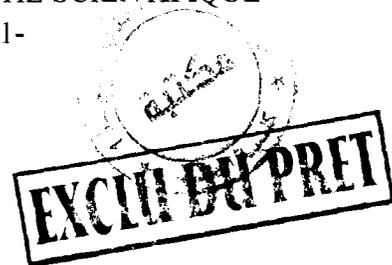


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE SUR
LA CONSOMMATION TABAGIQUE CHEZ DES
PATIENTS SCHIZOPHRENES
AU NIVEAU DU SERVICE "D" DE L'E.H.S PSYCHIATRIQUE
FRANTZ FANON -BLIDA

Thèse de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session Septembre 2020

Encadré par : Dr.LAKAF HASSIBA Maitre assistante en psychiatrie

Présenté par :

- BOUSADI ADEL
- KEBLADJ SALAH EDDINE

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Dr.LADAIMIA.A Maitre assistante en psychiatrie
Examinatrice : Dr. AISSAOUI.R Assistante en psychiatrie
Examinatrice : Dr. NAITCHABANE.C Assistante en psychiatrie

Année universitaire 2019 -- 2020

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu notre Allah qui nous a donnés la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudees à notre encadreur de mémoire, docteur **LAKAF HASSIBA** . Elle a toujours montré une très bonne prédisposition pour surmonter les nombreux obstacles que nous avons rencontrés. Merci pour vos encouragements permanents, pour votre patience et votre confiance.

Nos remerciements vont également au président de jury le docteur **LADAIMIA AMEL** de nous avoir honorés en présidant ce jury.

Docteur **AISSAOUI RYM** et docteur **NAIT CHABANE CHAHINEZ**.

C sont vivement remerciées d'avoir examiné ce travail et faire partie de ce jury tout en enrichissant le débat scientifique.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahlab Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

Nous voudrions aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Nous tenons à remercier, dans dernier temps, toute personne qui a participé de près ou de loin à L'exécution de ce modeste travail.

Merci à vous tous.

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...

A tout particulier à mes parents pour leur amour inconditionnel, leur encouragement, et leur soutien.

Merci à mes frères qui m'ont soutenu.

Je le dédie aussi à mes amis et collègues avec qui j'ai partagé les meilleurs moments, et à mes enseignants qui m'ont aidé à tracer le chemin de réussite.

A tous les membres de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me font penser que j'ai omis

De citer.

Merci d'être toujours là pour moi.

Sommaire

Remerciements.....	II
Dédicaces.....	III
Sommaire.....	VI

Chapitre I : SCHIZOPHRENE..... 1

Introduction.....	1
1. Schizophrénie.....	3
1.1. Définition.....	3
1.2. Épidémiologie.....	3
2. Etiopathogénie de la schizophrénie.....	4
2.1. Hypothèse génétique.....	4
2.2. Hypothèses neurobiologiques.....	5
2.3. Hypothèse neurodéveloppementale.....	11
2.4. Hypothèse environnementale.....	12
3. Formes cliniques.....	13
4.Évolution.....	14
5.Prise en charge de la schizophrénie.....	15
5.1. Antipsychotique.....	15
Classification.....	15
5.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique.....	16
5.2. Classification basée sur la structure chimique.....	17
5.3. Classification basée sur la durée d'action.....	28
5.4. Autres médicaments à associer.....	29
5.4.1. Antidépresseurs.....	29
5.4.2. Anxiolytiques.....	29
5.4.3. Hypnotiques.....	29
5.4.4. Normothymiques.....	30

Sommaire

5.5. Traitement non médicamenteux.....	30
5.5.1. L'électroconvulsivothérapie (ECT)	30
5.5.2. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie.....	30
Chapitre II : TABAGISME	31
1. INTRODUCTION	31
1.1. Historique de tabac.....	31
2. DEFINITION	31
3. DEPENDANCE.....	31
3.1. différents types de dépendance	32
3.2. Pharmacologie de nicotine	32
3.3. effets du tabac sérotoninergiques	32
Chapitre III : comorbidités	39
1. définition.....	39
2. exemples de comorbidités.....	39
2.1 résumé.....	39
2.2 aspects épidémiologiques.....	39
Chapitre IV : Tabac et schizophrènes	41
1. résumé :.....	41
2. introduction	41
3. donnés épidémiologiques.....	42
4. conclusion.....	51
Bibliographie des références	52

Liste des figures

Liste des figures :

Figure 1 : schématisation des voies dopaminergique	5
Figure 2 :L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positif	6
Figure 3 : L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs.	6
Figure 4 : Rôle du glutamate dans la schizophrénie	7
Figure 5 : Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine	8
Figure 6 : Régulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostratale	9
Figure 7 : blocage de la récepteur 5HT2A somatodendritique provoque l'augmentation de la libération de la DA	10
Figure 8 : La sérotonine module aussi la libération corticale du glutamate	11
Figure 9 : structure commun des phénothiazines.....	17
Figure 10 : Structure commun des butyrophénone.....	18
Figure 11 : Structure commun des benzamide.....	18
Figure 12 : structure commun des thioxanthène.....	19
Figure 13 : Structure chimique de la clozapine	23
Figure 14 : Structure chimique de larispéridone.....	23
Figure 15 : Structure chimique de l'aripiprazole.....	27

Liste des tableaux :

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux.....	18
Tableau 2 : Les butyrophénones dénominations et noms commerciaux	18
Tableau 3 : Les benzamides : dénominations et noms commerciaux.....	19
Tableau 4 : Les thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux	19
Tableau 5 : Les dibenzodiazépines dénominations et noms commerciaux	23
Tableau 6 : les benzisoxoles dénominations et noms commerciaux	23
Tableau 7 : Les antipsychotiques retardés : dénominations et noms commerciaux	29
Tableau 8 : fréquences de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes.....	43

Liste des abréviations :

Liste des abréviations :

- $\alpha 1$** : Récepteurs alpha 1 adrénergique.
- 5HT** : La sérotonine
- AMP** : Adénosine mono phosphate.
- ATCD** : Antécédents.
- ATV** : Aire tegmentale ventrale.
- D2** : Récepteur dopaminergique 2.
- DA** : Dopamine.
- DLPFC** : Cortex préfrontal dorso latéral.
- E.H.S** : Établissement hospitalière spécialisé.
- ECS** : L'entraînement des compétences sociales
- ECT** : L'électro convulsivothérapie
- H1** : Récepteur histaminique 1.
- NMDA** : N-méthyl-d-aspartate.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PCP**: phencyclidine.
- RR** : Risque relative.
- SEP** : Syndromes extrapyramidaux.
- VMPFC** : Cortex préfrontal ventromédial.
- IMAO** : inhibiteurs de monoamine oxydase

CHAPITRE I :
SCHIZOPHRENE

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Introduction :

La schizophrénie, dans sa conception générale, est définie comme étant une psychose, c'est-à-dire une maladie mentale dans laquelle le sujet perd le contact avec la réalité et n'est pas conscient de son trouble. Elle se caractérise par des idées délirantes, des hallucinations, l'absence d'émotions ou l'incapacité de planifier des actions.

Cela dit, la schizophrénie se manifeste, en particulier, en fin d'adolescence ou au début de la vie adulte. Des études scientifiques précisent que cette maladie toucherait environ 1 % de la population¹. A cet égard, on peut estimer à 5% la proportion de la population dont la qualité de vie sera, à un moment ou à un autre, dégradée par la maladie.

En Algérie, il est à noter que les médecins, dans la majorité des cas, sont tout à fait d'accord sur le fait que la schizophrénie et les troubles bipolaires touchent de plus en plus d'algériens, notamment une catégorie très particulièrement précise à savoir les jeunes. Dans ce cadre, Mohand Tayeb Ben Athmane, professeur et chef de service de psychiatrie au CHU Mustapha Bacha d'Alger dresse un constat alarmant en signalant que sur les 60 patients reçus par semaine au niveau de cet établissement hospitalier, on pourrait compter de 10 à 15 personnes atteintes de schizophrénie. C'est la raison pour laquelle, une importance particulière devrait être accordée à cette maladie en vue de réduire son impact assez percutant sur la santé de la population en général. En l'occurrence, d'après lui, la schizophrénie est considérée comme étant la maladie la plus répandue en Algérie².

La schizophrénie est l'un des troubles psychiatriques ayant des coûts directs, indirects et intangibles très élevés pour les patients, pour leur famille et pour la société.

Outre les conséquences directes sur les malades et leur famille, nous citons à titre d'exemple, la diminution de la formation scolaire et professionnelle, la diminution de l'employabilité, le rejet et l'isolement. Les conséquences psychosociales de la schizophrénie sont très importantes. Ainsi les coûts d'hospitalisation, la perte de productivité, les programmes de

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Réadaptation, les allocations d'incapacité et d'invalidité sont supérieures dans la schizophrénie que pour toutes les autres maladies. Tout cela fait de la schizophrénie une maladie digne d'être prise en considération par la communauté médicale d'une manière assez sérieuse plus que jamais.

L'inobservance au traitement antipsychotique représente aussi un problème majeur pour les personnes qui souffrent de schizophrénie et devient un obstacle freinant leur stabilisation³.

L'évolution peut se faire dans 50 % des cas vers les rechutes qui sont dues principalement à la mauvaise observance thérapeutique et susceptible d'entraîner une augmentation du nombre des hospitalisations, un accroissement de la morbidité et de la mortalité⁴.

De nombreuses études expérimentales ou d'observations effectuées essentiellement dans les pays développés ont montré l'importance de l'observance comme facteur majeur de l'efficacité thérapeutique⁵. Les méthodes utilisées pour la mesurer sont très diverses, et sont en fonction de l'objectif de l'étude⁴.

Une mauvaise adhérence au traitement est associée à un risque d'échec ou de rechute de la pathologie ainsi qu'à une augmentation du coût financier⁶

L'OMS déclarait en 2003 « qu'il se pourrait que l'amélioration de l'observance donne de meilleur résultat sanitaire que l'avènement de nouvelles technologies », L'amélioration de l'observance permettrait de diminuer les dépenses de santé et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie ; grâce notamment à la diminution des complications et hospitalisation⁷.

1. Schizophrénie :

1.1. Définition :

Les psychoses sont des troubles qui peuvent se présenter sous de nombreuses formes : paranoïa, bouffée délirante aiguë, schizophrénie... Le point commun entre toutes ces formes est la perte plus ou moins durable et plus ou moins permanente de contact avec la réalité. Les psychoses désignent un ensemble de maladies mentales parmi lesquelles on distingue les psychoses aiguës des psychoses chroniques. Parmi celles-ci figurent principalement le groupe des schizophrénies, pathologies à la symptomatologie riche, revêtant des formes cliniques variées. La schizophrénie est caractérisée par une expression clinique hétérogène, les symptômes schizophréniques appartiennent à trois dimensions principales : positive (hallucinations et délires), négative (aboulie, apathies, retrait social) et désorganisée (troubles du cours de la pensée, incohérence des actions).⁸.

1.2. Épidémiologie :

La schizophrénie est une maladie qui concerne environ 1% de la population mondiale, Chaque année, 2 nouveaux cas pour 10000 apparaissent ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an en Europe, L'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans inférieure à celle de la population générale, 40% des personnes qui en sont atteintes tentent de se suicider et 10 % de toutes les personnes atteintes de schizophrénie mettent fin à leurs jours⁹.

En Algérie, on estime à 400 000 le nombre de schizophrènes¹⁰.

Dans l'immense majorité des cas, la schizophrénie débute entre l'âge de 18 et 28 ans. En général, le début est plus précoce chez les hommes. Ce fait est observé depuis que l'on étudie cette maladie puisqu'il avait déjà été noté par Kraepelin. Une étude récente a montré que 62 % des hommes et 47 % des femmes étaient atteints avant l'âge de 25 ans. Chez les hommes, on observe un pic entre 20 et 24 ans, un peu plus tardivement chez les femmes, et surtout, pour ces dernières, un deuxième pic après 45 ans.

C'est une maladie « ubiquitaire », c'est-à-dire présente sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures, elle existe dans le monde entier. Le profil symptomatique et le profil psychopathologique présentent d'étonnantes similitudes dans tous les pays et apparaissent comme indépendants des variations socioculturelles¹¹.

2. Etiopathogénie de la schizophrénie :

La schizophrénie est une pathologie dont l'expression clinique est complexe et dont les facteurs étiologiques semblent multiples¹¹.

Les principales hypothèses sont présentées ci- dessous :

2.1. Hypothèse génétique :

En fait, la schizophrénie ne peut pas apparaître comme une maladie de transmission génétique simple mais plutôt comme une maladie à la fois Plurifactorielle et polygénique¹¹.

Toutes les études d'agrégation familiale attestent de l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie. Le risque de présenter la maladie pour les frères et sœurs (9%) et les enfants (13 %) de patients schizophrènes est environ dix fois supérieur à celui de la population générale, De plus, ce risque atteint 46 % chez les enfants issus de l'union de deux parents schizophrènes¹².

Les très nombreux travaux menés au cours de ces dernières années ont débouché sur des découvertes prometteuses. Des études de liaison ont confirmé que pourraient jouer un rôle dans la schizophrénie un gène situé sur le chromosome 6 codant pour une protéine appelée dysbindine, et un autre porté par le chromosome 8 et codant pour la neuroguline I. Ces deux protéines jouent un rôle dans le développement et la constitution du tissu cérébral.

Deux anomalies chromosomiques semblent prédisposer à la schizophrénie, dans certains cas toutefois.

La première est une délétion (perte d'un fragment) du bras long du chromosome 22. La partie sur laquelle porte cette délétion contient plusieurs gènes jouant un rôle dans le métabolisme de certaines substances utilisées par le cerveau, ou code pour des protéines entrant dans la composition du tissu cérébral.

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

La deuxième anomalie chromosomique consiste dans une translocation (échange de matériels génétique) entre les chromosomes 1 et 11. Cette translocation d'ailleurs ne concerne pas seulement la schizophrénie mais également deux autres troubles mentaux, les troubles bipolaires et les dépressions récurrentes¹³.

2. 2 Hypothèses neurobiologiques :

2.1.1. Hypothèse dopaminergique :

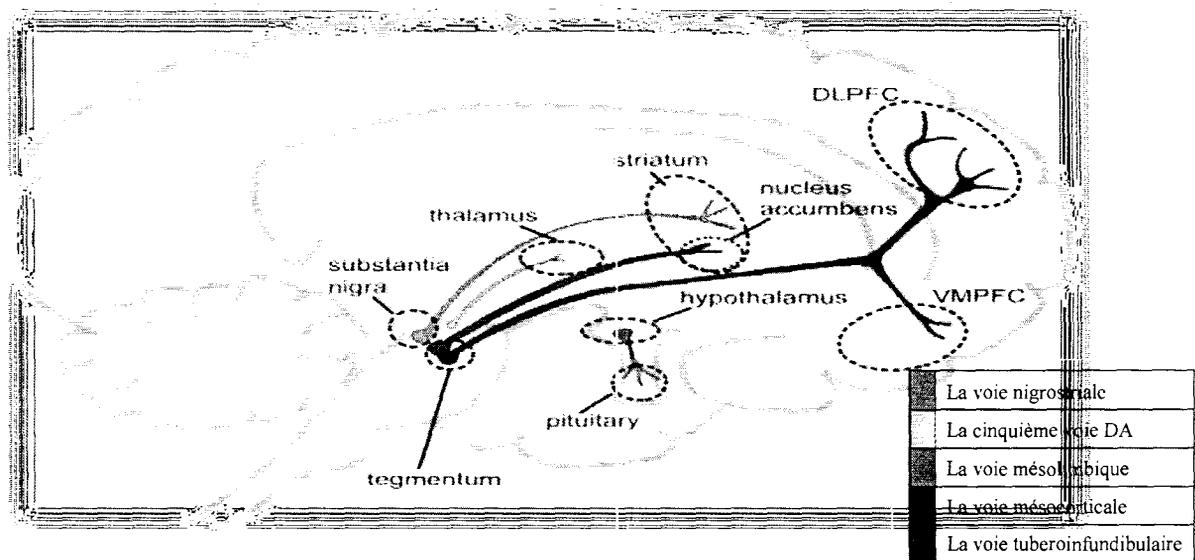


Figure 1: schématisation des voies dopaminergique¹⁴

Cinq voies de la dopamine (DA) sont pertinentes pour expliquer les symptômes de la schizophrénie et les effets thérapeutiques et secondaires des médicaments antipsychotiques. La voie nigrostriatale de la DA fait partie du système nerveux extrapyramidal, qui contrôle la fonction motrice et le mouvement. La voie mésolimbique de la DA fait partie du système limbique du cerveau, qui régule les comportements, y compris les sensations agréables, l'euphorie puissante des drogues d'abus, et les délires et l'hallucination observés dans la psychose. La voie mésocorticale de la DA est impliquée dans la médiation des symptômes cognitifs (cortex préfrontal dorsolatéral, DLPFC), des symptômes affectifs (cortex préfrontal ventromédial, VMPFC) et des symptômes négatifs de schizophrénie. La voie tubéro-infundibulaire de la DA qui se tend de l'hypothalamus à la glande pituitaire antérieure contrôle la sécrétion de prolactine.

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positifs :

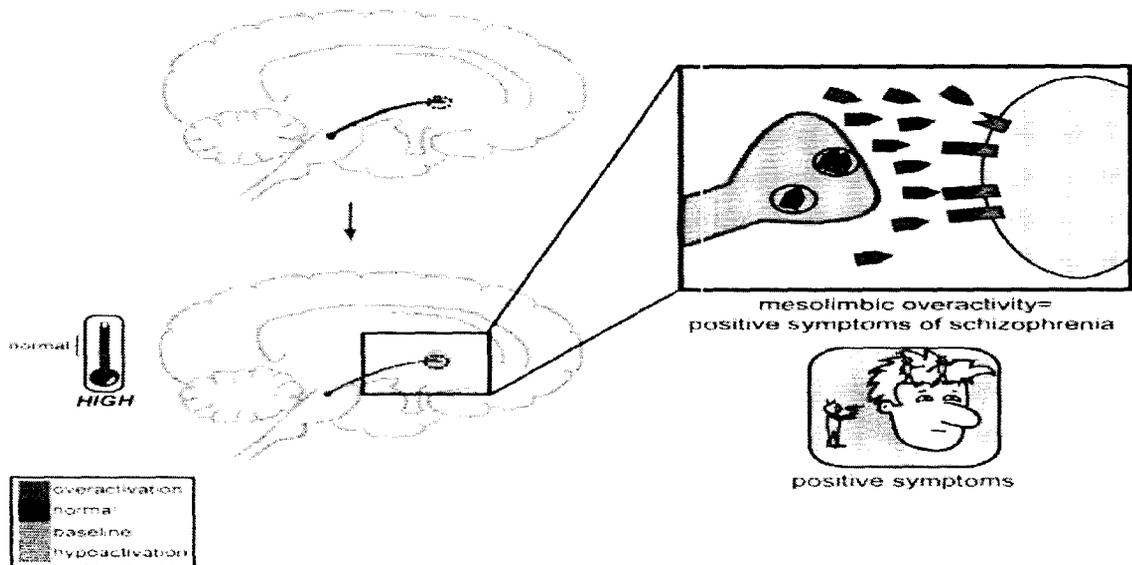


Figure 2: L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positif¹⁴

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs :

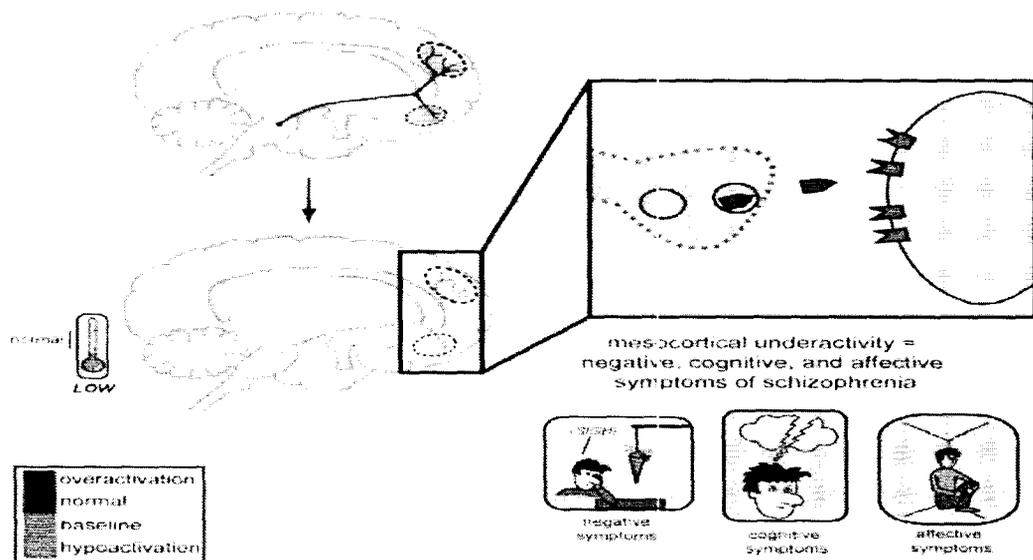


Figure 3: L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs¹⁴

La voie méso corticale de la dopamine : est hypothétiquement également affectée dans la schizophrénie. Ici, les corps cellulaires de la DA dans la zone tégumentaire ventrale envoient des projections au DLPFC pour réguler la cognition et les fonctions exécutives et au VMPFC pour réguler les émotions et l'affect. L'hypo activation de cette voie entraîne théoriquement les

Symptômes négatifs, cognitifs et affectifs observés dans la schizophrénie. Ce déficit de la DA pourrait résulter d'une dégénérescence continue due à l'excitotoxicité du glutamate ou d'une déficience neurodéveloppementale dans le système glutamatergique. La perte de motivation et d'intérêt, l'anhédonie et le manque de plaisir observés dans la schizophrénie résultent non seulement d'une voie de la DA mésocorticale déficiente, mais aussi d'une voie de la DA mésolimbique défaillante¹⁴.

2.1.2. Hypothèse glutamatergique:

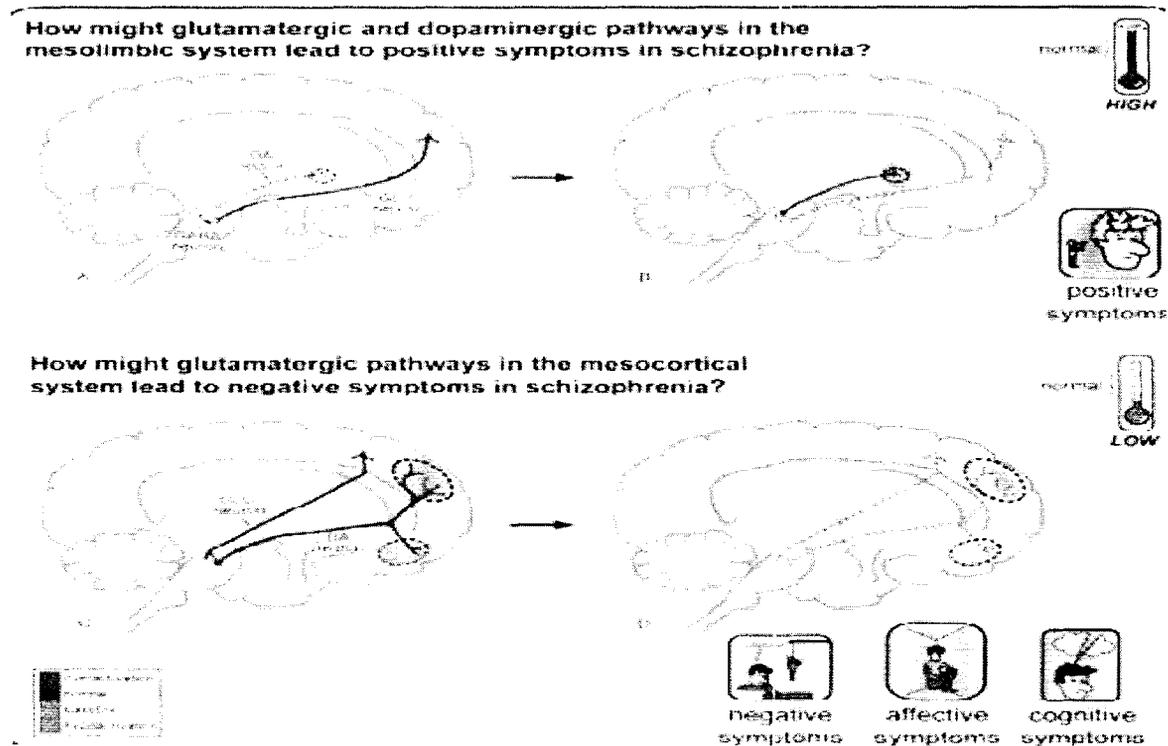


Figure 4 : Figure 4 : Rôle du glutamate dans la schizophrénie¹⁴

L'hypothèse de l'hypo fonction du récepteur NMDA (N-méthyl-d-aspartate) a été présentée pour tenter d'expliquer l'hyperactivité de la dopamine mésolimbique. Cette hypothèse repose sur l'observation que lorsque des humains normaux ingèrent de la phencyclidine (PCP), un antagoniste des récepteurs NMDA, ils présentent des symptômes positifs très semblables à ceux observés dans la schizophrénie, comme les hallucinations et les délires. Ainsi, les récepteurs NMDA du glutamate hypo actif pourraient théoriquement expliquer la base biologique de l'hyperactivité dopaminergique du système mésolimbique. Le PCP induit également des symptômes affectifs tels que l'affect émoussé, des symptômes négatifs tels que les evrage social,

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Et des symptômes cognitifs tels que le dysfonctionnement exécutif chez les humains normaux. Les récepteurs NMDA hypo fonctionnels pourraient donc être impliqués dans tous les symptômes de la schizophrénie¹⁴.

2.1.3. Hypothèse sérotoninergique :

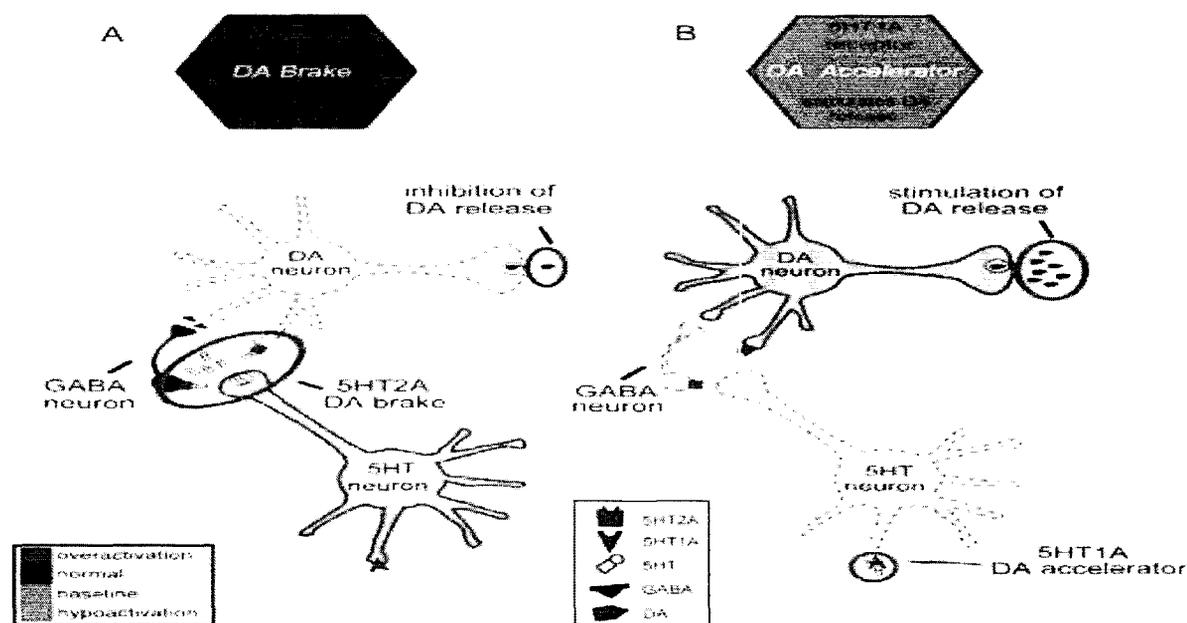


Figure 5 : Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine¹⁴

La sérotonine (5HT) peut réguler les rejets de la DA directement ou indirectement et peut avoir divers effets sur les neurones dopaminergiques. Spécifiquement, les récepteurs 5HT1A et 5HT2A ont des actions opposées sur la libération de la DA. (A) La stimulation des récepteurs 5HT2A inhibe la libération de la DA ; ainsi, les récepteurs 5HT2A agissent comme un frein de la DA. Lorsque 5HT se lie aux récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergiques ou sur les neurones gabaergique, la libération de la DA est diminuée directement ou par inhibition de la libération GABA, respectivement. (B) La stimulation des récepteurs 5HT1A augmente la libération de la DA, et ainsi les récepteurs 5HT1A agissent comme un accélérateur de la DA. Lors de la liaison aux récepteurs 5HT1A, 5HT provoque l'inhibition de sa propre libération. Un manque de 5HT entraîne une désinhibition de la libération de la DA et donc une augmentation de la production de la DA¹⁴.

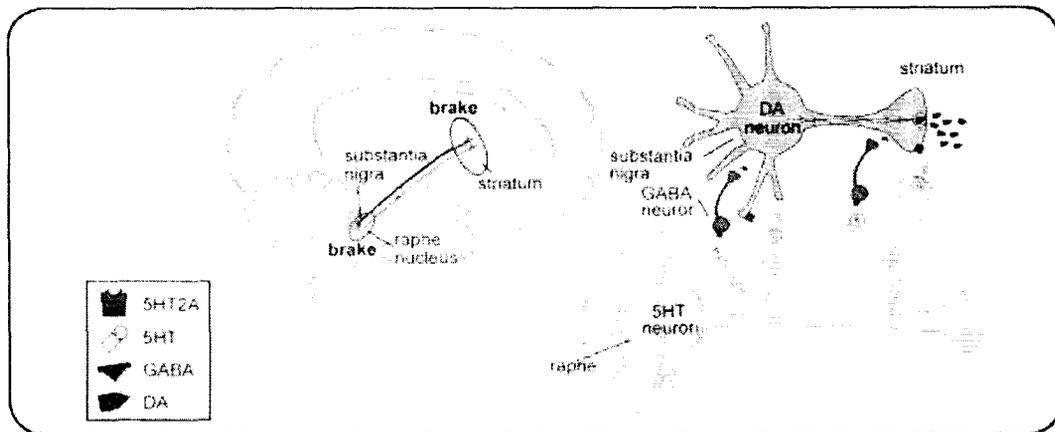


Figure 6 : Régulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostriatale¹⁴

Dans la voie nigrostriatale, l'interaction sérotonine (5HT)-dopamine (DA) médiate les effets du côté extrapyramidal. Ici, 5HT peut réguler les sécrétions de la DA en agissant sur les régions somatodendritiques du neurone dopaminergique dans le nigrasubstantia ou en agissant sur les régions axonales du neurone dopaminergique dans le striatum. En l'absence de 5HT, la DA est librement libéré dans lestriatum¹⁴.

Lorsque 5HT est libéré de projections de raphés vers le substantianigra, il stimule les récepteurs 5HT2A somatodendritiques postsynaptiques sur les neurones dopaminergiques et gabaergique. Ceci mènera à une inhibition de la libération du DA axonale. Lorsque la sérotonine (5HT) est libérée à partir d'une connexion synaptique projetée par des contacts axoaxonaux ou par neurotransmission volumique entre les bornes axonales du 5HT et dopamine, elle stimulera les récepteurs 5HT2A postsynaptiques sur les neurones dopaminergiques et gabaergique, conduisant à une diminution de la libération axonale¹⁴.

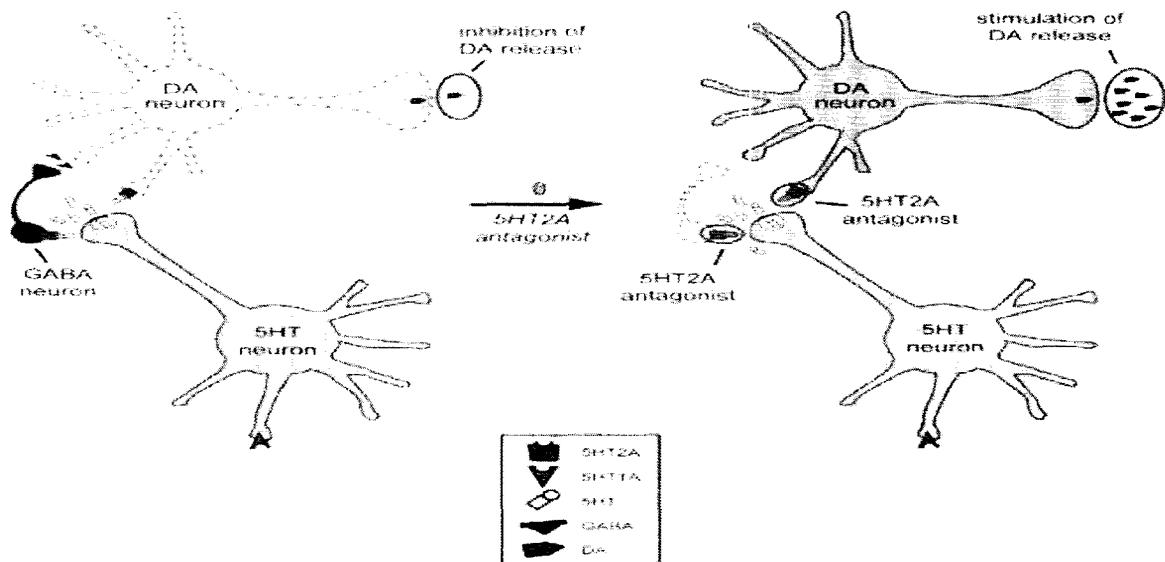


Figure7 : blocage de la récepteur 5HT2A somatodendritique provoque l'augmentation de la libération de la DA¹⁴

Si la stimulation des récepteurs 5HT2A conduit à une diminution de la libération de dopamine, alors le blocage des récepteurs 5HT2A par des antagonistes devrait entraîner une augmentation de la libération de la DA. On peut donc obtenir une augmentation de la libération de la DA en bloquant les récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergique postsynaptiques ou en bloquant les récepteurs 5HT2A sur les interneurones GABA¹⁴.

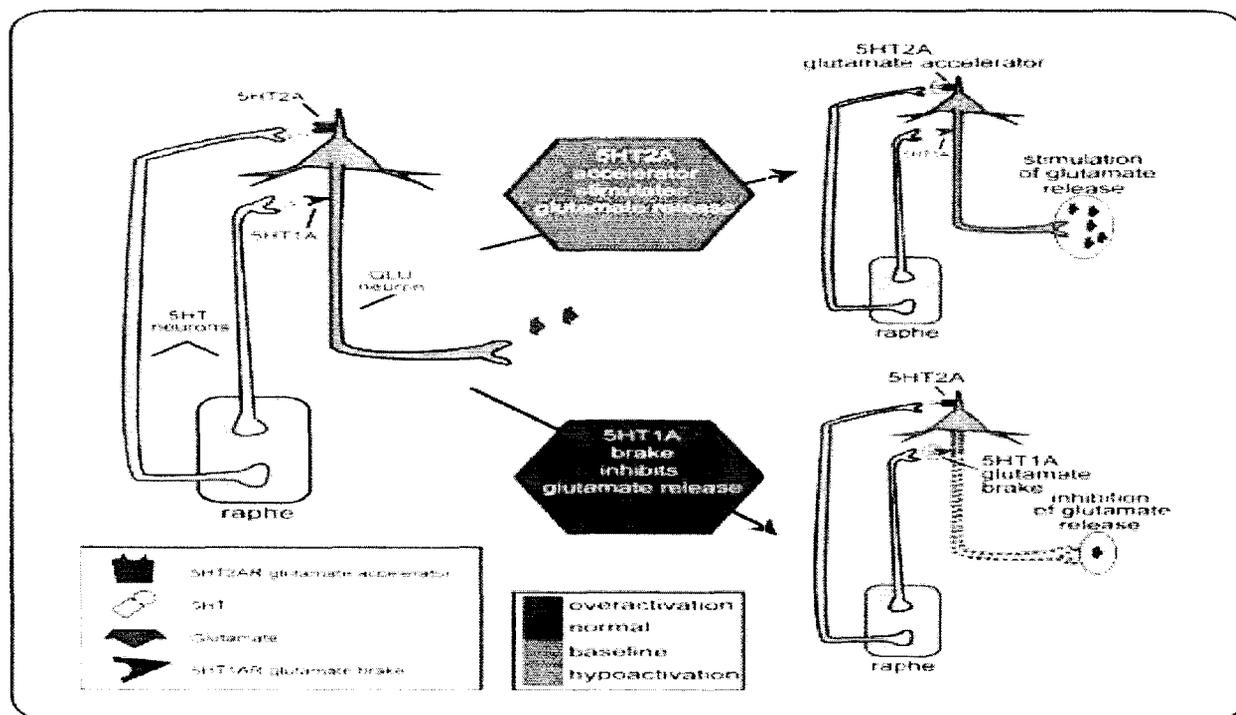


Figure 8 : La sérotonine module aussi la libération corticale de la glutamate¹⁴

La stimulation des récepteurs 5HT2A et 5HT1A conduit également à une modulation opposée de la libération de glutamate cortical, mais elle est contraire aux actions de ces mêmes récepteurs de sérotonine lors de la libération de la dopamine. Ici, la stimulation des récepteurs 5HT2A situés sur les corps cellulaires de glutamate induit une augmentation de la libération de glutamate, agissant comme un accélérateur de glutamate. La stimulation des récepteurs 5HT1A situés sur des axones de glutamate inhibe la libération de glutamate, agissant comme un frein de glutamate. Ceci est contraire à la réglementation que 5HT a sur la libération de la DA, où la stimulation des récepteurs 5HT2A conduit à l'inhibition de la libération de la DA (frein) et la stimulation des récepteurs 5HT1A conduit à une augmentation de la libération de la DA (accélérateur)¹⁴.

2.3. Hypothèse neurodéveloppementale :

Une réponse claire pourrait venir de la mesure de la densité neuronale, notamment dans l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et le cortex préfrontal. Cependant, l'interprétation de cette donnée reste discutée, bien qu'une réduction de la taille des neurones soit actuellement bien établie par de nombreux auteurs.

Des études anatomopathologiques dans la schizophrénie ont documenté des altérations de la cyto-architecture neuronale, comme la présence d'une désorganisation ou une réduction de la taille des neurones, notamment dans le cortex entorhinal et dans le cortex frontal (Erb et Franck, 2009). Ces observations pourraient indiquer la survenue d'anomalies de la migration ou de la différenciation neuronale durant le développement cortical.

Ainsi, des anomalies dans la taille des cellules pyramidales hippocampiques pourraient aboutir à des dysfonctionnements des interactions entre le cortex et l'hippocampe.

2. 4. Hypothèse environnementale :

L'impact de facteurs de risque environnementaux met aujourd'hui l'environnement au cœur des modèles étiopathogéniques des troubles schizophréniques. D'un point de vue méthodologique, on peut considérer que les études menées à ce jour utilisent plusieurs Concepts pour évaluer le rôle de l'environnement¹³.

2.4.1. *Agents poste Toxique :*

La majorité des drogues addictives sont responsable d'une hyperactivité dopaminergique¹⁴, ils en stimulent la libération par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens^{15,16}

La consommation de cannabis entraîne une exposition des récepteurs cannabinoïdes cérébraux (CB1) au Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), principal composant psycho actif, responsable des effets psychogéniques du cannabis.¹⁸

L'alcool est impliqué aussi dans l'augmentation de la libération de dopamine dans le système mésocorticolimbique¹⁷.

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)¹⁸.

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 drogue.

2.4.1. Agents poste infectieux :

De nombreux agents infectieux ont été associés avec un risque accru de schizophrénie, en particulier les agents connus pour leur neurotropisme. Ces agents pourraient entraîner des altérations du développement cérébral lors d'une contamination précoce et favoriser la survenue ultérieure de la maladie. Si la contamination survient pendant la grossesse, elle entraîne l'exposition in utero du fœtus à ces agents microbiens, ainsi qu'à la réaction immunitaire inflammatoire de l'organisme maternel.

Les principaux agents mis en cause sont, d'une part, différents virus et le parasite *Toxoplasma gondii* et, d'autre part, les anticorps dirigés contre ces agents et les cytokines.

De nombreuses études écologiques, ainsi que des études de cohorte ont mis en évidence une augmentation du risque de schizophrénie liée à une infection par le virus de la grippe pendant la grossesse, en particulier lors du premier trimestre (RR= 3).

La présence d'anticorps anti *T. gondii* dans le sérum maternel au moment de l'accouchement a également été liée à un risque plus élevé de survenue ultérieure de schizophrénie chez l'enfant (RR = 2,61) de même que la présence de ces mêmes anticorps dans le sérum des nouveaux nés (RR = 1,79)¹⁸.

3. Formes cliniques :

3.1. Type paranoïde :

La caractéristique essentielle du type paranoïde de la schizophrénie est la présence des idées délirantes ou des hallucinations auditives prononcées dans un contexte de relative préservation du fonctionnement cognitif et de l'affect.

3.2. Type désorganisé :

Les caractéristiques essentielles du type désorganisé de la schizophrénie sont un discours désorganisé, un comportement désorganisé, et un affect abrasé ou inapproprié.

3.3. *Type catatonique :*

La caractéristique essentielle du type catatonique de la schizophrénie est une perturbation psychomotrice importante, pouvant comporter une immobilité motrice, une activité motrice excessive, un négativisme extrême, un mutisme, des singularités des mouvements volontaires, une écholalie, ou un échopraxie.

3.4. *Type indifférencié :*

La caractéristique essentielle du type indifférencié de la schizophrénie est la présence de symptômes qui répondent au critère A de la schizophrénie mais qui ne répondent pas aux critères du type paranoïde, désorganisé ou catatonique²⁰.

4. **Évolution :**

L'âge moyen de début du premier épisode psychotique de schizophrénie se situe entre le début et la moitié de la 3^{ème} décennie chez l'homme et vers la fin de la 3^{ème} décennie chez la femme. Le début peut être brusque ou insidieux, mais la majorité des sujets présentent une certaine forme de phase prodromique se manifestant par le développement lent et graduel de signes et de symptômes variés (p. ex., retrait social, perte l'intérêt pour l'école ou le travail, détérioration de l'hygiène et de la présentation, comportements inhabituels, accès de colère).

Les membres de la famille peuvent éprouver des difficultés à interpréter ce comportement et déclarent que la personne « traverse une crise ». En définitive, cependant, la survenue d'un symptôme de phase active indique que la perturbation est bien une schizophrénie.

La plupart des études de l'évolution et du devenir de la schizophrénie suggèrent que l'évolution peut être variable, certains sujets présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent malades de façon chronique. Du fait de la variabilité dans la définition et le recrutement, une description schématique de l'évolution au long cours de la schizophrénie n'est pas réalisable. Une rémission complète (c.-à-d. un retour complet à un fonctionnement pré morbide) n'est probablement pas courante dans ce trouble. Parmi les patients qui restent malades, certains semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère. Tôt dans la maladie, les symptômes négatifs peuvent être prononcés, apparaissant principalement comme des caractéristiques

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Prodromiques. Dans un deuxième temps, surviennent les symptômes positifs. Comme ces symptômes positifs répondent particulièrement bien au traitement, ils s'atténuent typiquement, mais chez de nombreux sujets des symptômes négatifs persistent entre les épisodes de symptômes positifs.

On a des raisons de penser que les symptômes négatifs peuvent devenir de plus en plus prononcés chez certains sujets au cours de l'évolution de la maladie. De nombreuses études ont identifié un ensemble de facteurs qui sont associés à un meilleur pronostic. Ils comprennent une bonne adaptation pré morbide, un début aigu, un âge de début tardif, l'absence d'anosognosie (manque d'insight), le sexe féminin, des événements déclenchant, une perturbation de l'humeur associée, un traitement par des médicaments antipsychotiques peu de temps après le début de la maladie, une complaisance médicamenteuse soutenue, une durée brève des symptômes de la phase active, un bon fonctionnement entre les épisodes, des symptômes résiduels minimes, l'absence d'anomalies cérébrales structurelles, une fonction neurologique normale, des antécédents familiaux de Trouble de l'humeur, et l'absence d'antécédents familiaux de schizophrénie²².

5. Prise en charge de la schizophrénie :

La prise en charge est multidisciplinaire, incluant un traitement pharmacologique associé à une prise en charge psychothérapique et des mesures de réinsertion sociale, Une hospitalisation est souvent nécessaire notamment dans les formes aiguës.

5.1. Antipsychotique :

Les antipsychotiques sont des médicaments psychotropes utilisés pour leur effet tranquillisants et anti délirants dans le traitement de certaines maladies psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, psychoses maniaques...)²¹.

Classification :

La classification n'est pas facile parce que les types chimiques des molécules et les effets ne sont pas toujours concordants

De plus, une même molécule a plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose.

On peut cependant classer les antipsychotiques selon des critères :

- Classification basée sur l'effet thérapeutique.
- Classification basée sur la structure chimique²².
- Classification basée sur la durée d'action.

5.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique :

Actuellement pour plus de simplicité, on distingue trois effets : sédatifs, anti productifs et anti déficitaires (désinhibiteurs).

a. Effet sédatif :

Certains antipsychotiques vont permettre de calmer le patient en induisant un état d'indifférence psychomotrice diminuant l'initiative motrice et provoquant une neutralité émotionnelle utile dans les phases aiguës des psychoses afin de tempérer l'agitation du patient. L'effet sédatif va être particulièrement recherché au cours des schizophrénies et des états maniaques. On pourra constater chez le patient un état de passivité et de somnolences due aux effets antihistaminiques de la molécule (Type lévomépromazine ou chlorpromazine).

b. L'effet anti productif :

L'effet anti productif des antipsychotique traduit leur efficacité sur les activités délirantes ou hallucinatoires particulièrement recherché dans le cadre de troubles paranoïdes. On constate dans la littérature que les antipsychotique présentant un profil anti productif marqué comme notamment les antipsychotiques de seconde génération sont responsables de troubles extrapyramidaux prononcés (Boettger et coll., 2014).

c. L'effet anti déficitaire :

Les symptômes déficitaires ou négatifs qui peuvent apparaître au cours des psychoses sont classiquement l'indifférence, la pauvreté des expressions, le repli sur soi, la perte d'initiative et l'émoussement affectif. Le patient présente souvent une difficulté à terminer une tâche ou planifier des projets à long terme, une apparence physique négligée et un désintérêt pour sa

Toilette corporelle et buccale. Les antipsychotiques typiques et atypiques montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs (Tsapakis et coll., 2015)²³.

5.2. Classification basée sur la structure chimique :

Les antipsychotiques actuellement utilisés sont tous d'origine synthétique et peuvent se subdiviser en 3 groupes chimiques :

5.2.1 Antipsychotique de première génération ou classiques (Neuroleptiques) :

a. Classification :

Il existe quatre principales classes d'antipsychotique de première génération :

Les phénothiazines :

Les phénothiazines se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où Strouve

Généralement un halogène dont le rôle serait important dans

l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans

le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée

à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne

détermine la sous classe de la substance. Parallèlement à son rôle

important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également

l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine

ou la noradrénaline. Ils sont classés en trois sous-groupes

:

- aliphatique : chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine.
- pipéridinée : pipotiazine et thioridazine.
- pipérazinée : fluphénazine.

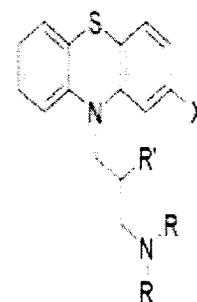


Figure 9 : structure commune des phénothiazines

24

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Tableau 1 : Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux²⁴

Dénominations communes	Nom commercial
Chlorpromazine	LARGACTIL
Lévomépromazine	NOZINAN
Fluphénazine	MODITEN, MODECATE

Les butyrophénones :

Ce sont des dérivés de l' amino-4 fluor butyrophénone
Ils sont constitués d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques.

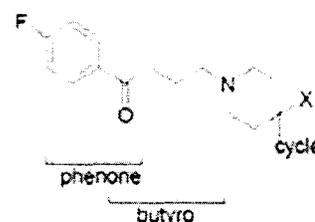


Figure 10: Structure commune des butyrophénones²⁴

Certaines de ces substances sont
pipéridinées (halopéridol, dropéridol).

Les diphenylbutylpipéridines

(pimozide et penfluridol, ce dernier médicament étant un antipsychotique à action prolongée, du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

Tableau 2: Les butyrophénones dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
halopéridol	HALDOL
pipampérone	DIPIPERON
pimozide	ORAP

Les benzamides :

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy. Ils sont chimiquement affiliés à la procainamide ex : tiapride, Sulpiride, sultopride, amisulpride.

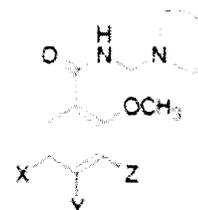


Figure 11 : Structure commune des benzamides²⁴

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Tableau 3 : Les benzamides : dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
sulpiride	DOGMATIL
amisulpride	SOLIAN
tiapride	TIAPRIDAL

Les thioxanthènes et dibenzoxazépines :

Ces composés possèdent un noyau tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un

Atome de carbone, les composés à chaîne latérale pipéridinésont les plus connus : (flupentixol et zuclopenthixol) ; lesdibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine) ²⁴.

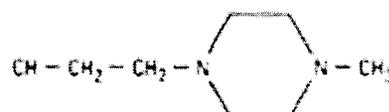


Figure 12 : structure commun des thioxanthène²⁴

Tableau 4 : Les thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux³⁰

Dénominations communes	Nom commercial
Thioxanthènes	
Zuclopentixol	CLOPIXOL®
Flupentixol	FLUANXOL®
Dibenzoxazépines	
Carpipramine	PRAZINAL®
Loxapine	LOXAPAC®

b. Délai d'apparition des effets recherchés :

Les antipsychotiques sont responsables de plusieurs effets mais qui ne sont pas observés au même moment après avoir commencé le traitement. En effet, l'effet sédatif apparaît en premier, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement. Ensuite, l'effet antipsychotique à proprement parler est plus long à survenir, il est observé quelques semaines après le début et l'effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement. Il faudra insister sur ce point avec le patient. Le dernier effet, celui désinhibiteur, avec une diminution du repli sur soi et une augmentation des contacts apparaît seulement après plusieurs mois de traitement. Le point essentiel est qu'il faut laisser le temps au traitement d'apporter les différents

Effets recherchés et de trouver la bonne molécule qui aura le meilleur profil pharmacologique par rapport aux symptômes présentés par le patient.²⁵

c. Mécanisme d'action des antipsychotiques classiques :

La propriété clef de la pharmacologie de l'antipsychotique mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso-limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire²⁶. Les antipsychotiques classiques exercent des effets thérapeutiques puissants sur les symptômes positifs de schizophrénie en bloquant les neurones dopaminergiques hyperactifs au niveau de la voie dopaminergique méso-limbique.

La difficulté pharmacologique ici en jeu est de savoir comment faire pour simultanément diminuer la dopamine au niveau de la voie dopaminergique méso-limbique dans le but de traiter les symptômes psychotiques positifs en lien théoriquement avec une hyperactivité des neurones dopaminergiques méso-limbiques et en même temps augmenter la dopamine au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale afin de traiter les symptômes négatif et cognitifs, tout en lissant inchangé le tonus dopaminergique à la fois au niveau des voies dopaminergiques nigro-strie et tubro-infundibulaire afin d'éviter les effets secondaires³⁶.

d. Effets indésirables des anti psychotique de la 1^{ere} génération:

Effets anti-dopaminergiques D2 :

Il existe plusieurs voies dopaminergiques dans le cerveau, et il semble que seul le blocage de l'une d'entre elles soit utile, alors que le blocage du récepteur dopaminergique des autres voies semble nocif.

Neurolepsie : Les récepteurs D2 de la voie dopaminergique méso-limbique sont censés être responsables non seulement des symptômes positifs de psychose, mais aussi du système normal de récompense du cerveau. Si les récepteurs D2 sont stimulés dans certaines régions de la voie méso-limbique, ça va bloquer les mécanismes de récompense, rendant les patients apathiques, anhédoniques, abouliques, avec un manque d'intérêt et de plaisir pour les interactions sociales, un état très proche des symptômes négatifs de schizophrénie.

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Les antipsychotiques bloquent aussi les récepteurs D2 au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale où le déficit en dopamine semble déjà être présent chez Les schizophrènes.

Symptômes extra pyramidaux et dyskinésie tardive : Lorsqu'un nombre conséquent de récepteurs D2 sont bloqués au niveau de la voie dopaminergique nigro-striée, cela provoque de nombreux troubles moteurs qui apparaissent habituellement dans la maladie de Parkinson.

Plus graves encore, si ces récepteurs D2 de la voie dopaminergique nigro-strie sont boqués de manière chronique, ils peuvent entraîner des mouvements hyperkinétiques anormaux appelés dyskinésies tardives. Ce trouble moteur comprend des mouvements de la langue et du visage,

Cependant, si le blocage des récepteurs D2 est levé assez rapidement, la dyskinésie tardive peut cesser. Cette amélioration est théoriquement due à un « ajustement » de ces récepteurs D2 par une diminution adaptée du nombre ou de la sensibilité de ces récepteurs au niveau de la voie nigro-striée lorsque l'on arrête les traitements antipsychotiques qui bloquaient ces récepteurs.

Augmentation de la prolactine : Les récepteurs dopaminergiques D2 de la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire sont aussi bloqués par les antipsychotiques classiques. Et cela entraîne une élévation du taux de prolactine plasmatique appelée hyperprolactinémie. Celle-ci est associée à une galactorrhée et une aménorrhée, l'hyperprolactinémie peut aussi avoir un impact sur la fertilité, en particulier chez les femmes. Elle peut conduire à une déminéralisation plus rapide des os, en particulier chez femmes ménopausées qui ne prennent pas de traitement hormonal substitutif. D'autres problèmes possibles liés à une élévation des niveaux de la prolactine peuvent comprendre des troubles sexuels et une prise de poids, bien que le rôle de la prolactine dans ces troubles ne soit pas clair,

Effets anticholinergiques :

L'une des propriétés pharmacologiques particulièrement importantes de certains antipsychotiques classiques, est leur capacité à bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques M1. Cela peut entraîner des effets secondaires indésirables tels qu'une bouche

Sèche, une vision trouble, une constipation et un émoussement cognitif. Différents degrés de blocage cholinergique muscarinique peuvent aussi expliquer pourquoi certains antipsychotiques classiques ont une propension moindre à produire des effets secondaires extrapyramidaux (SEP) que d'autres. Cependant, les antipsychotiques classiques induisant le plus de SEP sont les substances qui ont les propriétés anticholinergiques les plus faibles, alors que les antipsychotiques classiques qui provoquent le moins de SEP sont les substances qui ont les propriétés anti cholinergiques les plus fortes. La dopamine et l'acétylcholine ont des relations réciproques au niveau de la voie nigro-striée. La dopamine inhibe normalement la libération d'acétylcholine des neurones cholinergiques nigro-striés,

Effets antihistaminiques H1 et anti-adrénergiques α_1 :

Cela comprend généralement le blocage indésirable des récepteurs histaminergiques H1, entraînant une prise de poids et une somnolence, ainsi que le blocage des récepteurs adrénérgiques α_1 , responsable des effets secondaires cardiovasculaires, tels qu'une hypotension orthostatique, et une somnolence³⁶.

5.2.2 Antipsychotique de deuxième génération ou atypiques :

Les antipsychotiques de deuxième génération sont aussi efficaces que les antipsychotiques conventionnels sur les symptômes « positifs » (délire, hallucinations, excitation), et semblent un peu plus efficaces sur les symptômes « négatifs » (ralentissement, retrait affectif), la désorganisation et les troubles cognitifs. Ils présentent en général moins d'effets indésirables neurologiques ce qui serait un facteur favorisant l'observance thérapeutique et par conséquent, réduisant le risque de rechute.²⁷

a. Classification chimique :

Les antipsychotiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Les di benzodiazépines :

Ces composés ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines, Les dibenzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal²⁴.

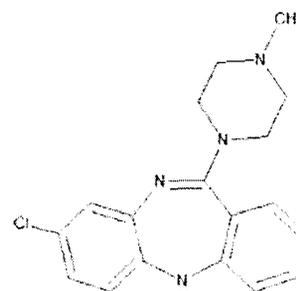


Figure 13 : Structure chimique De la clozapine³⁰

Tableau 5 : Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
Clozapine	LEPONEX
Olanzapine	ZYPREXA
Quetiapine	SEROQUEL (statut spécial ATU nominative)

Les benzisoxazoles :

Les benzisoxazoles peuvent être considérés comme apparentés aux butyrophénones. Par rapport au noyau de base on retrouve l'enchaînement d'un groupement phényle substitué par un fluor avec un radical à quatre atomes de carbone porteur d'un azote. L'oxygène de la fonction cétone est remplacé par un atome d'azote inclus dans une structure isoxazole accolée au cycle benzénique. Cette structure

Particulière est à l'origine du nom de cette sous-classe²⁹.

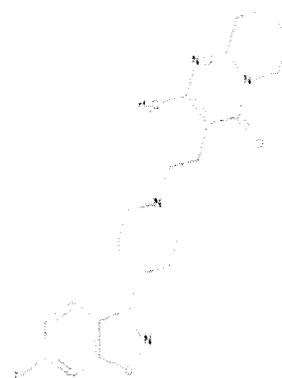


Figure 14 : Structure Chimique de la rispéridone³⁰

Tableau 6 : les benzisoxoles dénominations et noms commerciaux³⁰

Dénominations communes	Nom commercial
Rispéridone	RISPERDAL®
Palipéridone	XEPLION®

b. Mécanisme d'action :

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A est la principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération, ce qui les différencie des antipsychotiques de première génération.

L'implication des récepteurs 5HT2A : Des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sont présents en post-synaptique sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticale. Dans les conditions physiologiques, l'action de la sérotonine diminue la transmission dopaminergique. L'antipsychotique atypique avec sa propriété d'antagonisme des récepteurs 5HT2A permet d'augmenter le taux de dopamine sur la voie dopaminergique méso-corticale. Ceci permet de mieux prendre en charge les symptômes négatifs, en augmentant le taux de dopamine dans la zone cérébrale où il y avait une carence.

De plus, d'autres récepteurs 5HT2A sont retrouvés dans la voie méso- limbique au niveau de neurones glutamatergiques. Lors de l'ajout d'un antipsychotique atypique, on observe la diminution de la transmission du glutamate et donc celle de la dopamine, ce qui permet la diminution de la symptomatologie positive.

D'autres récepteurs post-synaptiques 5HT2A sont présents sur des neurones à glutamate sur la voie pyramidale. Le glutamate libéré agit dans le tronc cérébral sur un neurone gabaergique qui, une fois le GABA transmet, permet l'inhibition de la libération de la dopamine dans le locus niger. Donc l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques au début de la transmission a pour effet de lever l'inhibition de la transmission dopaminergique et donc de réduire les symptômes extrapyramidaux.

De la même façon, dans la voie tubéro-infundibulaire, la transmission sérotoninergique augmente le taux de prolactine grâce à son action sur les neurones dopaminergiques. L'utilisation d'un antipsychotique permet de diminuer la concentration de prolactine et les effets indésirables qui en découlent. Mais dans la pratique, cette propriété n'est pas systématiquement vérifiée, notamment dans le cas de la rispéridone.

Le récepteur 5HT1A : Certains antipsychotiques atypiques ont une propriété pharmacologique supplémentaire : l'agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Concernant les récepteurs 5HT1A qui nous intéressent, nous en retrouvons deux types, ceux

Situés en post-synaptique sur les neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex préfrontal et ceux situés en pré-synaptique sur les neurones sérotoninergiques du raphé médian.

Les premiers, lorsqu'ils sont stimulés par un agoniste, diminuent la libération du glutamate au niveau du tronc cérébral, ce qui empêche la libération du GABA et son action inhibitrice sur la libération de la dopamine. Ainsi, nous observons une augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum et une diminution de l'incidence des symptômes extrapyramidaux.

Les seconds, appelés également autorécepteurs, inhibent la libération de la sérotonine dans la fente synaptique. Sachant que la voie sérotoninergique comprend le raphé médian, le locus niger et le striatum, la diminution du taux de sérotonine limite sa fixation sur les récepteurs 5HT_{2A} présents sur les neurones striataux. Ainsi cela permet l'activation des neurones dopaminergiques et l'augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum³⁰.

La plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques est à l'origine d'effets thérapeutiques plus intéressants concernant les symptômes affectifs et négatifs, et permet de limiter certains effets indésirables comme les signes extrapyramidaux³¹.

c. Effets indésirables des antipsychotiques de la 2^{ème} génération :

1. La prise de poids :

L'antagonisme des récepteurs H₁ et 5HT_{2C} est à l'origine de la prise de poids. L'effet anti-H₁ des molécules sur les récepteurs présents sur l'hypothalamus, induit une modulation du métabolisme de base avec une augmentation du taux d'AMP-kinase, qui provoque un effet orexigène et donc un accroissement de la prise alimentaire³².

2. Diabète :

Le développement du diabète suite à la prise d'antipsychotique peut être expliqué par deux théories différentes :

La première est celle dépendante de la prise de poids et ressemble à l'apparition d'un diabète de type 2 dans la population générale dans le cadre d'un syndrome métabolique. En effet, l'augmentation du poids peut mener à l'obésité qui favorise l'intolérance au glucose, la résistance périphérique à l'insuline et l'augmentation des triglycérides. Ensuite se crée un hyperinsulinisme puis un diabète de type 2.

Cependant la deuxième théorie serait que le diabète induit est indépendant et plus précoce que la prise de poids du patient. Cette théorie se place dans un contexte d'insulinopénie.

3. Dyslipidémies :

La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas administrer la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure. Dans une étude en 2011, l'olanzapine provoquerait une augmentation du taux de triglycérides de 22%³⁴.

La clozapine peut provoquer une agranulocytose, ce qui a engendré la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années. Après réévaluation de cet effet indésirable grave (0,46 % des patients traités), la prescription de la clozapine est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux antipsychotiques classiques.²⁵.

4. Les signes neurologiques :

La capacité de dissociation rapide des récepteurs D2, la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 et l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT1A des molécules antipsychotiques améliorent la tolérance neurologique tout en gardant une bonne efficacité antipsychotique ²⁰.

Concernant le taux d'occupation des récepteurs D2, il y a une hypothèse pour expliquer l'apparition ou non des effets indésirables. Lorsque ces récepteurs sont occupés à 60%, on observe l'effet thérapeutique recherché, à savoir l'effet antipsychotique. Lorsque ces mêmes récepteurs sont occupés à 80% et plus dans la voie nigro-striée, c'est à ce moment-là qu'on observerait l'apparition des symptômes extrapyramidaux. La plus faible affinité pour les récepteurs D2 que les antipsychotiques de première génération pourraient donc expliquer la diminution des symptômes neurologiques.

d. Les autres effets indésirables :

Comme les antipsychotiques de première génération, nous retrouvons en fonction de l'affinité pour les différents récepteurs, les mêmes effets indésirables :

- Le syndrome atropinique en fonction de l'affinité pour les récepteurs muscariniques M1
- La sédation : récepteurs H1, M1 et $\alpha 1$.
- Les troubles endocriniens : hyperprolactinémie et troubles sexuels.

– Les troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique et allongement de l'espace QT (torsade de pointe)³⁴.

5.2.3 Antipsychotiques de troisième génération :

Cette partie nous amène à parler de l'émergence d'une théorie selon laquelle, nous pourrions différencier les molécules de deuxième génération :

a. L'aripiprazole :

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des dihydroquinolones. Son profil pharmacologique différencie cette molécule des précédentes, ce qui fait parler de troisième génération³⁰.

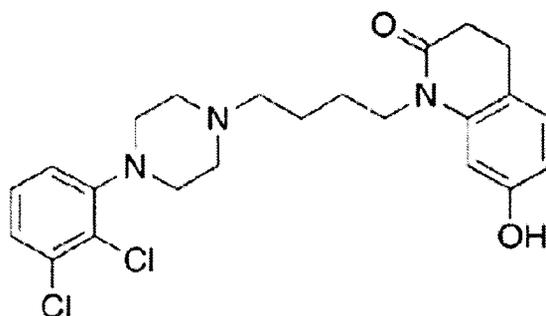


Figure 15 : Structure chimique de l'aripiprazole³⁰

b. Mécanisme d'action :

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT_{2A}, un agonisme partiel D₂ et un agonisme partiel 5HT_{1A}³⁰. Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour le récepteur D₂. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

L'antagonisme 5HT_{2A} et l'agonisme partiel 5HT_{1A}, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A} pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique³⁶.

L'aripiprazole a la faculté de se comporter comme un antagoniste dopaminergique dans la voie méso-limbique où il y a une hyperactivité, et comme un agoniste dans la voie méso-corticale

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Où il y a généralement une hypoactivité dopaminergique à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs³³.

La faible action antagoniste D2 limite le blocage des récepteurs D2 au long cours³⁴.

c. Effets indésirables de l'anti psychotique de la 3^{eme} génération :

- Variations de poids, diabète.
- Troubles extrapyramidaux.
- Insomnie, anxiété, agitation.
- SEP, dyskinésies, akathisie, sédation, céphalées.
- Sécheresse buccale.
- Réaction.
- Raideurs.
- Troubles de l'érection.

5.3. Classification basée sur la durée d'action :

Sur le marché des antipsychotiques, on distingue les antipsychotiques dits « à action immédiate » et ceux « à action retard ».

Les antipsychotiques à action immédiate : Ils se présentent le plus souvent sous forme orale (comprimés, gélules ou solution buvable). La posologie est d'une à plusieurs prises par jour. Dans certains cas la libération du comprimé peut être modifiée, l'action du médicament est alors retardée afin de suivre un schéma posologique d'un seul comprimé par jour. On retrouve ces comprimés à libération prolongée avec l'Olanzapine (Zyprexa®) ou encore le pimozide (ORAP®)³⁶.

Les antipsychotiques retards : Ils se présentent pour la plupart sous forme d'une prodrogue qui libère progressivement le principe actif. Ces antipsychotiques sont sous forme injectable, avec un délai entre les injections généralement de 2 à 4 semaines suivant les médicaments.

L'administration par voie intramusculaire offre un taux plasmatique plus fiable et permettrait d'administrer des doses moindres. La diffusion est lente et le antipsychotiques peut parfois être retrouvé dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection³⁷.

Chapitre I : SCHIZOPHRENE

Tableau 7 : Les antipsychotiques retards : dénominations et noms commerciaux⁴¹

Dénominations communes	Nom commercial
Halopéridol décanoate	Haldoldécanoas®
Zuclopenthixol acétate	Clopixol action semi-prolongée®
Fluphénazine décanoate	Modécate®
Risperidone	Risperdal Consta®
Aripiprazole	AbilifyMantena®

5.4. Autres médicaments à associer³⁸:

5.4.1. Antidépresseurs :

Lors de l'évolution du trouble schizophrénique, près de 33% des patients présenteront une symptomatologie dépressive. Dans un certain nombre de cas, il s'agit d'authentiques épisodes dépressifs majeurs, dont la survenue présente un risque d'altération du pronostic, avec notamment une augmentation du risque suicidaire, mais également du nombre d'hospitalisations et une altération des possibilités d'insertion. Ils sont en revanche indiqués pour traiter la symptomatologie dépressive constatée au cours de l'évolution. L'adaptation se fera en fonction des risques d'interaction avec le traitement antipsychotique, de la tolérance et du profil clinique.

5.4.2. Anxiolytiques :

Au cours de certaines périodes de la maladie, des manifestations anxieuses sont possibles. Les anxiolytiques peuvent alors présenter un intérêt mais de manière temporaire en raison du risque possible de mésusage de type addictif.

5.4.3. Hypnotiques :

Les troubles du sommeil sont fréquents, en particulier dans les phases aiguës de la maladie. Avant d'utiliser un traitement hypnotique, il convient de préciser la nature des troubles du sommeil et leur caractère secondaire, en particulier à une symptomatologie délirante intense. Leur emploi doit être là aussi de courte durée et contrôlé en raison du risque de dépendance.

5.4.4. Normothymiques :

Les traitements normothymiques sont classiquement réservés aux formes présentant une symptomatologie thymique associée et aux troubles schizo-affectifs. Leur emploi doit être évalué et reconsidéré régulièrement, afin d'éviter le risque d'interaction médicamenteuse trop marquée avec le traitement antipsychotique. De surcroît, un traitement au long cours associant plusieurs molécules est un facteur pouvant altérer l'observance générale.

5.5. Traitement non médicamenteux :

5.5.1. L'électro convulsivothérapie (ECT) :

Il s'agit d'un traitement irremplaçable dans un certain nombre d'états schizophréniques aigus que les médicaments seuls n'arrivent pas à apaiser.

L'ECT est une stimulation électrique appliquée sur le cortex cérébral à travers le scalp sous anesthésie générale et curarisation : pendant une fraction de seconde³⁹.

5.5.2. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie :

Elles reposent principalement sur l'entraînement des compétences sociales (ECS) et sur la psychothérapie cognitive. L'ECS et la psychothérapie cognitive sont généralement mis en œuvre chez des patients dont le tableau clinique est stabilisé et dont le traitement psychopharmacologique est stable après avoir été réduit à la posologie minimale efficace⁴⁰.

CHAPITRE II :
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.

1.1 Historique du tabac

Inconnu en Europe, jusqu'au XVe siècle, le tabac est progressivement introduit en Europe après la découverte de l'Amérique par Christophe Colomb en 1492. Il fut importé pour la première fois en France en 1560, par Jean Nicot de Villemain, Ambassadeur de France au Portugal, qui envoya des graines de tabac à Catherine de Médicis pour soulager ses migraines ⁴².

Les premières cigarettes industrielles apparaissent en 1830. En 1953, trois quart des hommes et un tiers des femmes fument quotidiennement ou occasionnellement ⁴³. La nicotine est découverte en 1806 par Louis Nicolas Vauquelin, et appelée ainsi en référence à Jean Nicot ⁴².

La toxicité du tabac est évoquée dès 1809 puis démontrée en 1950 par l'étude de Doll et Hill qui met en évidence un lien entre tabac et cancer bronchique ⁴².

2. DEFINITION :

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 :

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.

3.1. 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 psycho actifs 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.

3.2. La pharmacologie de la nicotine :

La nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, et le principal constituant du tabac responsable de la dépendance au tabac. Après une cigarette, 80% à 90% de la nicotine inhalée serait absorbée au niveau pulmonaire.

En une dizaine de secondes, la nicotine se fixe aux récepteurs cholinergiques nicotiques (RAchN) du système nerveux central. Les RAchN sont présents dans plusieurs régions du cerveau, telles que le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale et sur des neurones noradrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques, GABA ou glutamatergiques⁴⁴. C'est ainsi, d'après Reynaud et al, que suite à une cigarette et la stimulation des RAchN, le sujet décrit « une sensation de plaisir, par libération de la dopamine, d'éveil par la stimulation des systèmes noradrénergiques, une régulation de l'humeur par l'action de la nicotine sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques et, un effet sur la mémoire par action sur le système cholinergique »⁴⁴.

La dépendance nicotinique est renforcée par d'autres constituants du tabac qui sont des inhibiteurs des monoamines oxydase A et B⁴⁵. En inhibant la dégradation de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine ces constituants augmentent l'effet de la nicotine⁴⁴

3.3. 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 connues, 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 sérotoninergique

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

TABAGISME

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 basse du tryptophane plasmatique (acide aminé essentiel précurseur de la 5-HT).

Une déplétion en tryptophane a des effets dépressogènes ; • les précurseurs de la 5-HT (le 5-HTP) ont des effets thérapeutiques chez les déprimés.

6. 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.
7. les réponses endocriniennes aux stimulations sérotoninergiques (prolactine et cortisol) sont anormales chez les individus déprimés
8. à l'anatomopathologie de cerveaux de déprimés (suicidés), on retrouve des anomalies des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂ dans le cortex frontal et l'hippocampe.
9. à la caméra à positons, on retrouve une augmentation des récepteurs 5-HT₂ dans le cerveau des déprimés.
10. les effets des antidépresseurs sur les récepteurs 5-HT_{1A} 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.

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 psycho actives 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 sérotonine dépendants (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.

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) < Les **harmanes** sont un groupe d'alcaloïdes d'origine végétale. Ils ont des propriétés d'inhibitions des monoamines oxydases et sont des antagonistes sérotoninergiques >. 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'hydraté 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 III:

COMORBIDITE

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 désordres : 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.

Comorbidités.

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 IV :
PARACETET
SCHIZOPHRENE

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'alcoolodépendance 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^{46 47 48 49 50}. 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 entière⁴⁷. 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 tabac⁵¹. 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)⁴⁹.

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 McCreadie 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
[redacted]	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
McCreadie et al. 2002 [40] (Grande Bretagne)	316	45	62	A ^a + H ^b	79	65	40
McCreadie 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
Himelhoch et al. 2004 [30] (USA)	100	44	48	A ^a	np	6	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	63	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 8 : 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^{48 52 53 54 55 56}. Vingt-neuf à 46 % d'entre eux fument plus de 30 cigarettes par jour, contre 6 à 29% dans des populations contrôles⁴⁷. 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, $p = 0,02$)⁴⁸. 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^{57 58}. Quarante-vingt-dix pour cent des patients ont commencé à fumer avant le début des troubles psychotiques, notamment avant de recevoir des traitements neuroleptiques^{51 53}.

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 récente⁴⁷.

Les patients schizophrènes inhalent la fumée plus profondément⁵⁶.

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 concentrations

A. Dervaux, X. Laqueille

trations de cotinine urinaires plus élevées, à consommation de tabac équivalente^{59 50 56}.

La dépendance tabagique, évaluée par l'échelle de Fagerström, est sévère dans cette population, avec un score moyen de six à sept selon les études⁴⁷. La validité de l'échelle de Fagerström chez les patients schizophrènes a cependant été récemment mise en doute par certains auteurs ($r = 0,4581$), cette échelle pouvant sous-estimer la dépendance tabagique dans cette population⁶⁰.

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.

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^{48 61}. 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 schizophrènes⁶². Aux États-Unis, l'espérance de vie des patients schizophrènes est de 61 ans (57 chez les hommes, 65 chez les femmes) contre 76 ans 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.

D'autres études ont estimé que plus des deux tiers des patients schizophrènes meurent d'affections cardiovasculaires contre la moitié en population générale^{56 62}.

Troubles cardiovasculaires :

La réduction de l'espérance de vie liée au tabac chez les patients schizophrènes est principalement liée à l'augmentation du risque cardiovasculaire⁶².

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 myocarde⁶³.

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 tabac⁵⁷. 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^{62 64}.

Troubles respiratoires :

L'impact de la consommation de tabac sur la fonction respiratoire est également important : 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 générale⁶⁵.

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'œsophage, plus fréquent chez les patients par rapport aux sujets témoins^{66 67}. 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.

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 générale⁴⁸.

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-fumeurs⁶⁸.

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-fumeurs⁶⁹.

Dans l'étude de Goff et al., les patients fumeurs avaient des scores de symptomatologie négatives et positives plus élevés que les non-fumeurs⁷⁰.

Glassman a souligné les rapports entre consommation de tabac, anxiété et dépression dans des populations de patients non psychotiques⁷¹.

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 jour⁵².

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.

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 psychotiques⁷².

- 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, retrouvés

Dans la schizophrénie et qui seraient liés à la fonction dopaminergique au niveau du cortex préfrontal ;

- 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.

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 travail⁷³ ;

- 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 préfrontal⁷⁴ ;

- 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 auditifs⁷² ;

- la nicotine améliore également les anomalies de la prepulse inhibition, autre témoin des déficits du traitement de l'information auditive retrouvée chez les patients schizophrènes⁷⁵

- la nicotine normalise certaines anomalies de la poursuite oculaire retrouvées chez les patients schizophrènes⁷⁶ ,

Témoins pour Avila et al. de l'existence de troubles des capacités inhibitrices du cortex préfrontal⁷⁷ .

Les effets de la consommation de tabac sur la cognition restent cependant modestes⁷² . Ces effets sont également transitoires en raison de la désensibilisation des récepteurs nicotiniques induite par la dépendance.

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 sérotoninergiques⁴⁹. 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 cognitives⁷⁸. Une étude post-mortem a montré de plus, que le nombre de récepteurs nicotiniques étaient diminués chez les patients schizophrènes. 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 15⁷².

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 préfrontal⁴⁹.

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.

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 neuroleptiques⁷⁹. Ainsi, McEvoy et al. ont montré que l'instauration d'un traitement par halopéridol est suivie d'une augmentation de la consommation de tabac⁸⁰.

Néanmoins, d'autres auteurs ont souligné que la consommation de tabac débutait dans 90 % des cas avant l'instauration des traitements médicamenteux^{51 58}.

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 population⁴⁷.

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

Rôle des facteurs génétiques :

Certains auteurs ont suggéré l'influence de facteurs génétiques communs de vulnérabilité à la dépendance au tabac et à la schizophrénie⁴⁷.

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 al⁸¹.

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.

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.⁸²

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. 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 désinhibition⁴⁸. Ils ont également des scores de recherche de nouveauté plus élevés sur le TridimensionalPersonality Questionnaire⁸³.

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 population⁶¹.

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.

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 culturels⁸⁴.

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.⁸⁵

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.

Bibliographie des références

Bibliographie des références

Bibliographie des références :

1. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-schizophrenie-12989/>
- 2 . Durant son intervention dans un séminaire international tenu le 20/10/2018, et organisé par l'association algérienne de l'épidémiologie des maladies mentales et l'association française de la psychiatrie
- 3 . Cacabelos R, Martinez-Bouza R. Genomics and Pharmacogenomics of Schizophrenia. CNS NeurosciTher. 2010 Aug 16 Tienari P., Wynne L.C., Moring J.
4. Tienari P., Wynne L.C., Moring J. Finnish adoptive family study: sample selection and adopted DSM-III-R diagnoses. Acta Psychiatr Scand 2000; 101(6):433-43
- 5 . Tengomo gf. les déterminants de la non observance a la therapie antiretrovirale par les patients adultes infectes par le VIH et suivis au cnhu sous la direction de De Cotonou. 2002_2003
- 6 . Adherence to long- term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003 (site internet). Consultable sur : www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_fullreport.pdf
- 7 . J P. Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier. 2004.
8. Franck N. clinique de la schizophrénie EMC psychiatrie. 2013..
- 9 <https://www.orpha.net>.
10. Schizophrénie : Près d'un demi-million de cas enregistrés en Algérie . Available from : <http://www.algerie360.com>.
11. La Schizophrénie - Bernard Granger & Jean Naudin - Santé & Médecine, Le Cavalier Bleu édition 3.
- 12 . Vulnérabilité génétique à la schizophrénie (<http://www.edimark.fr>).
13. Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie (<https://www.encephale.com>).
14. 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.
15. De Michel Reynaud Addictions et psychiatrie Publié par Elsevier Masson, 2005.
- 16 Mécanismes dopaminergiques des symptômes schizophréniques et nouvelles perspectives de modulation thérapeutique Benjamin Rolland- Université de Lille Nord de France Faculté de Médecine 2012

Bibliographie des références

- 17 . L'action des drogues sur le cerveau www.cyes.inf.
- 18 .Sandyk R, KaySR
19. DSM -5 - manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Elsevier Masson. 2015.
20. DSM -4 - manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Elsevier Masson. 4eme édition.
21. Pollet-Villard L. Schizophrénie et Psychomotricité. Le cas d'une U.M.D Mémoire Diplôme d'Etat de Psychomotricienne, Toulouse 2012; 75pages.
22. <https://www.analyticaltoxicology.com>.
23. TASSETTI P. COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICATIONS NEUROLEPTIQUES.2015.
24. <https://www.adiph.org>.
25. N. Franck, F. Thibaut. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:300-39.
26. Granger B. Psychiatrie d'aujourd'hui (La): Du diagnostic au traitement. Odile Jacob; 2003.556p.
27. Evaluation des prescriptions de risperidone a liberationprolongee au centre psychotherapique de nancy entre 2005 et 2008 –alexandredelfour.
28. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie juillet 2016GAIRIN Jean Edouard UNIVERSITE TOULOUSE III PAULSABATIER.
29. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements- Bertrand QUENET- UNIVERSITE DE LIMOGES2013.
30. Michel Dierick, Marc Ansseau, Hugo D'haenen, Joseph Peuskens, Paul Linkowski. Manuel de psychopharmacothérapie. AcademiaPress; 2003. 724p.
31. Olié J-P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier; 2012.499p
32. M. Plaze. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. L'Encéphale. 2008;(Supplément6):237-41.
33. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207p.
34. J. Costentin. Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. L'Encéphale. 2008;Supplément2:46-9.

Bibliographie des références

35. suivi de patients sous médicaments neuroleptiques a la maison d'arrêt lyon-corbas- mmeabel-coindozechloé – 2015.
36. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org> (06/01/2017).
37. Cardiotoxicité et prise d'antipsychotiques: évaluation de l'allongement de l'intervalleQT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen 2012 .
38. LA SCHIZOPHRENIE, SES TRAITEMENTS ET LEUR EVOLUTION A L'HOPITAL RAVENEL DE 2000 A 2006. -François SCHNEIDER-UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY 1 (2009)
39. <https://www.ma-schizophrenie.com/prise-en-charge/traitements-des-schizophrenies/>.
40. <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2018/02/therapies-comportementales-cognitives-schizophrenie/>.
41. http://fichespsycho.acjq.qc.ca/mols_observance.html.
42. Reynaud M, Karila L, Aubin HJ, Benyamina A. Histoire de lutte contre le tabagisme et la création d'un dispositif de soins en tabacologie. In: Traité d'Addictologie. Lavoisier médecine; 2016. p. 539-542.
43. Morel A, Couteron J-P, Fouilland P. Tabac et Addiction. In: Aide-Mémoire d'Addictologie en 49 notions. Dunod; 2015. p. 121-133.
44. Reynaud M, Karila L, Aubin HJ, Benyamina A. Pharmacologie clinique du tabagisme. In: Traité d'Addictologie. Lavoisier médecine; 2016. p. 598-601.
45. Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2001;4(1):33-42.
46. Minkowski Eugene, La schizophrénie, Editions Payot, Paris.2002, P8
47. Monestés Jean-Louis, Op-cit. P.24.
48. Monestes Jean-Louis, Op-cit, P.29
49. Grunberg Lalonde, Psychiatrie clinique – approche bio-psychosociale, Editions ESKA S.A.R.L, Canada, 1988, P.324.
50. Poirier MF, Canceil O, Bayle F, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:529—37.
51. KingDon David.C et Turkin Gton Douglas, Thérapie cognitive de la schizophrénie, Editions De Boeck université, Paris2011, P.56.

Bibliographie des références

52. Herran A, De Santiago A, Sandoya M, et al. Determinants of smoking behaviour in outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2000;41:373—81.
53. Kelly C, Mccreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751—7.
54. Mccreadie RG. Scottish schizophrenia lifestyle group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003;183:534—9.
55. 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.
56. Levin ED, Wilson W, Rose J, et al. Nicotine—haloperidol interactions and cognitive performances in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:429—36.
57. Gourion David et Gut-Fayand, Op-cit,P.P.27.28
58. Monestés, Jean-Louis, Op-cit, P.24.
59. 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.
60. Minkowski Eugene, La schizophrénie, Editions Payot, Paris.2002, P8.
61. Gourion David et Gut-Fayand, Op-cit,P.44.
62. Granger Bernard et Naudin Jean, Op-cit, P.81
63. Monestés Jean-Louis, La schizophrénie, Editions Odile Jacob, Paris.2008, P19.
64. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115—21.
65. 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.
66. Pankow Gisela, L'être – là du schizophrène, 2eme Editions Aubier – Montaigne, paris, 2011, P.54.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

Bibliographie des références

70. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189—94.
71. Monestes Jean-Louis, Op-cit, P.35
72. Gourion David et Gut-Fayand Anne, Les troubles schizophréniques, vivre et comprendre, Ellipses Editions marketing.S.A Paris.2004,P.9.
73. Myers CS, Robles O, Kakoyannis AN, et al. Nicotine improves delayed recognition in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2004;174:334—40.
74. 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
75. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self-medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:1021—34.
76. 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.
77. Franck Nicolas, La schizophrénie, La reconnaître et la soigner, Editions Odile Jacob, Paris 2006, PP.18, 19.
78. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49:258—67.
79. Levin ED, Wilson W, Rose J, et al. Nicotine—haloperidol interactions and cognitive performances in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:429—36.
80. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, et al. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:124—6.
81. 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.
82. Granger Bernard, Naudir Jean, Op-cit, P.44.
83. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower ? *Schizophr Res* 2005;73:333—41.
84. Mori T, Sasaki T, Iwanami A, et al. Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;120:207—9.
85. Srinivasan TN, Thara R. Smoking in schizophrenia - all is not biological. *Schizophr Res* 2002;56:67—74.