ont beaucoup plus de difficulté à arrêter le tabac que les autres. Les arguments en faveur d'une relation étroite entre dépression et sérotonine (5-HT) sont les suivants (pour revue, voir Manji et coll., 2001) :

1. le mode d'action des antidépresseurs, qui tous augmentent la transmission sérotoninergique et modifient l'activation d'un sous-type de récepteur sérotoninergique, le récepteur 5-HT_{1A} .
2. la 5-HT est impliquée dans les comportements qui sont perturbés dans la dépression : sommeil, prise alimentaire, sexualité (et dans les sécrétions hormonales perturbées chez les déprimés : corticoïdes et hormones sexuelles) .
3. la 5-HT est surtout impliquée dans l'inhibition des comportements agressifs et la dépression est considérée comme une agressivité retournée contre soi-même .
4. il existe une baisse d'un métabolite de la 5-HT, le 5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid), dans le liquide céphalorachidien des sujets déprimés .
5. on retrouve fréquemment chez les déprimés une baisse du tryptophane plasmatique (acide aminé essentiel précurseur de la 5-HT) .

6. une déplétion en tryptophane a des effets dépressogènes ; • les précurseurs de la 5-HT (le 5-HTP) ont des effets thérapeutiques chez les déprimés .
7. les études portant sur les plaquettes sanguines des déprimés (fixation de l'imipramine sur les récepteurs plaquettaires, affinité pour la 5-HT, agrégation Tabac – Comprendre la dépendance pour agir 438 des plaquettes qui est sérotonine-dépendante) montrent fréquemment des anomalies chez ces patients .
8. les réponses endocriniennes aux stimulations sérotoninergiques (prolactine et cortisol) sont anormales chez les individus déprimés
9. à l'anatomopathologie de cerveaux de déprimés (suicidés), on retrouve des anomalies des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2 dans le cortex frontal et l'hippocampe.
10. à la caméra à positons, on retrouve une augmentation des récepteurs 5-HT2 dans le cerveau des déprimés.
11. les effets des antidépresseurs sur les récepteurs 5-HT1A sont en accord avec les théories plastiques et neurotrophiques de la dépression.

L'ensemble de ces arguments, associé au fait que très peu d'arguments permettent de soutenir une hypothèse autre que sérotoninergique de la dépression (avec peu d'arguments solides en faveur de la participation de la noradrénaline, de la dopamine ou d'un autre neurotransmetteur), font que la théorie sérotoninergique de la dépression est la théorie prédominante aujourd'hui. De telle sorte que toute étude biologique recherchant des facteurs favorisant la survenue d'une dépression, la consommation de tabac par exemple, passe d'abord par l'étude de l'effet de ces facteurs sur les systèmes sérotoninergiques. C'est la principale raison pour laquelle nous avons entrepris une étude des effets des composants du tabac sur les systèmes sérotoninergiques.

4.2. Conséquences du tabagisme maternel :

Les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques sont aussi illustrés par les conséquences du tabagisme maternel chez les enfants, une fois devenus adultes (pour revue, voir Ernst et coll., 2001). Plusieurs conséquences psychopathologiques ont été décrites chez les enfants de mères fumeuses : la maladie hyperkinétique, les troubles des conduites, le retard scolaire, la dépendance aux substances psychoactives et la dépression (même si certaines de ces études demanderaient à être reproduites). Pour chacun de ces troubles (en dehors des troubles des conduites), on dispose d'hypothèses neurobiologiques assez bien

construites, qui font toutes intervenir des neurotransmetteurs cérébraux : la noradrénaline dans la maladie hyperkinétique, les systèmes cholinergiques (et plus particulièrement dans leur rapport avec le développement de l'hippocampe) dans le retard scolaire, la dopamine dans la dépendance aux drogues, et, comme on l'a vu, la sérotonine dans la dépression. Même si la physiopathologie des troubles des conduites est encore très mal connue, on sait que ces troubles se manifestent en règle générale par une impulsivité et une agressivité, qui sont des troubles sérotoninodépendants (Brown et coll., 1979), si bien que, comme dans le cas de la dépression, l'hypothèse d'un lien entre ces troubles et un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques reste l'hypothèse la plus solide. Effets du tabac sur les neurones sérotoninergiques.

4.3.Approche des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques :

La question des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques se pose donc dans deux perspectives. Premièrement, l'action directe du tabac à l'âge adulte sur les systèmes sérotoninergiques conduit à des anomalies qui pourraient vulnérabiliser ces systèmes et favoriser la survenue d'épisodes dépressifs (ainsi que vraisemblablement des troubles des conduites). Deuxièmement, l'action du tabac sur le cerveau en développement (au cours de la période prénatale), capable de produire un trouble du développement des systèmes sérotoninergiques (ou de systèmes interagissant à l'âge adulte avec les systèmes sérotoninergiques), conduit à la mise en place d'une vulnérabilité à la dépression (et peut-être aux troubles des conduites) à l'âge adulte. Nous avons donc entrepris chez l'animal des études des effets du tabac sur les systèmes sérotoninergiques dans deux protocoles expérimentaux, le premier chez des animaux adultes sains, le second chez des adultes exposés prénatalement à la nicotine. Quel que soit le protocole, les méthodes expérimentales utilisées pour étudier les systèmes sérotoninergiques sont les mêmes. Nous étudions les effets sur les neurones sérotoninergiques de différents composés du tabac : nicotine et harmanes (harmane, harmaline, norharmane). Étant donné que les harmanes ont des effets inhibiteurs sur les monoamine-oxydases (IMAO), nous étudions aussi les effets de deux catégories d'IMAO sur les neurones sérotoninergiques (un IMAO-A, le moclobémide, et un IMAO-B, la clorgyline, sachant que l'harmane inhibe l'IMAO-A et la norharmane l'IMAO-B). Méthodes expérimentales Des rats Sprague-Dawley sont utilisés (rats mâles exclusivement dans l'étude des animaux adultes sains, rats mâles et femelles pour les animaux – et leurs contrôles – exposés prénatalement à la nicotine). Les animaux sont anesthésiés à l'hydrate de chloral,

fixés et maintenus dans un cadre stéréotaxique. Une électrode en tungstène est descendue dans le raphé à proximité des neurones sérotoninergiques. Les neurones sérotoninergiques sont connus pour avoir une activité spontanée particulière : ils ont des décharges lentes et régulières caractéristiques ; les critères permettant de les reconnaître sont les ceux d'Aghajanian (Aghajanian et coll., 1978). La détection du signal neuronal, son enregistrement et son analyse consistent en plusieurs étapes : pré-amplification et amplification du signal (utilisant un amplificateur Neurolog qui amplifie 1 000 à 2 000 fois le signal), puis conversion du signal analogique en signal numérique (par un logiciel Cambridge Instruments), et enfin utilisation d'un logiciel de traitement des données numérisées (logiciel Spike 2). Cela permet une analyse très fine (fréquence et amplitude des Tabac – Comprendre la dépendance pour agir 440 décharges) des neurones sérotoninergiques étudiés. Une voie veineuse jugulaire est posée par où sont injectés les produits à tester. Chaque neurone est enregistré sur une période de 20 et 45 minutes. Les produits testés sont ceux précédemment cités : la nicotine, les différentes harmanes (harmane, harmaline, norharmane), et des IMAO (moclobémide et clorgyline). Pour l'étude développementale, des minipompes (Alzet) sont installées en sous-cutané chez les rates gravides, ce qui permet de libérer de la nicotine de façon régulière et progressive (correspondant environ à la consommation de 20 cigarettes par jour chez la femme) dans la circulation maternelle entre le 4^e et le 20^e jour de gestation. Les neurones sérotoninergiques des petits devenus adultes (nés des mères traitées par la nicotine et des mères contrôles chez lesquelles des pompes Alzet ont été posées mais délivraient une solution de sérum physiologique dépourvue de nicotine) sont ensuite étudiés comme décrit précédemment. Principaux résultats Nous avons à ce jour obtenu un certain nombre de résultats chez le rat adulte sain (il ne s'agit pas d'animaux dont la mère a été traitée, Touiki et coll., 2003). La nicotine (20 µg) et l'harmane (330 et 660 µg), mais ni la norharmane (330 et 660 µg) ni le moclobémide (2 200 µg), inhibent (c'est-à-dire diminuent la fréquence des décharges) les neurones sérotoninergiques. La nicotine inhibe l'activité des neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et peu durable (un effet déjà rapporté par d'autres auteurs (Engberg et coll., 2000) que nous avons reproduit précisément comme décrit par ces auteurs). Nous montrons que l'harmane inhibe les neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et plus durable que la nicotine (les administrations répétées d'harmane apparaissent avoir des effets inhibiteurs cumulatifs, ce qui n'est jamais le cas avec la nicotine). La norharmane n'inhibe pas (ou parfois seulement très faiblement) les neurones sérotoninergiques. Le moclobémide n'a pas d'effet sur les neurones sérotoninergiques dans nos conditions expérimentales (ce qui montre que l'effet observé avec l'harmane n'est pas lié

à son activité IMAO). Les résultats obtenus avec l'harmane, la norharmane et le moclobémide n'ont jamais été décrits précédemment dans la littérature. Ils démontrent que la consommation de tabac a, sur les neurones sérotoninergiques, des effets qui ne sont pas seulement liés à une action de la nicotine, mais aussi à une action de l'harmane, cette dernière apparaît cumulative, donc potentiellement plus toxique que celle de la nicotine). Ces résultats incitent à tester d'autres composants du tabac. En résumé, et dans le cadre des troubles psychiatriques sérotonine-dépendants, nous concluons que la nicotine n'est certainement pas le seul composé responsable des effets nocifs du tabac. En conclusion, ces résultats démontrent que le tabac peut altérer le fonctionnement des neurones sérotoninergiques par l'intermédiaire d'au moins deux Effets du tabac sur les neurones sérotoninergiques 441 COMMUNICATIONS de ses composés : la nicotine et l'harmane.

Cela renforce l'hypothèse qui propose que certains troubles psychiatriques qui apparaissent épidémiologiquement associés à la consommation de tabac le sont vraisemblablement parce que plusieurs composés du tabac altèrent le fonctionnement des systèmes sérotoninergiques. Ces troubles sérotonine-dépendants sont d'abord la dépression, mais potentiellement aussi les troubles des conduites (on a vu qu'une dimension importante des troubles des conduites, l'impulsivité, est sérotonine-dépendante). La reconnaissance d'un support biologique à une observation épidémiologique donne un impact beaucoup plus important à cette dernière, et apporte des éléments très solides pour argumenter (auprès de diverses instances, qu'elles soient scientifiques, politiques ou médiatiques) le discours de la prévention relatif à la consommation de tabac. Les études doivent se poursuivre avec d'autres composés tels que l'harmaline et la cotinine. Il sera aussi nécessaire d'étudier les effets d'associations de divers composés, par exemple nicotine et harmane. Des agonistes et antagonistes des divers composés (quand ils existent) devront être testés. Les effets de traitements chroniques, en particulier avec des IMAO, devront aussi être étudiés. Enfin, des études identiques devront être poursuivies chez des animaux adultes nés de mères traitées par la nicotine (ces études ont déjà débuté dans le laboratoire).

Chapitre 3

Comorbidités

COMORBIDITES

1. Définition

En médecine, le terme « comorbidité » désigne des maladies et/ou divers troubles s'ajoutant à la maladie initiale. À noter que ces maladies « secondaires » peuvent être directement dues à la première ou, au contraire, ne pas avoir de liens apparents avec celle-ci. Pour donner un exemple, le diabète est une maladie présentant une forte comorbidité : il est fréquent que d'autres maladies y soient associées. En psychologie, le terme revêt un sens différent. Il est ainsi appliqué lorsque plusieurs diagnostics sont émis pour le même individu. Le malade peut pourtant très bien n'avoir qu'une seule maladie mentale. La complexité de son cas empêche simplement de poser un diagnostic simple.

2. Exemple de comorbidités psychiatriques :

Dépendances aux substances et comorbidités psychiatriques :

2.1. Résumé :

Les troubles psychiatriques sont fortement associés aux dépendances aux substances. Cette comorbidité est grevée de complications multiples. Les études portant sur les traitements des personnes avec un double diagnostic sont encore limitées par leur nombre et leur design. Il apparaît cependant que les approches issues des traitements des dépendances et celles issues des traitements psychiatriques peuvent être généralement et raisonnablement utilisées, dans cette population, avec l'attente d'un impact favorable. Des traitements intégrés des deux troubles sont actuellement recommandés et en voie de développement.

2.2. Aspects épidémiologiques :

Importance et spécificités de l'association :

L'importance des liens entre les abus et dépendances aux substances (substance use disorders : SUD) et les troubles mentaux est bien documentés. L'US comorbidity survey avait conclu (Kessler, 1996) à un odds ratio (OR) de 2.4 pour l'association vie entière et de 2.6 pour l'association sur 12 mois d'au moins un trouble mental et d'un SUD.

L'importance de l'association est confirmée dans une étude Américaine plus récente (Compton, 2007) même après ajustement pour les facteurs sociodémographiques et les comorbidités psychiatriques.

L'importance de l'association varie en fonction des troubles psychiatriques considérés. Elle est par exemple moins forte pour les troubles de l'humeur unipolaires que bipolaires (environ 60% de SUD, vie entière, contre 6% dans la population générale).

Chapitre 4

Tabac et schizophrénie

Tabac et schizophrénie

1. Résumé :

La fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes varie entre 60 et 90 % des sujets selon les études contre 23 à 30 % en population générale. Les patients schizophrènes inhalent la fumée plus profondément, leur taux d'extraction de nicotine par cigarette est plus élevé que celui des sujets témoins.

La dépendance tabagique est sévère dans cette population. Comme en population générale, la consommation de tabac est liée aux autres dépendances, en particulier l'alcool-dépendance et la dépendance au cannabis.

La réduction de l'espérance de vie liée au tabac chez les patients schizophrènes est principalement liée à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Celui-ci est aggravé par d'autres facteurs de risque également plus fréquents chez les patients schizophrènes, en particulier les troubles de la glycorégulation, les troubles du métabolisme lipidique, l'obésité et la sédentarité.

La consommation de tabac semble liée à une automédication de certains symptômes psychotiques, en particulier de certaines anomalies cognitives. Les effets de la consommation de tabac sur la cognition des patients schizophrènes restent cependant modestes et transitoires.

2. Introduction

En population générale, la consommation de tabac est la première cause de mortalité évitable. De plus en plus de pays ont interdit la consommation de tabac dans les lieux publics, en particulier dans les hôpitaux. Elle est interdite depuis plusieurs années dans les services de psychiatrie de certains pays, en particulier le Danemark et les États-Unis et maintenant en France. Le tabac est l'une des principales causes de mortalité prématurée chez les patients schizophrènes. Malgré cela, les patients ont beaucoup de difficultés à s'abstenir de fumer, vraisemblablement du fait que la nicotine corrige certaines anomalies cognitives liées à certaines anomalies neurobiologiques retrouvées dans la schizophrénie. De plus, la consommation de tabac est sous estimée et sous traitée par les soignants, notamment en raison du déni ou de la banalisation des effets nocifs du tabac. La consommation de tabac fait partie de la culture de certaines institutions psychiatriques. L'impact de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes, évalué dans de nombreuses études récentes, mérite donc d'être souligné.

3. Données épidémiologiques

Fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes :

De nombreuses études ont montré que la fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes était nettement plus élevée qu'en population générale ou que dans d'autres troubles psychiatriques (Tableau 1) : par exemple aux États-Unis, 56 à 86 % des patients sont fumeurs contre 23 % des sujets en population générale. En France, 66 à 67 % des patients sont fumeurs contre 30 % des sujets en population générale [5,10,15,20,47]. Dans une méta-analyse de 42 études évaluant la fréquence de la consommation de tabac dans des populations de patients schizophrènes, la fréquence la consommation de tabac était de 62 % et variait entre 55 et 95 % sur la vie entière [10]. Cette méta-analyse a porté sur 7593 patients schizophrènes de 20 pays, dont 1812 patients hospitalisés (13 études), 4515 patients suivis en ambulatoire (25 études) et 1266 patients inclus dans quatre études d'évaluation mixtes, intra et extrahospitalières. À noter que les études issues d'essais pharmacologiques, de structures d'aide à l'arrêt du tabac ou d'échantillons de population spécifiques tels que les femmes enceintes, les jumeaux ou de sujets incarcérés étaient exclus.

Parmi les sujets hospitalisés, la fréquence de la consommation de tabac est plus élevée que pour d'autres groupes de patients psychiatriques, notamment des patients présentant des troubles de l'humeur, suggérant que les facteurs liés à l'institution, par exemple l'ennui, n'expliquent pas à eux seuls les taux élevés de la consommation de tabac [11]. La fréquence de la consommation de tabac reste toujours élevée chez les patients schizophrènes alors qu'elle diminue régulièrement en population générale (de 45 % dans les années 1960 à 25—30 % actuellement)[20].

Tableau 1 Fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes.

	N	Age moyen	Sexe (% Hommes)	Type	Fréquence vie entière (%)	Fréquence au moment de l'étude (%)	Fréquence population générale au moment de l'étude (%)
Masterson et O'Shea 1984 (Irlande)	100	40	50	H ^b	83	np	56
Hughes et al. 1986 (États-Unis)	24	32	38	A ^a	np	88	30
Menza et al. 1991 (États-Unis)	99	40	55	A ^a	np	56	np
Goff et al. 1992 [24] (États-Unis)	78	43	76	A ^a	86	74	24
El-Guebaly & Hodgins 1992 (Canada)	29	32	86	A ^a	np	61	32
Ziedonis et al. 1994 [54] (États-Unis)	265	np	np	A ^a	76	68	22
De Leon et al. 1995 [12] (États-Unis)	237	42	63	H ^b	np	85	24
Diwan et al. 1998 (États-Unis)	63	44	np	A ^a	95	86	28
Taiminen et al. 1998 [51] (Finlande)	88	42	63	A ^a	np	56	23
Kelly and McCreddie 1998 [33] (Grande Bretagne)	168	46	54	A ^a + H ^b	73	58	28
Herran et al. 2000 [29] (Espagne)	64	39	52	A ^a	np	64	51
Itkin et al. 2001 [31] (Israël)	64	41	48	A ^a	55	45	28
Beratis et al. 2001 [8] (Grèce)	406	36	60	A ^a + H ^b	61	58	42
Patkar et al. 2002 [46] (États-Unis)	87	39	58	H ^b	81	76	24
De Leon et al. 2002 [11] (USA)	66	40	65	H ^b	92	83	26
De Leon et al. [11] (USA)	120	46	63	H ^b	np	75	np
Llerena et al. 2002 [37] (Espagne)	100	55	84	H ^b	np	70	37
Srinivasan et al. 2002 [49] (Inde)	286	36	100	A ^a	52	38	40–45
McCreddie et al. 2002 [40] (Grande Bretagne)	316	45	62	A ^a + H ^b	79	65	40
McCreddie et al. 2003 [39] (Grande Bretagne)	102	45	71	A ^a	84	70	35
Poirier et al. 2002 [47] (France)	207	42	53	A ^a + H ^b	70	66	34
Mori et al. 2003 [42] (Japon)	137	36	48	A ^a	np	34	37
Margolese et al. 2004 (Canada)	207	38	59	A ^a	np	66	22
Etter et al. 2004 [17] (Suisse)	151	36	66	A ^a	85	70	28
Himmelhoch et al. 2004 [30] (USA)	100	44	48	A ^a	np	61	27
Dervaux et al. 2004 [15] (France)	100	35	68	A ^a + H ^b	78	67	30
Aguilar et al. 2005 [3] (Espagne)	250	36	78	A ^a	73	69	27–44
Goff et al. 2005 [22], étude CATIE (USA)	689	40	74	A ^a	np	68	35
Barnes et al. 2006 [7] (Grande Bretagne)	152	24	72	A ^a + H ^b	np	60	np

Les chiffres indiqués pour la population générale sont issus d'études menées en population générale au moment et dans les pays où les études de prévalence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes ont été menées.

n.p. = non précisé dans l'étude.

^a A = Ambulatoire.

^b H = Hospitalisé.

Tableau : Fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes.

Caractéristiques de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes :

Les patients schizophrènes fument beaucoup, en moyenne 22 à 27 cigarettes par jour [15,29,33,39,40,53]. Vingt-neuf à 46 % d'entre eux fument plus de 30 cigarettes par jour, contre 6 à 29% dans des populations contrôles [10]. Dans une étude française récente, l'âge moyen des patients schizophrènes non-fumeurs était plus élevé que celui des fumeurs (38 ans contre 32 ans, $p = 0,02$) [15]. D'autres études ont retrouvé que la fréquence de la consommation de tabac était plus élevée chez les sujets les plus jeunes et les plus âgés [22,12]. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont commencé à fumer avant le début des troubles psychotiques, notamment avant de recevoir des traitements neuroleptiques [11,33].

La consommation de tabac est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes : respectivement, 71 et 44 % au moment des études dans une méta-analyse récente [10].

Les patients schizophrènes inhalent la fumée plus profondément [53].

Leur taux d'extraction de nicotine par cigarette est plus élevé que celui des sujets témoins et ont de ce fait des taux sanguins de nicotine et de cotinine sanguine, métabolite de la nicotine ainsi que des concen302

A. Dervaux, X. Laqueille

trations de cotinine urinaires plus élevés, à consommation de tabac équivalente [45,47,53].

La dépendance tabagique, évaluée par l'échelle de Fagerström, est sévère dans cette population, avec un score moyen de six à sept selon les études [10,11,13,15,31,46,50,53]. La validité de l'échelle de Fagerström chez les patients schizophrènes a cependant été récemment mise en doute par certains auteurs ($\alpha = 0,4581$), cette échelle pouvant sous-estimer la dépendance tabagique dans cette population [50].

Les patients répondent en effet différemment aux items de l'échelle de Fagerström que les sujets issus de la population générale, en raison, notamment, de modes de consommation différents. Par exemple, les scores de l'item « A quel moment fumez vous votre première cigarette? » sont sous-estimés, les patients institutionnalisés fumant plus tard en raison des contraintes liées aux institutions.

Les scores de l'item « vous est-il difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits? » ont sous estimés, peu de patients se retrouvant durablement dans ce type de situations. Il faut enfin noter que dans certaines études, la dépendance tabagique des patients schizophrènes est comparable à celle retrouvée chez les patients présentant d'autres troubles psychiatriques graves [10].

Tabac et autres addictions

Comme en population générale, la consommation de tabac est liée aux autres dépendances. Ainsi, dans une étude récente, nous avons retrouvé que 60 % des patients fumeurs réguliers avaient présenté aussi un abus/dépendance d'alcool ou de drogue sur la vie entière selon les critères du DSM-III-R, principalement au cannabis, contre 19 % des non-fumeurs [15,16]. Dans cette étude, 91 % des patients schizophrènes de sexe masculin présentant un abus d'alcool ou de drogue sur la vie entière, principalement de cannabis, fumaient régulièrement du tabac contre 62 % des patients sans abus ou dépendance ($\text{Chi}^2 = 7,43, p = 0,006$). Chez les femmes, la relation n'était pas significative (75 % des patientes présentant un abus d'alcool ou de drogue sur la vie entière étaient fumeuses contre 38 % des patientes sans abus ou dépendance ($\text{Chi}^2 = 3,39, p = 0,07$)).

Impact de la consommation de tabac sur la santé physique des patients schizophrènes :

Mortalité :

La consommation de tabac est un facteur de mortalité prématurée chez les patients schizophrènes [23]. Aux États-Unis, l'espérance de vie des patients schizophrènes est de 61ans (57 chez les hommes, 65 chez les femmes) contre 76ans en population générale (72 chez les hommes, 80 chez les femmes). La mortalité prématurée est en partie liée à la mortalité par suicide, dix à 20 fois supérieure qu'en population générale. Elle est aussi et surtout liée aux troubles cardiovasculaires : les risques de mortalité par affections cardiovasculaires peuvent être six fois plus élevés chez les patients schizophrènes qu'en population générale et la mortalité par affections respiratoires, cinq fois plus élevée qu'en population générale [23,53].

D'autres études ont estimé que plus des deux tiers des patients schizophrènes meurent d'affections cardiovasculaires contre la moitié en population générale [23,53].

Troubles cardiovasculaires :

La réduction de l'espérance de vie liée au tabac chez les patients schizophrènes est principalement liée à l'augmentation du risque cardiovasculaire [23].

La consommation de tabac augmente en effet les phénomènes inflammatoires, de thrombose, d'oxydation du LDL cholestérol et de stress oxydatif qui augmentent le risque de survenue des coronaropathies et d'infarctus du myocarde [4].

La consommation de tabac augmente également la consommation d'oxygène par le muscle cardiaque. L'étude CATIE a retrouvé un risque de survenue de maladie coronarienne

dans les dix ans de 9,4 % chez les hommes contre 7,0 % chez les sujets témoins et de 6,3 % chez les femmes contre 4,2 %, cette augmentation du risque coronarien étant pour une grande part lié au tabac [22]. Le risque cardiovasculaire est aggravé par d'autres facteurs de risque également plus fréquents chez les patients schizophrènes, en particulier les troubles de la glycorégulation, les troubles du métabolisme lipidique, l'obésité et la sédentarité [23,28].

Troubles respiratoires :

L'impact de la consommation de tabac sur la fonction respiratoire est également importante : dans une étude sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les malades mentaux sévères, la fréquence de cette affection était de 22,6 %. La fréquence des bronchites chroniques était de 9,5 %, contre 6,1 % en population générale et la fréquence de l'emphysème était de 7,9 % contre 1,5 % en population générale [30].

Cancers :

La mortalité prématurée des patients schizophrènes liée au tabac est plus liée aux affections cardiovasculaires qu'aux cancers induits par sa consommation : certaines études, en particulier danoises, ont retrouvé une fréquence des cancers liés au tabac légèrement plus faible chez les patients schizophrènes qu'en population générale, en particulier les cancers pulmonaires, laryngés et buccaux, y compris chez les patients les plus âgés, à l'exception du cancer de l'oesophage, plus fréquent chez les patients par rapport aux sujets témoins [9,26]. Cependant, la fréquence plus faible des cancers chez les patients schizophrènes est controversée. Ainsi, dans une étude récente portant sur 27000 patients schizophrènes en Finlande, la fréquence des cancers pulmonaires et des cancers pharyngés était deux fois plus élevée chez les patients schizophrènes qu'en population générale [36].

La fréquence des cancers pulmonaires était également plus élevée chez les patients schizophrènes dans une étude israélienne [25].

L'interdiction totale de fumer dans les structures de soins danoises pourrait expliquer la diminution des cancers chez les patients dans ce pays [36].

Effets de la consommation de tabac sur la symptomatologie des patients schizophrènes

Consommation de tabac et symptomatologie psychotique :

Symptomatologie positive et négative :

Plusieurs études ont comparé la symptomatologie des patients schizophrènes fumeurs et non-fumeurs. Il s'agit d'études de corrélations entre symptômes psychotiques et consommation de tabac et non d'études de causalité. La plupart d'entre elles n'ont pas retrouvé de différences entre patients fumeurs et non-fumeurs aux échelles d'évaluation telles que la PANSS pour les scores de symptômes positifs, négatifs et de psychopathologie générale [3,13,15,29,33,51].

Cependant, dans l'étude de Paktar et al., les patients fumeurs ont obtenu des scores de symptomatologie négative à l'échelle PANSS plus élevés que les non-fumeurs [46].

En revanche, Ziedonis et al., ont retrouvé des scores de symptomatologie négative plus bas et des scores de symptomatologie positive plus élevés chez les fumeurs que les non-fumeurs [54].

Dans l'étude de Goff et al., les patients fumeurs avaient des scores de symptomatologie négatives et positives plus élevés que les non-fumeurs [24].

Glassman a souligné les rapports entre consommation de tabac, anxiété et dépression dans des populations de patients nonpsychotiques [21].

Ces liens n'ont pas été retrouvés chez les patients schizophrènes, sauf dans l'étude de Herran et al. qui ont retrouvé une relation entre niveau d'anxiété et nombre de cigarettes fumées par jour [29].

Troubles cognitifs

De nombreuses études ont montré que la nicotine augmentait transitoirement les capacités cognitives des sujets sains, en particulier l'attention et la mémoire de travail (pour revue : 48). La consommation de tabac pourrait être une automédication de certains troubles cognitifs liés à la schizophrénie. Plusieurs études ont montré en effet, que la consommation de tabac pouvait améliorer certains troubles cognitifs spécifiques retrouvés chez les patients schizophrènes. Ces améliorations sont indépendantes de l'amélioration des troubles cognitifs induits par le sevrage : la consommation de tabac améliore les symptômes cognitifs de la schizophrénie et pas seulement les altérations cognitives liées au sevrage chez tous les sujets dépendants du tabac, avec ou sans troubles psychotiques [1].

- la consommation de tabac améliore ainsi les troubles de la mémoire de travail visuo-spatiale et les troubles de l'attention, évalués à l'aide du Continuous Performance Test, retrouvées

dans la schizophrénie et qui seraient liés à la fonction dopaminergique au niveau du cortex préfrontal [20,53] ;

- cependant, une étude récente a montré que seuls les troubles de l'attention seraient améliorés par la nicotine, alors que les troubles de la mémoire de travail et de l'apprentissage ne seraient pas influencés par la consommation de tabac [27].

Une autre étude récente a retrouvé une amélioration de la mémoire à long terme de patients schizophrènes par la nicotine mais sans effet sur la mémoire de travail [43] ;

- une étude en IRM fonctionnelle a montré que l'amélioration de l'attention et de la mémoire de travail par la nicotine, étaient liées chez les patients schizophrènes à l'activation d'un réseau cérébral comprenant le cortex cingulaire antérieur et le thalamus. Par ailleurs, la nicotine pourrait améliorer l'attention et la mémoire de travail en atténuant les effets de la dysconnectivité thalamocorticale retrouvée dans la schizophrénie, notamment en augmentant la transmission glutamatergique au niveau des terminaisons nerveuses des projections thalamocorticales sur le cortex préfrontal [32] ;

- l'administration de nicotine améliore également les troubles du traitement de l'information auditive liés à des déficits du filtrage des perceptions auditives, existant chez les patients schizophrènes et chez environ 50 % des membres de leur famille, en particulier les déficits de l'onde P50 retrouvés sur les potentiels évoqués auditifs [1,2] ;

- la nicotine améliore également les anomalies de la prepulse inhibition, autre témoin des déficits du traitement de l'information auditive retrouvés chez les patients schizophrènes [34]

- la nicotine normalise certaines anomalies de la poursuite oculaire retrouvées chez les patients schizophrènes [44],

témoins pour Avila et al. de l'existence de troubles des capacités inhibitrices du cortex préfrontal [6].

Les effets de la consommation de tabac sur la cognition restent cependant modestes [1,27].

Ces effets sont également transitoires en raison de la désensibilisation des récepteurs nicotiniques induite par la dépendance [27].

Aspects neurobiologiques

Au niveau cérébral, la nicotine se fixe sur les récepteurs acétylcholinergiques nicotiniques. La nicotine exerce une action modulatrice sur les récepteurs dopaminergiques, glutamatergiques et sérotoninergiques [20]. La nicotine augmente en particulier l'activité dopaminergique au niveau du cortex préfrontal, de l'amygdale, du nucleus accumbens et du gyrus cingulaire. Les récepteurs nicotiniques alpha-7 et alpha-4—beta-2 localisés dans l'hippocampe jouent un rôle important dans les fonctions cognitives [48]. Une étude post-mortem a montré de plus, que le nombre de récepteurs nicotiniques étaient diminués chez les patients schizophrènes [19]. Adler et al. ont établi un lien entre le déficit du filtrage des sensations auditives chez les patients schizophrènes et des altérations de l'expression et de la fonction des récepteurs nicotiniques alpha-7 dont le gène est codé sur le chromosome 15 [1].

L'amélioration transitoire par la nicotine de certaines anomalies cognitives et peut-être de la symptomatologie négative, serait liée à son action stimulante sur les récepteurs nicotiniques présynaptiques des neurones glutamatergiques et dopaminergiques, favorisant de ce fait la transmission glutamatergique et dopaminergique au niveau du cortex préfrontal [20].

304 A. Dervaux, X. Laqueille

Les facteurs favorisant la consommation de tabac chez les patients schizophrènes

Hypothèse de l'automédication :

Alors qu'on pensait autrefois que les patients schizophrènes fumaient surtout par ennui ou en raison de l'absence de conditions de vie stimulantes, 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 [1,24,32,46,48,51].

La consommation de tabac pourrait être également favorisée par l'administration de traitements neuroleptiques, le tabac atténuant certains effets indésirables extrapyramidaux et cognitifs induits par les neuroleptiques [35]. Ainsi, McEvoy et al. ont montré que l'instauration d'un traitement par halopéridol est suivie d'une augmentation de la consommation de tabac [41].

Néanmoins, d'autres auteurs ont souligné que la consommation de tabac débutait dans 90 % des cas avant l'instauration des traitements médicamenteux [11,12].

Autres hypothèses :

D'autres facteurs peuvent favoriser la consommation de tabac chez les patients souffrant de schizophrénie. La fréquence élevée de la comorbidité peut être liée au faible taux d'arrêt du tabac dans cette population [10,11,37].

Elle pourrait également être liée à des anomalies des circuits de récompense cérébraux dans la schizophrénie favorisant la consommation de tabac [34].

Rôle des facteurs génétiques :

Certains auteurs ont suggéré l'influence de facteurs génétiques communs de vulnérabilité à la dépendance au tabac et à la schizophrénie [10].

Dans les familles de schizophrènes, la fréquence des fumeurs est plus élevée chez les apparentés de patients schizophrènes, par exemple 83,3 % dans l'étude de Lyons et al [38].

Dans une étude de jumeaux, dont l'un est schizophrène, la fréquence des fumeurs est de 87,5 % chez les jumeaux sains de patients schizophrènes [38].

Freedman et al., en particulier, ont décrit une anomalie génétique sur le locus du gène codant le récepteur nicotinique alpha-7 situé sur le chromosome 15. Ce récepteur est associé à la diminution de l'inhibition de l'onde P50 chez les patients schizophrènes et certains membres de leur famille, qui témoigne des troubles de l'attention retrouvés dans cette population et qui est transitoirement corrigée par la nicotine [18].

Rôle des facteurs de personnalité :

Plusieurs études en population générale ont montré que certains traits de personnalité favorisaient la consommation de tabac, en particulier la recherche de sensations, la recherche de nouveauté et l'impulsivité [16]. Comme en population générale, les patients schizophrènes fumeurs ont des scores plus élevés que les patients non-fumeurs à l'échelle de recherche de sensations de Zuckerman, en particulier la sous échelle de désinhibition [15]. Ils ont également des scores de recherche de nouveauté plus élevés sur le Tridimensional Personality Questionnaire [52].

En revanche, l'impulsivité ne semble pas favoriser la consommation de tabac, comme c'est le cas pour l'abus d'alcool, de cannabis et d'autres drogues dans cette population [16].

Rôle des facteurs culturels :

L'influence prédominante de facteurs biologiques est suggérée par le fait que la fréquence élevée de la comorbidité schizophrénie/consommation de tabac est retrouvée dans plusieurs cultures [10].

Cependant, la fréquence des fumeurs parmi les patients schizophrènes en Inde et au Japon, comparable à celle retrouvée en population générale (Tableau 1), souligne l'influence de facteurs culturels [42,49].

Le rôle des facteurs culturels serait lié à l'initiation de la consommation de tabac, moins répandue dans certains pays, en particulier chez les femmes. Les restrictions de tabac liées

aux conditions économiques et aux coutumes des familles semblent particulièrement prédominantes en Inde [49].

Conclusions :

La fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes est élevée. La diminution de l'espérance de vie constatée chez les patients schizophrènes, en particulier du fait d'affections cardiovasculaires, est en grande partie liée au tabac. De nombreuses études plaident pour une automédication par la consommation de tabac de certaines anomalies cognitives, ce qui explique les difficultés des patients à arrêter leur consommation. En revanche, le tabac n'a pas ou peu d'effets sur la symptomatologie positive ou négative de la schizophrénie.

Partie pratique

Etude épidémiologique

1-Introduction:

Notre étude est une étude transversale, faite au CHU de Tlemcen, Sur 25 cas de schizophrènes antérieurement diagnostiqués.

2-Objectif :

- Etudier la fréquence de la comorbidité tabagique chez les patients schizophrènes.

3-Méthodologie :

3.1 : Type de l'étude :

C'est une étude transversale faite au service de psychiatrie au CHU de Tlemcen .

3.2 : Recrutement des patients :

Le recrutement a eu lieu au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. On a ciblé les patients hospitalisés et les patients externes qui ont bénéficiés d'une consultation et ce du 01/08/2014 au 31/10/2014 chez qui le diagnostic de la schizophrénie était posé.

Les critères d'exclusion sont : Le refus de consentement, Les patients non coopérants, les patients gravement désorganisés ou déficitaires, et instables.

3.3 : 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 leur révélant le protocole de la recherche, ses modalités cliniques et thérapeutiques. Les explications sont fournies par le médecin interne en psychiatrie traitant avec une explication du déroulement de toutes les étapes. Un consentement verbal était suffisant pour inclure les malades dans l'étude.

4- Resultats :

Le tableau A repertori les principales informations qu'on a pu recueillir sur notre échantillon de 25 patients.

TABLEAU A :

Nbr malade	Identité	Age	1er sejour psy	fumeur/non fumeur	Nbr cig/jr	durée tabagisme
1	G-B	36ans		oui	10 à 15	26ans
2	T-A	52ans	oct-84	oui	40 à 60	33ans
3	S-B	32ans		oui	10 à 15	21ans
4	A-A	45ans	sept-14	oui	20	17ans
5	B-M	42ans	sept-98	oui	20	18ans
6	K-M	37ans	2011	oui	20	17ans
7	Z-M	36ans	2014	oui	6	16ans
8	M-A	47ans		non	*****	*****
9	H-B	63ans	sept-81	oui	20	45ans
10	L-H			oui	20	12ans
11	N-H		2014	oui	20	8ans
12	CH-M	51ans	nov-13	oui	20	30ans
13	K-A	45ans	2002	oui	20	15ans
14	T-M	46ans		oui	15	31ans
15	S-M	30ans	2012	oui	10 à 15	09ans
16	Y-J	33ans	2008	non	*****	*****
17	N-B	32ans	2012	non	*****	*****
18	B-M	52ans	1997	oui	3 à 5	22ans
19	D-R	39ans	2001	oui	40 à 60	22ans
20	H-M	46ans		oui	20	32ans
21	B-B	???????	???????	non	*****	*****
22	A-Ab	33ans	2004	oui	20	19ans
23	B-M	????	2003	non	*****	*****
24	B-A	37ans	2005	oui	20	18ans
25	K-M	40ans	1999	oui	10	15ans

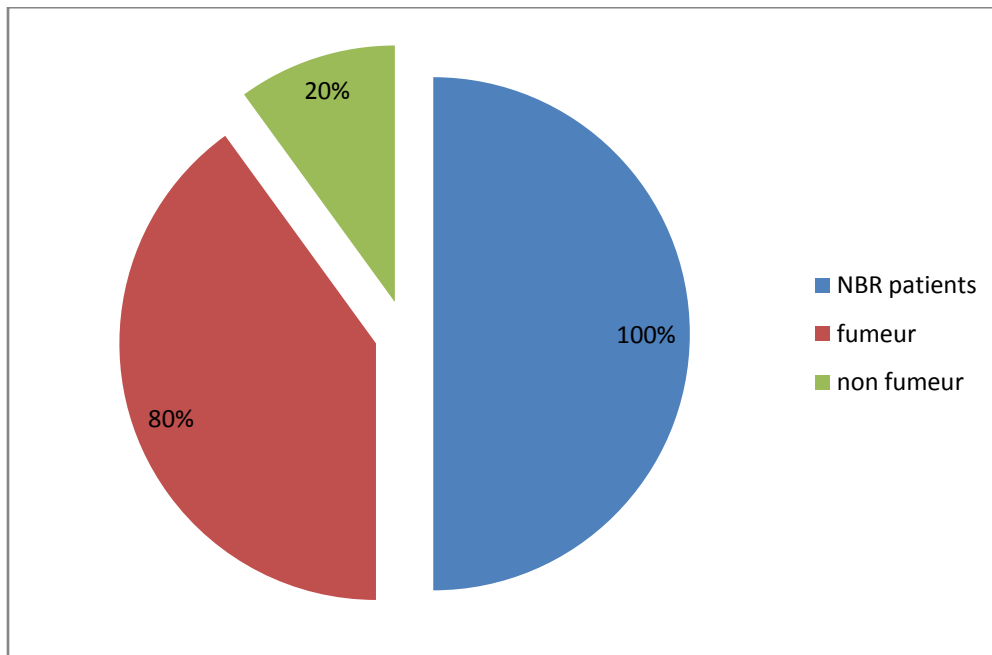
1/ Fréquence de la comorbidité schizophrénie et tabagisme :

Repartition des patients selon leur consommation ou non de tabac :

Tableau 1

	NOMBRE	FREQUENCE
NBR PATIENTS	25	100%
FUMEUR	20	80%
NON FUMEUR	5	20%

Graphe 1



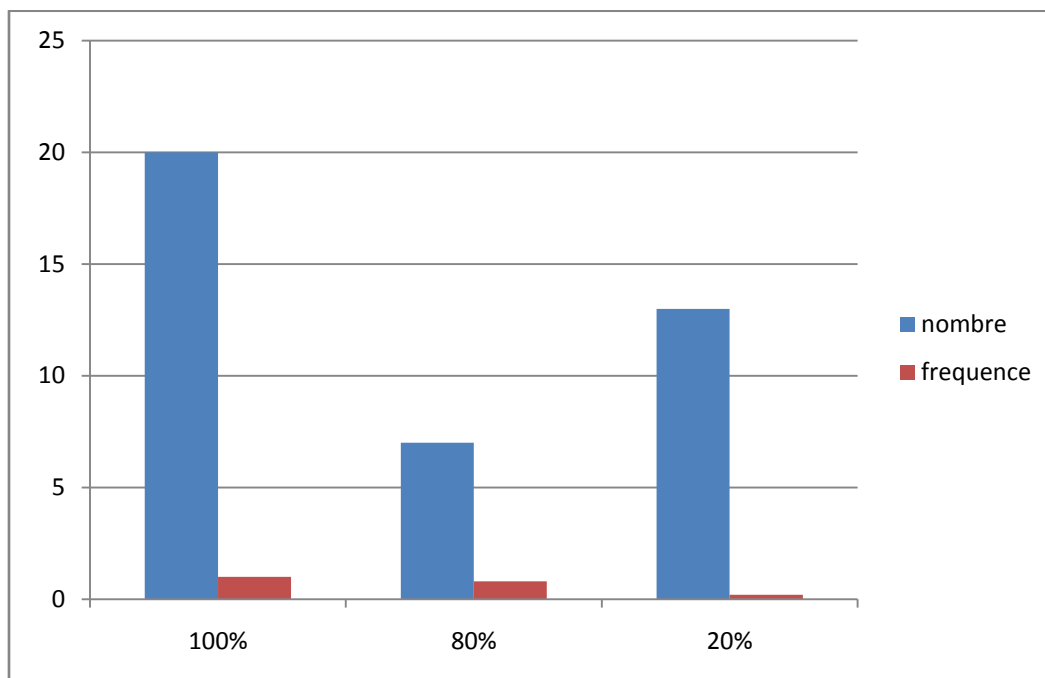
2/ consommation tabagique quotidienne :

Répartition des patients selon leur consommation tabagique quotidienne :

Tableau 2

	NOMBRE	FREQUENCE
NBR TOTAL DES FUMEURS	20	100%
1 à 15 Cig/jour	7	35%
plus de 15 Cig/jour	13	65%

Graphe 2 : nombre de cigarette/jours



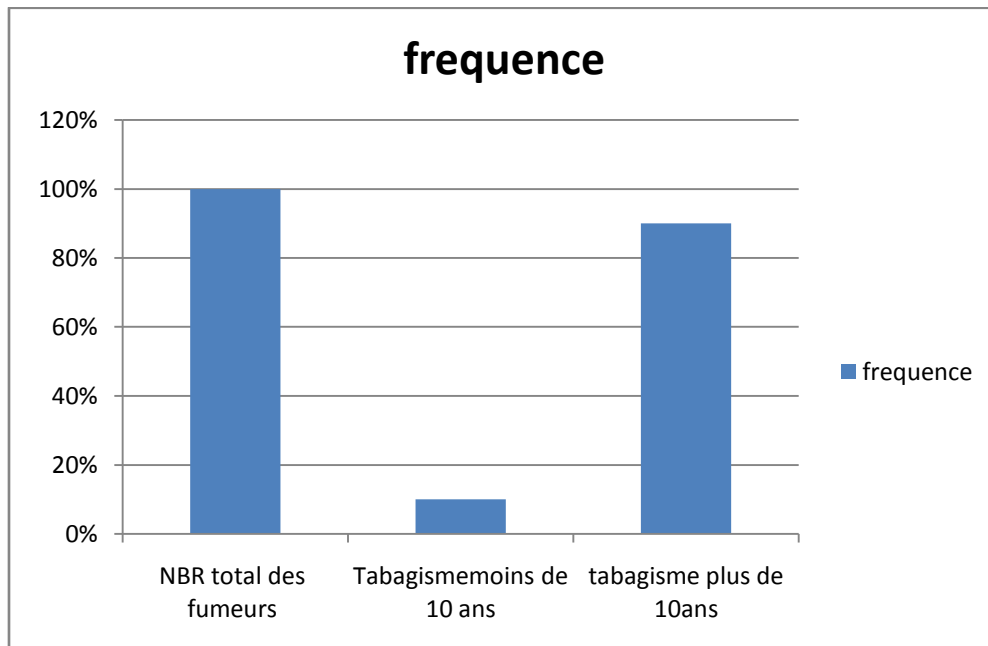
3/ Durée du tabagisme :

Repartition des patients selon la durée du tabagisme à leur actif :

Tableau 3

	NOMBRE	FREQUENCE
NBR TOTAL DES FUMEURS	20	100%
TABAGISME MOINS DE 10ANS	2	10%
TABAGISME PLUS DE 10 ANS	18	90%

Graphe 3



5-Discussions :

Notre étude pratique nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la comorbidité entre tabagisme et schizophrénie en nous rapportant les résultats suivants :

Sur 25 patients diagnostiqués schizophrènes, 20 sont fumeurs contre 05 non fumeurs ce qui représente une fréquence de 80% de tabagiques chez la population schizophrène (graphe1)

Sur 20 patients tabagiques et schizophrènes :13 fument plus de 15 cigarettes par jour et 07 fument moins de 15 cigarettes par jour, soit environ 65% fument de 15 à 50 cig/jour contre seulement 35% qui ne dépassent pas le seuil de 15cig/jr (graphe2)

Sur 20 patients schizophrènes et fumeurs : 02 ont moins de 10 ans de tabagisme,18 ont plus de 10 ans de tabagisme soit environ 90% des schizophrènes tabagiques ont + de 10 ans de tabagisme (graphe3) .

Conclusion

Conclusion :

La fréquence de la comorbidité schizophrénie et tabagisme est de 80%.

L'écrasante majorité des schizophrènes fumeurs ont une forte addiction au tabac, ce qui majore fortement les affections cardiovasculaires et diminue l'espérance de vie chez cette tranche de la société .

Sur le plan social, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes (fumeurs et non fumeurs chez les schizophrènes), par contre sur le plan clinique les usagers de substances tabagiques ont un nombre supérieur d'antécédents personnels de toxicomanie. Les malades qui ont un abus ou une dépendance au tabac ont une mauvaise observance au traitement, un nombre supérieur des hospitalisations et d'arrêt de traitement.

Référence bibliographiques

Références bibliographiques

(1)

Gourion David et Gut-Fayand Anne, Les troubles schizophréniques, vivre et comprendre, Ellipses Editions marketing.S.A Paris.2004,P.9.

(2)

Bourgeois. Marc Louis, Les schizophrénies, Que sais-je ?, 6eme Editions mise à jour. PWF, Paris, 2011. P13.

(3)

Granger Bernard, Naudir Jean, La schizophrénie, Idées reçues, Editions Le cavalier bleu, Paris.2006, P15.

(4)

Monestés Jean-Louis, La schizophrénie, Editions Odile Jacob, Paris.2008, P19.

(5)

Minkowski Eugene, La schizophrénie, Editions Payot, Paris.2002, P8.

(6)

Franck Nicolas, La schizophrénie, La reconnaître et la soigner, Editions Odile Jacob, Paris 2006, PP.18, 19.

(7)

Monestés Jean-Louis, Op-cit, PP.21,22.

(8)

Gourion Daudid et Gut-Fayand Anne, Op-cit, P31.

(9)

Pankow Giséla, L'êtré – là du schizophrène, 2eme Editions Aubier – Montaigne, paris, 2011, P.54.

(10)

Monestés Jean-Louis, Op-cit. P.24.

(11)

KingDon David.C et Turkin Gton Douglas, Thérapie cognitive de la schizophrénie, Editions De Boeck université, Paris2011, P.56.

(12)

Monestés, Jean-Louis, Op-cit, P.24.

(13)

Mranck Nocolas, Op-cit , P.P.P.23.25.28.30.

(14)

Gourion David et Gut-Fayand, Op-cit, PP.17.18.

(15)

Monestes Jean-Louis, Op-cit, P.29

(16)

Gourion David et Gut-Fayand, Op-cit,P.44.

(17)

Monestes Jean-Louis, Op-cit, P.30.

(18)

Granger Bernard, Naudir Jean, Op-cit, P.44.

(19)

Franck Nicolas, Op-cit, P.P.99.100.

(20)

1 Grunberg Lalonde, Psychiatrie clinique – approche bio-psychosociale, Editions ESKA S.A.R.L, Canada, 1988, P.324.

(21)

Monestes Jean-Louis, Op-cit, P.35.

(22)

Gourion David et Gut-Fayand, Op-cit,P.P.27.28.

(23)

Granger Bernard et Naudin Jean, Op-cit, P.81.

(24)

Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189—94.

(25)

Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower ? *Schizophr Res* 2005;73:333—41.

(26)

Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;18:75—83.

(27)

Harris JG, Kongs S, Allensworth D, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1378—85.

(28)

Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115—21.

(29)

Herran A, De Santiago A, Sandoya M, et al. Determinants of smoking behaviour in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2000;41:373—81.

(30)

Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2317—9.

(31)

Itkin O, Nemets B, Einat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry* 2001;62:269—72.

(32)

Jacobsen LK, D'souza DC, Mencl WE, et al. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:850—8.

(33)

Kelly C, Mccreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751—7.

(34)

Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self-medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:1021—34.

(35)

Levin ED, Wilson W, Rose J, et al. Nicotine—haloperidol

interactions and cognitive performances in schizophrenics.

Neuropsychopharmacology 1996;15:429—36.

(36)

Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. Arch Gen Psychiatry 2001;58:573—8.

(37)

Llerena A, De La Rubia A, Penas-Lledo EM, et al. Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital. Schizophr Res 2002;58:323—7.

(38)

Lyons MJ, Bar JL, Kremen WS, et al. Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. J Abnorm Psychol 2002;111:687—93.

(39)

McCreadie RG. Scottish schizophrenia lifestyle group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. Br J Psychiatry 2003;183:534—9.

(40)

McCreadie RG, Scottish comorbidity study group. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. Br J Psychiatry 2002;181:321—5.

(41)

McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, et al. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 1995;119:124—6.

(42)

Mori T, Sasaki T, Iwanami A, et al. Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2003;120:207—9.

(43)

Myers CS, Robles O, Kakoyannis AN, et al. Nicotine improves delayed recognition in schizophrenic patients. Psychopharmacology 2004;174:334—40.

(44)

Olincy A, Johnson LL, Ross RG. Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;117:223—36.

(45)

Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997;42:1—5.

(46)

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.

(47)

Poirier MF, Canceil O, Bayle F, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:529—37.

(48)

Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49:258—67.

(49)

Srinivasan TN, Thara R. Smoking in schizophrenia - all is not biological. *Schizophr Res* 2002;56:67—74.