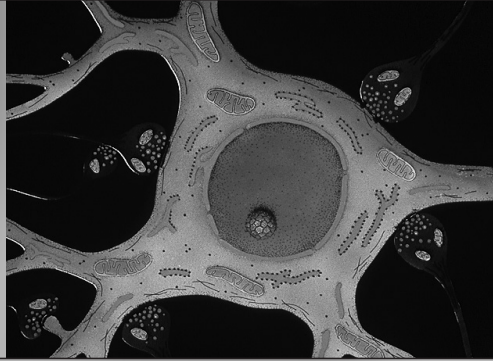


Supplément à Neurone 2004; Vol 9 (N°8)



# Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques

M Floris, D Lecompte, L Mallet,  
A De Nayer, C Mertens,  
F Vandendriessche, J Detraux

## TABLE DES MATIERES

<b><u>Introduction</u></b>	<b>3</b>	L'amygdale élargie	<b>11</b>
<b><u>Epidémiologie</u></b>	<b>4</b>	<b><u>Données pharmacologiques sur les produits consommés</u></b>	<b>12</b>
Incidence et prévalence	<b>4</b>	<b><u>Obstacles à la détection de la consommation de produits en général</u></b>	<b>13</b>
Population générale	<b>4</b>	Obstacles inhérents au médecin	<b>13</b>
Population schizophrène	<b>5</b>	Obstacles inhérents au patient	<b>13</b>
Variations dans l'incidence et la prévalence en rapport avec la personne, le temps et le lieu	<b>6</b>	Obstacles liés au sexe	<b>13</b>
Population générale	<b>6</b>	Obstacles liés à l'âge	<b>13</b>
Population schizophrène	<b>7</b>	Obstacles sociaux et culturels	<b>14</b>
Corrélations croisées	<b>7</b>	<b><u>Toxicomanie chez les patients schizophrènes</u></b>	<b>14</b>
Population générale	<b>7</b>	Incertitude diagnostique en cas de symptômes psychotiques et de consommation de produits	<b>14</b>
Population schizophrène	<b>7</b>	Epidémiologie clinique de la comorbidité	<b>14</b>
<b><u>Physiopathologie de la toxicomanie &amp; schizophrénie</u></b>	<b>8</b>	Répercussions de la toxicomanie sur l'évolution de la schizophrénie	<b>15</b>
Facteurs de risque	<b>8</b>	Evaluation des patients et diagnostic différentiel	<b>17</b>
Modèles sans neurotransmission	<b>9</b>	Possibilités pour le traitement du double diagnostic	<b>17</b>
Modèle bio-psychosocial	<b>9</b>	Prévention de la consommation de drogues chez les personnes atteintes de schizophrénie	<b>18</b>
Modèle de l'automédication	<b>9</b>	Traitement psychosocial	<b>18</b>
Modèle de dépendance primaire	<b>9</b>	Antipsychotiques et toxicomanie	<b>18</b>
Modèle de la stimulation	<b>10</b>	<b><u>Recommandations</u></b>	<b>21</b>
Modèle de la théorie sociale	<b>10</b>		
Modèle de neurotransmission: la voie dopaminergique mésolimbique	<b>10</b>		
Mécanismes moléculaires de la dépendance aux drogues	<b>11</b>		

## Introduction

### Perspective historique

Depuis l'arrivée du premier homme sur terre, l'on use et abuse de substances psycho-actives diverses. Ainsi, l'on a très vite brassé la bière (environ 8.000 avant J.C.), dès l'époque où les Mésopotamiens ont appris à fabriquer du pain à partir de levure. L'alcool lui-même existe certainement depuis le Paléolithique, ère à laquelle l'homme a laissé fermenter un mélange de jus de fruits, de graines et de miel. Le processus de distillation date de 800 après J.C. (Arabie). Les écrits anciens regorgent de descriptions de griserie et d'ivresse, ainsi que d'incitations à la modération. L'Ancien Testament, par exemple, réproche la consommation excessive d'alcool, tout en autorisant cependant une consommation modérée. L'utilisation de produits stimulants est également séculaire. Ainsi, les médecins chinois utilisent depuis plus de 5000 ans le Ma-huang, qui contient de l'éphédrine. L'inhalation de produits volatils pour provoquer l'euphorie peut être attribuée aux anciens Grecs, et diverses plantes psycho-actives sont utilisées dans le monde entier depuis des siècles, dans les groupes ethniques et culturels, comme un élément essentiel des activités religieuses, médicinales et culturelles. Avec des origines aussi longues et omniprésentes, il est évident que certaines personnes ne réussissent pas à maintenir leur consommation de produits psycho-actifs dans les normes en vigueur au sein de leur communauté plus large, bien que l'utilisation déviante puisse être jugée différemment par leur subculture (1).

Ce texte n'abordera pas les problèmes de l'alcool, de la nicotine ni de la caféine.

### Schizophrénie et toxicomanie

La toxicomanie est la principale comorbidité chez les personnes atteintes de schizophrénie (1). Elle entraîne le plus souvent les mêmes conséquences sociales, économiques, psychiatriques et médicales néfastes que chez les autres personnes, mais il existe d'autres conséquences sévères chez ces patients dont la demande d'aide est multiple (2). La toxicomanie a des répercussions profondes sur la sévérité

et l'évolution de la schizophrénie (2, 3), menace sévèrement l'efficacité du traitement (2), et perturbe considérablement la relation entre le patient et les dispensateurs de soins (3). Chez les patients schizophrènes ayant un double diagnostic, l'évolution de l'affection est plus négative et chaotique, les symptômes sont plus sévères, les hospitalisations sont plus fréquentes, et les récidives sont plus fréquentes que chez les patients qui ne présentent pas de toxicomanie associée. Les cannabinoïdes aggravent non seulement la psychose, mais semblent également aggraver et accélérer l'apparition de dyskinésie tardive (DT) (4). Même l'usage récréatif de marijuana peut aggraver la DT chez les patients schizophrènes traités par neuroleptiques (5). Les produits qui engendrent une dépendance peuvent également provoquer une résistance aux antipsychotiques, en modifiant les systèmes dopaminergiques mésolimbiques (6). En outre, la toxicomanie est associée à un risque accru de comportement violent et de suicide, et est souvent la cause de conflits intra-familiaux (2, 7). Les personnes atteintes de schizophrénie appartiennent aussi actuellement à un des groupes à plus haut risque pour le VIH. Il existe de nombreuses indications selon lesquelles la consommation de produits augmente considérablement le risque de relations sexuelles non protégées, qui sont la source primaire d'infection pour cette population. Enfin, l'abus de produits perturbe divers aspects du traitement de l'information, ce qui représente un gros problème pour les personnes atteintes de schizophrénie, étant donné le grand nombre de déficits cognitifs qui caractérise leur affection. Ces données soulignent la nécessité du traitement de la toxicomanie chez les patients atteints de schizophrénie (2).

La relation entre la schizophrénie et la toxicomanie est complexe, entre autres suite à l'hétérogénéité de ce sous-type de double diagnostic, déterminé en partie par les produits spécifiques qui sont consommés, la sévérité des troubles et la motivation du patient à gérer les deux problèmes. Malheureusement, la plupart des patients schizophrènes chez qui on pose le double diagnostic sont peu motivés à arrêter leur consommation de produits et nécessitent donc une approche nouvelle et novatrice. Il est possible que les personnes atteintes de schizophrénie tentent de contrôler leurs symptômes affectifs et/ou négatifs, parmi lesquels diminution de l'attention, anhédonie

et comportement asocial, au moyen d'automédication. Néanmoins, une approche efficace, tant des symptômes positifs que négatifs de la schizophrénie, est d'une importance capitale dans le traitement du patient présentant un double diagnostic (1). La première étape consiste cependant à détecter et diagnostiquer la toxicomanie associée elle-même.

La neurobiologie sous-jacente de l'accoutumance est liée à la voie dopaminergique mésolimbique. L'on suppose que le renforcement, le plaisir et la récompense sont régulés via cette voie, dans laquelle les centres importants sont surtout la région tegmentale ventrale et le noyau accumbens. Dans ce modèle, la libération de dopamine suscite le plaisir et la récompense. D'innombrables autres voies, dans lesquelles les opiacés endogènes interviennent également, influencent ce processus. Les récents développements dans les recherches en laboratoire, relatives à la toxicomanie, et dans la pharmacologie de la schizophrénie ouvrent de nouvelles possibilités pour la pharmacothérapie de la toxicomanie chez les patients schizophrènes. Les agonistes des récepteurs dopaminergiques D1 peuvent bloquer directement les besoins en stimulants, tandis que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 le font indirectement. Les nouveaux antipsychotiques ayant un antagonisme sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et/ou une activité stimulante sur 5-HT<sub>1a</sub> peuvent réduire la consommation de produits chez les patients schizophrènes qui combattent les symptômes négatifs ou les effets indésirables des neuroleptiques au moyen d'automédication. C'est la raison pour laquelle un aperçu des données relatives à l'utilisation des nouveaux antipsychotiques chez les patients psychotiques toxicomanes (3) peut s'avérer intéressant.

### La réalité

Les produits psycho-actifs sont utilisés en premier lieu pour provoquer des événements agréables, échapper à des événements désagréables, ou encore les éviter. Ces événements peuvent se produire à l'intérieur (pensées, sentiments, images) ou à l'extérieur (dans l'environnement, échanges avec les autres) de l'utilisateur. Ces stratégies sont fortement renforcées par les effets immédiats, déterminés par les propriétés pharmacologiques de la substance et le mode d'administration. La génétique et les processus

d'apprentissage peuvent également jouer un rôle dans les propriétés de renforcement positif des produits psycho-actifs. Les conséquences désastreuses ne se manifestent que des jours, voire même des années plus tard, et n'exercent donc pas autant de contrôle sur la consommation de produits que les effets immédiats, certainement pas lorsque la personne essaie d'échapper à ou d'éviter un événement aversif ou désagréable immédiat. Pour des raisons complexes, encore partiellement non élucidées, certaines personnes consomment fréquemment des produits, d'une manière qui est dangereuse ou néfaste pour elles-mêmes ou pour les autres. Ces modes d'utilisation sont classés dans le DSM-IV-TR sous la dénomination "troubles liés à l'utilisation d'une substance" (1).

## Epidémiologie

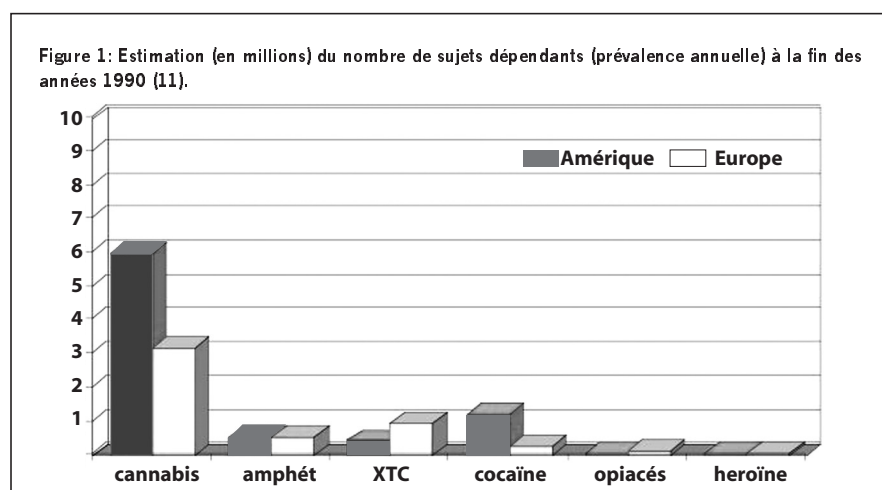
### Incidence et prévalence

#### Population générale

D'après une série coordonnée d'études prospectives de suivi, exécutées dans le cadre du National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program, le risque de trouble lié à l'utilisation d'une substance chez un adulte dans la population ordinaire des Etats-Unis est estimé à 1,1% par an. Environ 10 ans après les études sur le terrain de l'Epidemiology Catchment Area, le National Comorbidity Survey a fourni de nouvelles données épidémiologiques, recueillies de manière rétrospective et transversale, en complément de cette estimation du risque. Le **tableau 1** reproduit la probabilité estimée de dépendance aux drogues chez les toxicomanes, et ceci pour différentes catégories de drogues.

**Tableau 1: Estimation de la proportion d'utilisateurs de drogues qui sont devenus dépendants (8).**

Héroïne	23%
Cocaïne	17%
Autres stimulants que la cocaïne	11%
Cannabis	9%
Anxiolytiques, calmants & médicaments hypnotiques	9%
Analgésiques	9%
Produits psychédéliques	5%
Produits inhalés	4%



Ces estimations n'indiquent certainement pas quels sont les produits qui sont davantage associés à un risque supérieur de dépendance que d'autres. Dans la population générale, des facteurs exogènes exercent une influence, comme la disponibilité relative (p.ex. tabac par rapport à la cocaïne), ou la dépendance qui se développera dès le début de la consommation de drogues. En outre, certains toxicomanes ont disparu entre le moment de la première utilisation et l'évaluation de l'étude sur le terrain, soit parce qu'ils sont décédés, soit parce qu'ils ont disparu de l'échantillon de l'étude épidémiologique avant que l'on ait pu réaliser l'évaluation diagnostique (9).

L'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) a estimé à 1,5 million le nombre de consommateurs de drogues illégales problématiques dans l'Union européenne (par consommation de drogue problématique, l'OEDT entend utilisation intraveineuse ou prolongée d'opiacés, de cocaïne et/ou d'amphétamines). Cela représentait 2 à 7/1.000 habitants âgés de 15 à 64 ans. Le plus souvent, il s'agissait d'héroïnomanes (10).

**Tableau 2: Consommation de cocaïne en Amérique du Nord, Australie et Europe, prévalence annuelle (pourcentage de la population jeune et adulte) (11).**

Pays	Pourcentage de consommation de cocaïne
Finlande (1998)	0,2%
France (1995)	0,2%
Allemagne (1997)	0,6%
Pays-Bas (1998)	0,7%
Canada (1997)	0,7%
RU (1998)	1,0%
Australie (1998)	1,4%
Espagne (1997)	1,7%
EU (enquête familiale, 1998)	1,7%
EU (ONDCP, 1998)	3,0%

Outre ces 3 drogues illégales, le cannabis reste cependant la principale drogue provoquant de la dépendance en Europe. L'on a estimé que plus de 22 millions de personnes consomment du cannabis en Europe, ce qui correspond à 3,5% de la population âgée de 15 ans ou plus. Un problème plus récent est l'abus croissant de cocaïne en Europe. En dépit de cette augmentation, la consommation de cocaïne en Europe est toujours moindre qu'aux Etats-Unis (**Tableau 2, Figure 1**). D'autres sérieux problèmes de toxicomanie en Europe englobent la production illégale d'amphétamines et d'amphétamines hallucinogènes (p.ex. ecstasy), utilisées traditionnellement par de jeunes adultes dans les night-clubs et lors de sorties nocturnes (11).

Le Service d'Epidémiologie de l'Institut Scientifique pour la Santé Publique a estimé à 20.200 le nombre de toxicomanes âgés de 15 à 54 ans en Belgique en l'an 2000. Dans cette tranche d'âge de la population totale, 3,6 personnes sur 1.000 utiliseraient des drogues intraveineuses. Le Registre flamand de Toxicomanie donne une idée du nombre de personnes qui font appel aux secours pour des problèmes de drogues illégales. Les données enregistrées en 1999 figurent au **tableau 3** (10).

L'âge moyen du consommateur de drogues illégales nécessitant une assistance se situe entre 24 et 28 ans. Parmi les utilisateurs de cannabis enregistrés, nécessitant une assistance, trois quarts sont âgés de 15 à 24 ans.

Une étude récente de Patesson & Steinberg (2000) révèle que les Belges âgés de 18 à 55 ans utilisent de temps en temps du cannabis, à côté des stimulants légaux. 38,2% ont déjà consommé du cannabis et parmi eux, 12,4% le font quotidiennement. 8% de

**Tableau 3: Nombre d'utilisateurs de drogues illégales enregistrés dans le Registre flamand de Toxicomanie (10).**

Drogue illégale	Nombre d'utilisateurs	Pourcentage sur le groupe total de clients enregistrés (N = 15.436)
Amphétamines	2.588	16,8%
Cannabis	2.426	15,7%
Héroïne	2.250	14,6%
Cocaïne	2.257	14,6%

la population interrogée ont déjà essayé la cocaïne, 8% ont déjà touché à l'ecstasy et 7% aux amphétamines (12). Différentes études ont révélé qu'environ 17% des élèves flamands de l'enseignement secondaire consomment des drogues illégales. L'enquête réalisée parmi les élèves au cours de l'année scolaire 2000-2001 par la VAD (Association pour les Problèmes liés à l'Alcool et à d'autres Drogues) révèle que 10% des élèves consommaient des drogues illégales moins de une fois par mois à plusieurs fois par mois, tandis que 5,5% le faisaient au moins chaque semaine. Il s'agit essentiellement de la consommation de cannabis. Sur le nombre total de rhétoriciens interrogés, 5,1% ont consommé du cannabis au moins une fois par semaine au cours de l'année scolaire 2000-2001, tandis que 9,6% le faisaient moins souvent. 0,4% de tous les élèves consommait régulièrement de l'ecstasy ou des amphétamines. Si on ne prend en compte que le groupe de consommateurs, 34,7% des jeunes qui utilisaient du cannabis le faisaient au moins chaque semaine. Parmi ceux qui prenaient de l'ecstasy ou des amphétamines, un nombre relativement grand le faisait au moins chaque semaine (25,3% pour l'ecstasy et 20,6% pour les amphétamines) (10). Depuis cette publication, le statut légal du cannabis s'est modifié. Cependant, étant donné qu'il n'est pas nécessairement légal en toutes circonstances, nous continuerons à le considérer comme une drogue illégale dans ce texte.

### Population schizophrène

Dans la littérature publiée, la proportion de patients schizophrènes présentant une comorbidité liée à une consommation de drogues et/ou d'alcool varie énormément, allant de 10% à 70%. Cette dispersion observée est partiellement due à la variabilité dans le diagnostic des patients schizophrènes, aux caractéristiques liées à la personne, aux types de populations étudiées (p.ex. patients hospitalisés ou non, cliniques

ou non), et aux différentes définitions des troubles liés aux drogues et à l'alcool (p.ex. diagnostic selon le DSM-IV, preuve de la consommation au moyen d'une analyse d'urine toxicologique, et autres échel-

Selon James & Castle (2003), les études concernant la prévalence de la toxicomanie chez les personnes atteintes de schizophrénie présentent certains manquements, en l'occurrence:

- manque d'outils standardisés pour le diagnostic et la détermination du degré de l'utilisation de substances;
- mauvaises procédures de sélection en ce qui concerne les échantillons;
- biais de Berkson (l'effet qu'un trouble individuel est remarqué par les services est additif et entraîne de ce fait des chiffres de comorbidité plus élevés par rapport aux échantillons non cliniques);
- mauvaise distinction entre les différents degrés de consommation de substances;
- les chiffres de prévalence sont fortement influencés par les tendances locales et le statut légal et social de certains médicaments dans un environnement donné, ce qui entraîne que la généralisation des résultats n'est pas fiable (15).

En dépit de ces problèmes, le consensus général actuel est que les troubles liés à la consommation de produits surviennent plus souvent chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale. Dans un récent article de synthèse, Cantor-Graae et al. (2001) ont recensé 47 études qui ont enregistré la prévalence de toxicomanie/dépendance chez les personnes souffrant d'une affection psychotique, depuis 1990. Les chiffres de la consommation divergeaient très fort, en fonction des méthodes utilisées pour déterminer l'abus et des populations étudiées, mais les chiffres pour l'abus à vie d'une 'substance' semblaient converger autour de 40-60%. L'abus de plusieurs drogues est également caractéristique de ce groupe clinique (16). Dans un échantillon australien, Spencer et al. (2002) ont trouvé qu'environ 50% des patients psychotiques utilisaient régulièrement plus d'un produit (17). Le type de drogues utilisées dépend d'une part de leur disponibilité, et d'autre part, il s'avère qu'il s'agit surtout des drogues qui réduisent l'anhédonie. Mueser et al. (1990) signalent la répartition suivante, que l'on retrouve de manière quasi identique dans diverses études: cannabis (12,5-35,8%), stimulants (11,3-31%), hallucinogènes (5,7-15,2%), sédatifs (3,5-11,3%) et opiacés (2-9%) (13). Les chiffres européens sont reproduits au **tableau 4**. Il semble que, parmi la population schizophrène européenne, le produit engendrant une dépendance le plus utilisé soit le cannabis, tout comme dans la population européenne générale.

**Tableau 4: Etudes européennes concernant les chiffres de prévalence de toxicomanie/dépendance chez les patients schizophrènes depuis 1990 (16).**

Pays	Référence	Produit	Patients utilisateurs ou dépendants (%)
Espagne	Peralta & Cuesta (1992)	cannabis	24,2%
Allemagne	Soyka et al. (1993)	tous (patients hospitalisés)	21,8%
		tous (patients 'chroniques' résidentiels)	42,9%
Allemagne	Hambrecht & Häfner (1996)	cannabis	13,0%
Allemagne	Krausz et al. (1996)	tous	47,5%
Allemagne	Röder-Wanner & Priebe (1998)	cannabis	18,9%
RU	McPhillips et al. (1997)	cannabis le plus fréquent	63,0%
RU	Cantwell et al. (1999)	cannabis le plus fréquent	23,5%
Irlande	Kamali et al. (2000)	tous (alcool et cannabis les plus fréquents)	39,2%
		cannabis	16,7%
Suède	Cantor-Graae et al. (2001)	cannabis le plus fréquent	48,3%

Des études récentes indiquent que plus de 40% des patients psychotiques souffrent d'une toxicomanie concomitante. La plupart des rapports révèlent que le cannabis est le produit le plus fréquemment utilisé.

Même au sein du groupe des maladies mentales, les patients atteints de schizophrénie présentent de manière inquiétante de nombreux troubles liés à la consommation de substances. Les résultats de l'étude ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) démontrent qu'en ce qui concerne la comorbidité de toxicomanie, la schizophrénie arrive en deuxième place, après le trouble de personnalité antisociale. Les données de l'étude ECA révèlent également que les patients atteints de schizophrénie courent 6 fois plus de risque d'affections liées à des produits (autres que l'alcool) par rapport aux personnes qui n'ont pas de trouble mental (18). En ce qui concerne la prévalence de l'utilisation de substances dans la schizophrénie, les résultats de l'étude ECA concordent fort avec ceux d'autres études. Les chiffres relatifs aux troubles de l'utilisation d'autres produits (que l'alcool) varient, la cocaïne et le cannabis arrivant après l'alcool. L'utilisation de produits, tels que stimulants, hallucinogènes, opiacés, sédatifs-hypnotiques et autres est moins fréquente (14). Dans des populations indépendantes de patients schizophrènes, la prévalence à vie d'abus de - ou de dépendance à la - cocaïne varie de 15% à 50%; l'abus d'amphétamines, de 2 à 25%, et celui de cannabis, de 12 à 42% (13, 19-21).

En Belgique également, l'association de psychose et de consommation de produits est un problème croissant. Une étude réalisée voici plus de 10 ans au Centre Universitaire à Kortenberg, chez des patients hospitalisés pour un premier épisode psychotique, a démontré une utilisation régulière 'avouée' de drogues illégales chez 21% des patients. L'utilisation et/ou l'abus réels sont probablement encore plus élevés (22). Les données du PECC\* pour la Flandre et la Wallonie groupées indiquent un pourcentage respectif de 12,3% et 4,9%, en ce qui concerne l'utilisation de drogues douces et dures par des patients schizophrènes (communication

\* Le PECC (Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers) est un outil récemment développé, pour l'évaluation et le suivi des patients psychotiques, tant ambulants qu'hospitalisés. Cet outil permet d'évaluer, de manière précise et longitudinale, différents domaines - pertinents tant pour le patient que pour la planification et l'évaluation des interventions (23).

**Tableau 5: Données de comorbidité pour le département des psychoses aiguës et la population totale de la clinique St Camille à St-Denijs-Westrem.**

Année	Service des psychoses aiguës	Population totale de la clinique
1998	23,3%	pas de données
1999	21,7%	pas de données
2000	25,1%	7,5%
2001	32,1%	10,6%
2002	29,7%	10,1%

personnelle, De Hert M.). Le **tableau 5** reprend les pourcentages de comorbidité, tant pour le département des psychoses aiguës que pour la population totale de la clinique St Camille à St-Denijs-Westrem.

Donc, bien que les chiffres de comorbidité et la nature précise de cette comorbidité puissent varier quelque peu entre les différents groupes de patients étudiés, les troubles liés à la consommation de substances sont nettement plus fréquents qu'escompté chez les patients schizophrènes, et ils nécessitent une attention particulière dès l'instauration du traitement chez ces patients (14).

Le modèle multidirectionnel proposé (**Figure 2**) a été extrapolé par le groupe au départ de modèles antérieurs. Il reflète la dynamique du cercle vicieux que nous rencontrons souvent lors de l'association d'un trouble mental (p.ex. schizophrénie) et d'un problème de dépendance. Les différentes possibilités d'entrée dans ce processus sont représentées par les flèches avec points d'interrogations. Dans

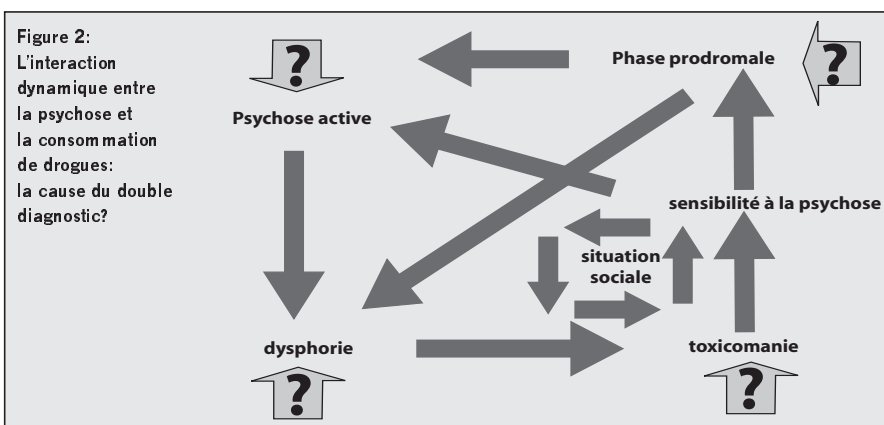
nos contacts avec les patients, il n'est souvent pas possible de déterminer cliniquement par quelle voie une personne est entrée dans le processus et de savoir si le problème de dépendance est la cause ou la conséquence du trouble mental.

## Variations dans l'incidence et la prévalence en rapport avec la personne, le temps et le lieu

### Population générale

Deux des découvertes les plus constantes dans les études épidémiologiques relatives à la dépendance aux drogues dans les sous-groupes de population sont que l'utilisation excessive touche surtout les hommes et les sujets âgés de 15 à 44 ans. Une découverte récente et intéressante, relative aux différences dans l'utilisation de drogues entre hommes et femmes aux EU, est que les hommes sont sur-représentés dans les stades les plus précoces d'intérêt vis-à-vis des drogues; par rapport aux femmes, les hommes sont plus exposés à la possibilité d'essayer des drogues illégales. Cependant, dès que la possibilité - même unique - se présente, la tentation d'essayer ces drogues est identique chez les hommes et les femmes. Dès le début de la consommation de drogues, les femmes courent pratiquement le même risque de dépendance que les hommes (12,6% contre 16,4%). L'alcool et le cannabis sont cependant deux exceptions intéressantes.

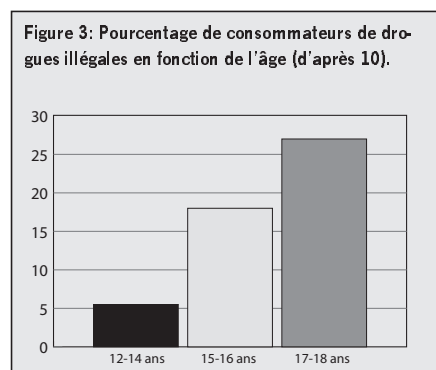
Si l'on étudie le nombre de cas aux EU en fonction d'une ligne de temps, on observe une augmentation nette de la prévalence de la consommation de drogues illégales au cours des 35 dernières années, surtout entre 1965 et 1980. Le risque de dépendance



aux drogues est nettement supérieur chez les personnes nées après la 2ème guerre mondiale, par rapport aux cohortes nées plus tôt.

Toutes ces observations épidémiologiques ont en commun le fait d'être descriptives, mais de n'offrir aucune explication à la variation constatée (9).

En Belgique, l'utilisation de drogues illégales diffère également fortement en fonction de l'âge (**Figure 3**) et du sexe. Le pourcentage d'adolescents qui ont pris du cannabis a fortement augmenté avec l'âge (de 0,8% à 12 ans à 28,7% à 18 ans). Pour les autres produits, l'on note également une augmentation avec l'âge, mais beaucoup plus réduite. L'on note plus d'adolescents ayant pris des drogues illégales que d'adolescentes (19,4% contre 11,7%) (10).



### Population schizophrène

La donnée la plus constante concernant les caractéristiques démographiques est que le profil de prévalence chez les patients schizophrènes suit les différences observées au niveau de l'âge et du sexe dans la population générale: les adolescents et les hommes courent davantage de risques de dépendance aux drogues et/ou à l'alcool que les sujets âgés et les femmes (14, 16, 24). En partant des mêmes données du PECC (voir ci-dessus), on n'a trouvé de différence significative en ce qui concerne l'utilisation de drogues douces par les patients schizophrènes qu'entre hommes (10,31%) et femmes (2,06%) ( $p < 0,001$ ). Cependant, il faut mentionner ici un nombre croissant d'indications selon lesquelles les problèmes de consommation de drogues sont insuffisamment diagnostiqués chez les femmes (14). L'on prend également de plus en plus conscience d'une toxicomanie associée dans les populations gériatriques (25). Néanmoins, chez les patients schizophrènes, la toxicomanie semble diminuer avec l'âge, tout comme dans la population générale. Un niveau d'instruction

plus faible semble également associé à un risque accru de dépendance (14). Ici aussi, les chiffres des EU dépassent de loin ceux des échantillons allemands, français, britanniques ou canadiens (Calgary, ville canadienne de taille moyenne à Alberta), surtout en ce qui concerne la prise de cocaïne (26-29). Il semble dès lors que, tout comme dans la population générale, le risque de problèmes de dépendance chez les patients schizophrènes varie en fonction des conditions environnementales, comme l'accessibilité et la culture locale concernant les drogues.

Il existe des données contradictoires en ce qui concerne les capacités fonctionnelles des patients schizophrènes toxicomanes, par rapport à celles des non-utilisateurs (30). Mueser et al. (1990) ont trouvé un niveau d'instruction plus faible chez des malades mentaux sévères consommant des produits, par rapport aux malades mentaux sévères qui ne présentaient pas de troubles liés à l'utilisation de produits (13). Par contre, Arndt et al. (1992) ont constaté une meilleure adaptation prémorbide chez les schizophrènes toxicomanes dits pathologiques (31). Les patients schizophrènes toxicomanes sont plus impulsifs (32, 33). C'est surtout le type paranoïde qui présente davantage de risque de toxicomanie associée, en l'occurrence un risque trois fois supérieur par rapport aux formes non paranoïdes, et même un risque huit fois supérieur par rapport au sous-type déficitaire (34).

**Tout comme dans la population générale, les patients schizophrènes jeunes et de sexe masculin courent davantage de risque de toxicomanie.**

### Corrélations croisées

#### Population générale

Sachant que l'identification des causes nous permettrait d'améliorer l'efficacité des traitements, les recherches dans ce domaine méritent une attention spécifique; nombreux sont ceux qui considèrent ces recherches comme l'une des principales priorités dans le domaine de l'épidémiologie.

Les troubles comme la dépendance aux drogues ne sont pas si faciles à approfondir; ce qui ressemble à première vue à une 'chaîne' causale simple est en fait, en y regardant de plus près, un 'réseau' multifactoriel complexe. Une tabulation croisée très simple des

données d'étude a révélé une relation entre l'âge lors de la première consommation de drogues illégales et le risque consécutif de problèmes de toxicomanie, parmi lesquels la dépendance aux drogues. Plus spécifiquement, pour les toxicomanes qui ont commencé jeunes, on a identifié un risque accru sur une période de 7 ans. Différents observateurs ont été convaincus par cette tabulation croisée et ont affirmé qu'il est possible de prévenir la dépendance aux drogues en retardant le début de la consommation de drogues illégales. Les simples tabulations croisées ne peuvent cependant pas exclure la possibilité d'une prédisposition sous-jacente commune, qui serait fixée dès la conception ou qui apparaît plus tard dans le développement. Elle ne s'exprimerait pas seulement par le plus jeune âge auquel commence l'utilisation de drogues, mais aussi par un risque accru de dépendance aux drogues. Si la prédisposition a une certaine influence sur l'âge auquel commence l'utilisation de drogues et sur le risque de dépendance à ces drogues, les efforts pour élever l'âge du début de la toxicomanie auront un effet limité sur le risque de dépendance aux drogues.

Dans le travail de Kandel & Davies, le processus naturel d'intérêt vis-à-vis des drogues est reproduit comme une série de développements, en stades où différents produits ont été testés. En premier lieu, il y a les

substances légales telles que bière ou vin, ensuite les alcools plus forts ou le tabac, enfin la marijuana comme première drogue 'illégale' de la série, suivie par d'autres drogues illégales. Le dernier développement dans la série de Kandel est l'utilisation de médicaments psychotropes prescrits; d'autres ont confirmé l'utilisation de drogues sur prescription comme stade ultime (9).

#### Population schizophrène

Diverses études axées sur l'étiologie et l'évolution de la schizophrénie ont évalué la relation entre l'âge lors du début de la schizophrénie et les caractéristiques prémorbides avant l'utilisation de drogues. Une constante est que les personnes chez qui la schizophrénie

a commencé plus tôt et qui présentent de meilleures caractéristiques prémorbides, courent davantage de risques de problèmes liés aux drogues et/ou à l'alcool (35, 36). Le couplage de ces symptômes peut sembler paradoxal; en cas de schizophrénie, le début à un âge plus jeune est typiquement associé à un moins bon fonctionnement prémorbide. Les auteurs ont regroupé ces deux observations en proposant que la consommation de produits – surtout ceux ayant des propriétés psychotogènes – peut abaisser l'âge de l'expression des symptômes schizophréniques par rapport au moment où ces symptômes se seraient manifestés en l'absence de toxicomanie. Le niveau supérieur d'adaptation sociale et sexuelle prémorbide chez les consommateurs d'alcool et d'autres produits s'explique par le concept que le souhait et la volonté d'utiliser et de se procurer ces produits (et l'alcool) nécessitent un niveau de fonctionnement qui fait défaut chez la plupart des personnes présentant des troubles schizophréniques (14).

Dixon et al. (1991) ont mentionné qu'un groupe mixte de toxicomanes (comprenant également des cocaïnomanes) présentait des niveaux moindres de symptômes négatifs que le groupe de non-utilisateurs (35). Lysaker et al. (1994) ont également relevé des différences considérables au niveau des échelles de symptômes négatifs, dans lesquelles les personnes consommant de la cocaïne présentaient des symptômes négatifs moins sévères que les personnes n'ayant pas d'antécédent de toxicomanie (37). Une étude de Salyers & Mueser (2001) a évalué 404 patients atteints de schizophrénie, de troubles schizo-affectifs ou schizophréniformes, et qui ont été hospitalisés récemment (p.ex. au cours des 3 derniers mois). Les toxicomanes avaient en général moins de symptômes négatifs, davantage de contacts sociaux, et leur fonctionnement socio-récréatif était meilleur. Néanmoins, on a évalué que ces personnes, et surtout les consommateurs de drogues, avaient également davantage de problèmes interpersonnels et familiaux, qu'ils étaient plus jeunes lors de la première hospitalisation psychiatrique, et qu'il y avait une plus grande probabilité d'hospitalisation récente. Donc, bien que les toxicomanes modérés fonctionnent peut-être mieux socialement à certains points de vue, ils ont probablement aussi des problèmes plus sévères au niveau de leurs relations interpersonnelles, surtout avec les membres de leur famille (38).

Il existe différentes explications possibles à l'association entre toxicomanie et niveaux moindres de symptômes négatifs. Premièrement, il est possible que les patients qui présentent davantage de symptômes négatifs soient moins tentés de rechercher et d'utiliser des drogues illégales, par manque d'aptitudes sociales nécessaires pour y parvenir, ou par manque d'intérêt pour les effets stimulants. Une deuxième possibilité est que la prise de cocaïne est devenue une automédication pour leurs symptômes négatifs, étant donné qu'une consommation de drogue illégale a permis aux volontaires du groupe de toxicomanes de réduire leurs symptômes négatifs. Une troisième hypothèse est que tant la toxicomanie que des niveaux moindres de symptômes négatifs sont caractéristiques d'un certain sous-type de schizophrénie, qui doit encore être défini (37). Cependant, il faut noter ici que la cocaïne, drogue la plus utilisée aux EU, semble spécifique du milieu socio-culturel des EU (**Tableau 2, Figure 1**). Certains auteurs de ce texte ont l'impression que la consommation de cocaïne par les patients psychiatriques belges reste en grande partie limitée à la manie.

Un début plus précoce de la toxicomanie et de meilleures caractéristiques prémorbides sont corrélés à une toxicomanie plus importante dans la population schizophrène.

## Physiopathologie de la toxicomanie & schizophrénie

### Facteurs de risque

#### *Facteurs génétiques*

#### **Le système dopaminergique et les gènes candidats**

Polymorphisme de Bal 1 pour D3, clivage phénotypique et le gène BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

Un excès d'homozygotie pour ce polymorphisme du récepteur D3 serait plus souvent associé à la toxicomanie qu'à la schizophrénie elle-même et à la réponse au traitement (39). Pour cet auteur, le polymorphisme de Bal 1 pour D3 et le BDNF semblent impliqués dans cette interaction complexe.

#### **Le système des cannabinoïdes et la schizophrénie**

Les résultats de l'étude de Leroy et al. (2001) suggèrent que des variants génétiques du récepteur CB1 (cannabinoïdes) sont couplés à différents risques de toxicomanie dans la schizophrénie. La transmission de CB1 est étroitement liée à la transmission dopaminergique. CB1 est surtout concentré dans les régions du système nerveux qui sont modulées par la dopamine. Une modification fonctionnelle du récepteur CB1 peut donc avoir des conséquences indirectes sur la régulation adaptative liée à la dopamine, et ceci peut à son tour influencer la prédisposition à la toxicomanie. Ces auteurs ont constaté une différence significative dans la fréquence du génotype gg chez les patients toxicomanes, par rapport aux patients schizophrènes non toxicomanes, mais pas de différences au niveau des allèles ou de la dispersion du génotype entre le groupe de patients schizophrènes pris dans son ensemble et un groupe témoin qui était apparié pour la race, l'âge et le sexe (40).

#### *Comorbidités psychiatriques*

Ces facteurs sont complexes et, bien que les corrélations soient fortes, l'étiologie est douteuse. Les personnes qui se retrouvent dans la zone des facteurs de risque psychologiques sont celles qui, selon le DSM-IV, entrent en ligne de compte pour un diagnostic sur l'axe I – comme les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, et dans une moindre mesure, la schizophrénie. Ceci englobe aussi des personnes qui entrent en ligne de compte pour un diagnostic sur l'axe II, comme par exemple le trouble de personnalité antisociale et le trouble de personnalité 'borderline' chez les adultes, ainsi que les troubles comportementaux chez les adolescents. Dans certains cas, la psychopathologie a fait son apparition avant la toxicomanie et elle était un facteur de risque supplémentaire pour le développement du trouble lié à l'utilisation de substances. Dans d'autres cas, les symptômes psychiatriques étaient la conséquence de la toxicomanie (1).



## Différents modèles théoriques essaient d'expliquer la comorbidité physiopathologique entre toxicomanie et schizophrénie.

### Modèles sans neurotransmission

L'acquisition d'une meilleure compréhension de la motivation sous-tendant la consommation de produits est une première étape importante dans le développement de traitements plus efficaces pour les personnes atteintes de troubles psychotiques.

Il est probable que plusieurs facteurs contribuent aux chiffres élevés de toxicomanie chez les personnes atteintes de troubles psychotiques et que beaucoup de ces facteurs sont identiques à ceux qui médient la toxicomanie chez les patients qui ne présentent pas ces troubles.

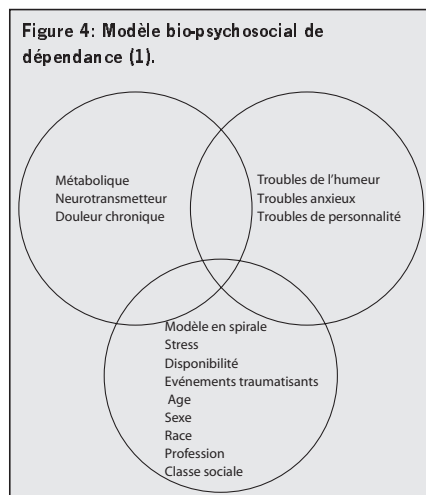
Les motifs de la consommation de produits par les personnes atteintes de schizophrénie sont mentionnés e.a. par James & Castle (2003):

- automédication: soulagement de symptômes inquiétants et/ou d'effets secondaires des médicaments;
- fortifiant: 'pour se sentir bien';
- motifs sociaux: 'les autres le font aussi';
- gestion des sentiments désagréables: 'pour oublier ses soucis';
- acceptation: 'pour en faire partie';
- modification de l'attitude morale par rapport à la consommation de drogues;
- accessibilité plus importante;
- soins psychiatriques ambulatoires (contrairement aux soins lors d'un séjour hospitalier) (15).

### Modèle bio-psycho-social

La **figure 4** montre un modèle bio-psycho-social, dans lequel les facteurs de risque ont été regroupés en trois cercles. Parmi les personnes utilisant divers produits, celles qui se retrouvent dans l'un de ces trois ensembles ont théoriquement un risque accru de développer un trouble lié à l'utilisation de produits, par rapport à une personne qui ne se retrouve dans aucun de ces ensembles. Les personnes qui se retrouvent dans plus d'un ensemble courent un risque encore plus grand, et celles qui peuvent être placées dans les trois cercles courent le plus grand risque de

développer un trouble si elles utilisent des produits psycho-actifs. Ce modèle semble également applicable à la population schizophrène (1).



### Modèle de l'automédication

Le concept d'automédication a été pendant des années la théorie dominante pour expliquer les chiffres plus élevés de toxicomanie chez les personnes atteintes de troubles psychotiques.

Selon l'hypothèse de l'automédication, les schizophrènes recherchent des produits spécifiques pour lutter contre des symptômes bien définis de la schizophrénie et/ou des effets secondaires des médicaments (14). Cette hypothèse repose sur deux prémisses de base. Premièrement, la prise de produits est entretenue par la nécessité de soulager ou corriger des déficits psychologiques ou une surcharge émotionnelle. La deuxième hypothèse est que l'utilisation de produits n'est pas volontaire. Elle est déterminée par une préférence pour des produits qui, de par leur action pharmacologique spécifique, forment le meilleur remède pour certains déficits liés au fonctionnement de l'ego. En effet, les avantages du renforcement peuvent inciter les patients souffrant de schizophrénie à consommer des produits (p.ex. tabagisme). Les patients atteints de schizophrénie présentent cependant aussi une consommation excessive de cannabis et de cocaïne. On sait que ces substances aggravent les symptômes de

délusions et d'hallucinations – effets indésirables qui peuvent être provoqués par les propriétés dopaminergiques des drogues sur le système mésolimbique. Naturellement, l'activation dopaminergique survient également dans les dendrites mésocorticaux et dans le cortex préfrontal lui-même. Ce mécanisme d'action particulier pourrait peut-être soulager les symptômes négatifs et peut donc être un remède pour ce que certains auteurs ont décrit comme le "reward-deficiency syndrome" (syndrome de déficience de récompense), une anomalie dont on suppose qu'elle touche les personnes atteintes de schizophrénie. On peut dès lors postuler que la diminution de l'anhédonie, l'amélioration des interactions sociales et d'autres effets stimulants similaires qui en résultent forment une récompense qui est suffisamment puissante pour contrecarrer les symptômes aversifs provoqués par ces drogues. Ainsi, il est également possible que l'activation de la fonction dopaminergique puisse réduire l'humeur négative, corrélée avec le parkinsonisme lié aux neuroleptiques – une propriété qui devrait une fois de plus renforcer l'utilisation de ces produits par les patients schizophrènes traités (41). Selon l'étude de Spencer et al. (2002), de nombreux répondants ont mentionné les mêmes motifs que la population générale, par rapport à l'utilisation de produits, bien qu'il existait des indications soutenant l'idée de l'automédication (17). Cependant, on n'a pas du tout retrouvé cette connexion dans l'étude réalisée par Addington & Duchak (1997)(42).

### Modèle de dépendance primaire

Récemment, l'hypothèse de l'automédication, généralement acceptée, a cependant été dénoncée par les partisans de la "théorie de la dépendance primaire" (41). L'hypothèse de la dépendance primaire suggère que la tendance à la dépendance aux drogues est elle-même un symptôme primaire de la schizophrénie, qui est le résultat direct de processus neuropathologiques favorisant le renforcement positif, ce qui renforce les réactions motivationnelles et comportementales par rapport aux produits provoquant une dépendance. Une caractéristique inhérente à cette hypothèse est que tant le syndrome schizophrénique que la sensibilité à la dépendance sont des symptômes primaires de la maladie, chacun étant provoqué directement par les substrats

neuropathologiques communs. Tant les symptômes de la schizophrénie que le comportement de dépendance sont des manifestations indépendantes de la même affection. Par contre, l'hypothèse de l'auto-médication affirme que la sensibilité à la dépendance est une réaction au syndrome schizophrénique ou aux effets secondaires des médicaments, et constitue par conséquent un symptôme secondaire. Une synthèse de Chambers et al. décrit un grand nombre d'observations neuro-scientifiques qui étayent la théorie de la dépendance primaire. Ces auteurs concluent que les patients atteints de schizophrénie présentent certaines anomalies primaires dans la formation de l'hippocampe et dans le cortex préfrontal – anomalies qui favorisent les effets de renforcement positif de la récompense par les drogues et qui réduisent la capacité d'une personne à freiner son comportement de recherche de drogues. On suppose que cette neuropathologie existante peut entraîner des réactions cérébrales favorisant le développement rapide de schémas compulsifs d'utilisation de drogues, raccourcissant ainsi le chemin vers la dépendance (41, 43). Ceci pourrait expliquer pourquoi différents membres de ce groupe trouvent que le choix de la consommation de produits est essentiellement déterminé par la disponibilité socioculturelle.

### *Modèle de la stimulation*

Une autre explication à la coexistence plus fréquente de dépendance et de schizophrénie est la possibilité que les drogues déclenchent l'expression clinique de l'affection psychotique. Ce point de vue est étayé par des études épidémiologiques et cliniques qui démontrèrent que la toxicomanie chez les jeunes est couplée à un risque accru de développer une psychose au cours des années ultérieures, que deux tiers des personnes présentant un premier épisode de schizophrénie et une problématique de dépendance associée ont utilisé des drogues au cours des phases prémorbides ou prodromales, donc au cours des phases précédant l'apparition des premiers symptômes positifs, et que l'utilisation de drogues par des patients atteints de schizophrénie en rémission est associée à un risque accru de rechute précoce. Il faut cependant noter que les chiffres d'incidence pour la schizophrénie n'ont pas augmenté au cours des 30 dernières années, tandis que la prévalence mondiale de toxicomanie a augmenté de manière exponentielle. C'est pourquoi il

semble improbable que la toxicomanie suffise à elle seule pour provoquer la schizophrénie. Elle pourrait cependant simuler l'expression clinique d'une affection schizophrénique (41).

### *Modèle de la théorie sociale*

D'autres causes de comorbidité peuvent être recherchées dans l'environnement social à haut risque dans lequel doivent vivre de nombreuses personnes schizophrènes. La variation des chiffres de prévalence entre les catégories démographiques suggère que de tels facteurs externes jouent également un rôle important dans l'apparition de la problématique de double diagnostic. On ne peut nier l'accès aux drogues et l'incitation de l'environnement, auxquels de nombreux schizophrènes sont exposés. C'est surtout le cas dans les régions urbanisées, où de nombreux patients schizophrènes vivent dans des conditions socialement très pathologiques, soit sans abri, soit disposant seulement d'un logement temporaire; donc, en d'autres termes, dans un environnement où le commerce de drogues est davantage présent (41). Mueser et al. (1992) ont constaté des glissements dans l'utilisation des drogues sur une période de 8 ans, chez les personnes présentant des troubles bipolaires, une dépression i.e.z., et la schizophrénie, qui reproduisaient les modifications de schémas de consommation de drogues dans l'environnement (36).

### **Modèle de neurotransmission: la voie dopaminergique mésolimbique**

L'on admet que la voie de renforcement et de récompense dans le cerveau est la voie dopaminergique mésolimbique. Certains la considèrent même comme le 'centre cérébral du plaisir', et considèrent la dopamine comme le 'neurotransmetteur du plaisir'. Il existe de nombreux circuits de réaction naturels pour inciter les neurones dopaminergiques mésolimbiques à la libération de dopamine, allant de prestations intellectuelles ou sportives, à l'écoute d'une symphonie ou à l'atteinte de l'orgasme. On les appelle parfois des 'paroxysmes naturels'. Les afférences de la voie de réaction mésolimbique, qui entraînent ces paroxysmes naturels, englobent une incroyable 'alchimie' de substances naturelles endogènes. Ainsi, il existe la morphine/l'héroïne

cérébrale endogène (endorphines), la marijuana cérébrale endogène (anandamide), la nicotine cérébrale endogène (acétylcholine), et la cocaïne et les amphétamines cérébrales endogènes (la dopamine elle-même) (44).

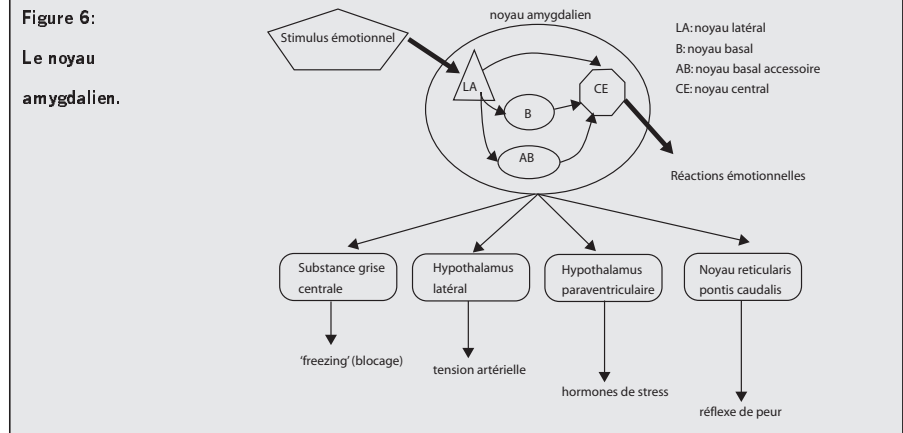
Les innombrables produits psychotropes qui sont consommés aboutissent tous à la libération mésolimbique de dopamine, souvent d'une manière plus explosive, produisant davantage de plaisir que la libération naturelle. Ces drogues passent pour des neurotransmetteurs cérébraux et stimulent directement les récepteurs cérébraux spécifiques de ces drogues, ce qui entraîne la libération de dopamine. Etant donné que le cerveau lui-même utilise déjà des neurotransmetteurs ressemblant aux drogues, il n'est plus nécessaire d'obtenir la récompense de manière naturelle. En effet, une drogue peut procurer une récompense beaucoup plus intense, immédiatement et à la demande, par rapport à un paroxysme naturel provoqué par le propre système cérébral. D'autre part, contrairement à un paroxysme naturel, une récompense provoquée par des drogues entraîne un apport tellement puissant de dopamine vers les récepteurs dopaminergiques D2 limbiques post-synaptiques, que ces récepteurs 'aspirent' ardemment à de plus grandes quantités, pour compenser la dopamine dès que l'action en est amortie, ce qui entraîne la recherche de davantage de drogues par la personne. Ceci ébauche le cercle vicieux.

Comme il semble exister une portée optimale dans la stimulation renforçante du récepteur D2 par le système dopaminergique mésolimbique, le risque de devenir toxicomane peut dépendre du nombre de récepteurs que possède une personne. Ainsi, la prise d'une drogue par des personnes qui ne possèdent que quelques récepteurs n'aura initialement pas autant d'effet (mais suffisamment pour inciter à un nouvel usage). Cependant, au fur et à mesure que la dose augmente, le produit procurera de plus en plus de satisfaction. Chez les personnes possédant beaucoup de récepteurs pour une drogue donnée, la prise de cette drogue tournera mal, parce que l'effet sera trop fort, et elles ne voudront pas la réessayer. On peut également affirmer que le système de récompense interne des personnes possédant trop peu de récepteurs ne fonctionne pas bien au début. Ceci pourrait les prédisposer à continuer à

essayer les drogues, pour compenser la diminution de l'activité endogène naturelle de leurs circuits de récompense. Des études réalisées chez des alcooliques, des personnes qui prennent de la cocaïne et des amphétamines démontrent qu'une réaction initiale faible (juste assez pour recommencer) à une drogue prédit un risque élevé d'abus final, tandis qu'une réaction initiale plus forte à une drogue (nausées) prédit un faible risque d'abus (44).

### Mécanismes moléculaires de la dépendance aux drogues

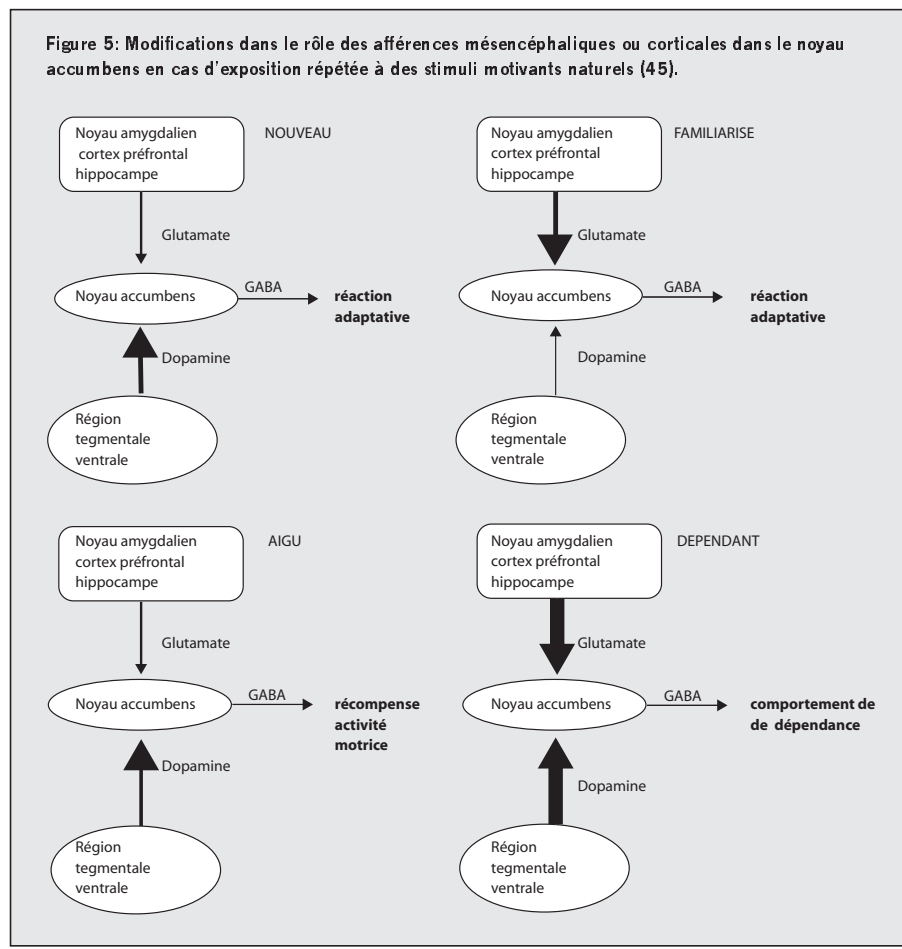
Une hypothèse dominante est que l'activation du CREB (cAMP response element binding protein) par les drogues dans les centres de motivation du cerveau est à la base de quelques propriétés fondamentales communes de la dépendance aux drogues observée cliniquement. Ces centres englobent le noyau accumbens, la région tegmentale ventrale, le noyau amygdalien, l'hippocampe, l'hypothalamus latéral et le cortex frontal. CREB et  $\Delta$ FosB, deux facteurs de transcription,



sont induits dans le noyau accumbens. Une exposition chronique aux drogues active CREB dans cette région, mais cette activation disparaît en quelques jours après l'arrêt de la drogue. Par contre,  $\Delta$ FosB persiste jusqu'à 2 mois dans le cerveau, ce qui signifie qu'il génère un signal beaucoup plus long que CREB. Et tandis que l'activation de CREB semble médier un état de récompense plus faible et une réactivité émotionnelle moindre, l'accumulation de  $\Delta$ FosB génère un état de sensibilité renforcée à la drogue et une pulsion plus marquée pour un comportement de récompense (46).

### 'L'amygdale élargie' (Figure 6)

L'on admet que 'l'amygdale élargie' est un concept utilisable dans la recherche sur la dépendance aux drogues. Il s'agit d'un modèle composé, comparable sur le plan de la conception au système limbique, par exemple. L'amygdale élargie, qui n'englobe pas le noyau amygdalien cortical basal latéral, se compose de zones centrales et médiales, définies par leurs relations avec les noyaux amygdaliens, respectivement centraux et médiaux. Il est caractérisé par des connexions associatives longues et remarquablement nombreuses et possède de longs dendrites vers les centres autonomes et somato-moteurs dans l'hypothalamus latéral, le tronc cérébral (partie centrale) et l'hypothalamus médial, lié à la fonction endocrinienne (partie médiale). L'amygdale élargie, tout comme le striatum ventral, reçoit essentiellement des signaux des régions non isocorticales des lobes limbiques majeurs, incluant le noyau amygdalien cortical basal latéral. Elle forme donc une structure annulaire dont la localisation est stratégique, qui peut coordonner les activités dans les régions des lobes limbiques multiples pour le développement de comportements cohérents par les canaux efférents bien établis. Certains auteurs discutent encore pour savoir si l'amygdale élargie est un concept déterminant. Néanmoins, le modèle est considéré comme utilisable dans certaines études sur la dépendance aux drogues et d'autres comportements spécifiques, allant de la peur et de l'anxiété au comportement sexuel et au désir, et obtient un succès croissant dans d'autres domaines plus directement liés à la psychiatrie (47).



## Données pharmacologiques sur les produits consommés

Tableau 6: Données pharmacologiques et symptômes spécifiques en cas de consommation de catégories de produits (excepté alcool, tabac et caféine) sans comorbidité (44).

<p><b>Cocaïne</b></p> <p><b>Pharmacologie:</b> agit comme inhibiteur compétitif de la recapture de la dopamine dans la fente synaptique, ce qui augmente la concentration de dopamine dans la fente, entraînant l'activation des récepteurs dopaminergiques de types 1 et 2. En outre, la cocaïne augmente la neurotransmission de norépinéphrine et de sérotonine via l'inhibition de la recapture, mais ces monoamines ne jouent pas un rôle dominant dans les effets sur le SNC (Jaffe, 1999).</p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> euphorie, humeur gaie, dépression, irritabilité, agitation, anxiété, attaque de panique, psychose aiguë avec hallucinations, paranoïa, comportement violent.</p> <p><b>Général:</b> perte de poids.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> sinusite chronique, œdème nasal unilatéral, perforation du septum.</p> <p><b>Respiratoire:</b> (si fumée) coloration noire de la salive, toux, dyspnée, hypersensibilité, pneumonie, pneumothorax spontané.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> spasme vasculaire coronaire pouvant entraîner de l'angor ou un infarctus myocardique, arythmie (tachycardie sinusale, fibrillation ventriculaire).</p>	<p>sont scindées pour former les endorphines ou encéphalines, qui sont stockées dans les neurones aux opiacés. On suppose qu'elles sont libérées lors de la neurotransmission, pour médier les actions opioïdes endogènes. Le nombre précis et la fonction des opiacés endogènes, leurs récepteurs et leur rôle dans l'analgésie et d'autres mécanismes dans le SNC restent cependant encore en grande partie inconnus.</p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> douleur disproportionnée par rapport aux signes physiques, comportement de recherche de drogues, euphorie, dysphorie, hébétude, troubles de l'attention.</p> <p><b>Général:</b> hyperthermie, sudation.</p> <p><b>Peau:</b> hyperpigmentation au niveau des veines, abcès, lésions d'injections, ictère.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> myosis.</p> <p><b>Respiratoire:</b> dépression respiratoire.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> hypertension, tachycardie, endocardite (surtout endocardite droite).</p> <p><b>Gastro-intestinal, abdominal:</b> nausées, dysfonction hépatique, constipation.</p>	<p><b>Calants/ hypnotiques</b></p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> comportement excessif, humeur labile, diminution de l'attention, insomnies, anxiété, trous de mémoire, "signe du sac en plastique", la famille du patient apporte un énorme sac rempli de différents calmants lorsque le patient demande ses médicaments.</p> <p><b>Général:</b> sudation.</p> <p><b>Respiratoire:</b> dépression respiratoire.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> hypotension, tachycardie.</p> <p><b>Gastro-intestinal, abdominal:</b> nausées.</p>
<p><b>Marihuana</b></p> <p><b>Pharmacologie:</b> les préparations de cannabis sont fumées pour provoquer la libération des substances psychoactives, les cannabinoïdes, surtout le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Ces substances fumées interagissent avec les récepteurs endogènes aux cannabinoïdes dans le cerveau, pour stimuler la libération de dopamine dans le système de récompense mésolimbique.</p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> humeur gaie, euphorie, agitation, confusion, hallucinations gênantes, réactions de panique, paranoïa, diminution de concentration, syndrome de amotivation.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> conjonctivite, sécheresse des muqueuses, pupilles dilatées.</p> <p><b>Respiratoire:</b> toux sèche, cancer du poumon, affections pulmonaires obstructives chroniques, exacerbations de l'asthme, obstruction nasale, maux de gorge.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> tachycardie, élévation de la tension artérielle systolique en position couchée, chute de la tension artérielle systolique en position debout.</p>	<p><b>Hallucinogènes, LSD, PCP</b></p> <p><b>Pharmacologie:</b> les hallucinogènes interagissent de manière assez complexe avec les systèmes des neurotransmetteurs, mais une des actions les plus remarquables est l'action en tant qu'agoniste des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>. Les hallucinogènes ont certainement encore plus d'effets sur d'autres récepteurs 5HT (surtout les auto-récepteurs 5HT<sub>1A</sub> somatodendritiques) et aussi sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs, surtout la norépinéphrine et la dopamine, mais l'importance relative de ces autres mécanismes est moins bien connue. La MDMA semble également libérer de manière puissante la sérotonine et peut même détruire les dendrites des axones sérotoninergiques, tout comme d'autres drogues dont la structure est apparentée. Cependant, l'action qui semble expliquer un mécanisme commun à la plupart des hallucinogènes est la stimulation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>. Les hallucinogènes peuvent produire une tolérance incroyable, parfois après une dose unique. L'hypothèse est que la désensibilisation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> est à la base de cette tolérance clinique et pharmacologique rapide. Le PCP est un antagoniste à canal ouvert des récepteurs au glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Il bloque spécifiquement ces récepteurs et diminue l'influx de calcium dans la cellule.</p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> LSD: euphorie, réactions psychotiques, flashbacks. PCP: délire, psychose, schizophrénie, dépression.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> PCP: sialorrhée, dysarthrie, nystagmus.</p> <p><b>Respiratoire:</b> PCP: dépression respiratoire.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> PCP: choc cardiogénique.</p>	<p><b>Amphétamines</b></p> <p><b>Pharmacologie:</b> les amphétamines (essentiellement les d-amphétamines) et les dérivés apparentés, comme la métamphétamine, libèrent également de la dopamine, selon un mécanisme comparable à celui décrit pour la cocaïne. Les amphétamines et dérivés apparentés ont également une action libératrice plus faible au niveau des synapses noradrénergiques, et certains dérivés amphétaminiques libèrent également de la sérotonine. Récemment, on a découvert un nouveau système de neurotransmetteurs, appelé les 'peptides de transcription régulés par la cocaïne et les amphétamines' (CART), qui peut être impliqué dans la régulation des systèmes neuronaux en cas de toxicomanie.</p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> euphorie, augmentation de l'estime de soi, grandiloquence, méfiance, vigilance excessive, anxiété, paranoïa, délire, hallucinations, délusions.</p> <p><b>Général:</b> hyperthermie, sudation.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> larmoiement, acouphènes, diplopie, halitose, épistaxis.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> tachycardie, hypertension, arythmie.</p> <p><b>Gastro-intestinal, abdominal:</b> douleurs abdominales, nausées, hépatite avec vomissements.</p>
<p><b>Opiacés</b></p> <p><b>Pharmacologie:</b> les opiacés agissent au niveau de différents récepteurs, que nous appelons récepteurs aux opiacés. Le cerveau fabrique ses propres substances endogènes opioïdes, qui sont parfois appelées les "morphines cérébrales endogènes". Il s'agit de peptides dérivés de protéines précurseurs, que nous appelons pro-opiomélanocortine (POMC), pro-encéphaline, et prodynorphine. Des fractions de ces protéines précurseurs</p>	<p><b>Agents inhalés</b></p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> syndrome cérébral organique aigu, réaction psychotique aiguë, euphorie, comportement excessif.</p> <p><b>Général:</b> vêtements imbibés de produits chimiques.</p> <p><b>Peau:</b> dermatite, brûlures chimiques et thermiques.</p> <p><b>Tête, yeux, ORL:</b> œdème du visage (faciès lunaire), cavité hippocratique, voix plus grave.</p> <p><b>Respiratoire:</b> laryngospasme qui immobilise les voies respiratoires, infiltrat pulmonaire.</p> <p><b>Cardiovasculaire:</b> arythmie.</p> <p><b>Gastro-intestinal, abdominal:</b> dysfonction hépatique, ictère.</p> <p><b>Stéroïdes anabolisants</b></p> <p><b>Psychiatrie/comportement:</b> agressivité accrue</p> <p><b>Peau:</b> oedème périphérique, acné, gynécomastie.</p>	

Autant que les auteurs sachent, un tel tableau n'existe pas encore pour les personnes schizo-phrènes toxicomanes.

Etant donné que la cocaïne peut induire une psychose schizo-phrénique, il faut mentionner son influence sur le système neuronal dopaminergique.

Une intoxication répétée à la cocaïne peut provoquer des adaptations complexes au niveau du système neuronal dopaminergique. Ceci entraîne tant la tolérance que le phénomène inverse, appelé sensibilisation ou tolérance inverse. En cas d'utilisation répétée, la cocaïne entraîne donc une libération croissante de dopamine. Dans ce cas, les doses de cocaïne qui n'induisaient auparavant que de l'euphorie, peuvent provoquer une psychose paranoïde aiguë, que l'on ne peut quasi pas distinguer de la schizo-phrénie paranoïde. Ce n'est pas tellement surprenant, étant donné que la principale hypothèse relative à l'étiologie des symptômes positifs de la psychose se rapporte à une activité dopaminergique accrue dans cette même voie dopaminergique mésolimbique. Lorsque les propriétés de renforcement de la cocaïne, médiées par une stimulation légère à modérée des récepteurs D2 dans cette voie réactionnelle, sont tellement positives qu'elles en deviennent dérangeantes (p.ex. la tendance compulsive à l'euphorie et au plaisir par stimulation 'délicieuse' de ces récepteurs), il se produit finalement une sensibilisation de ces récepteurs et l'induction d'hyperactivité de ce circuit réactionnel. De ce fait, la physiopathologie qui est à la base des symptômes positifs de la schizo-phrénie est reproduite. Cette complication consécutive à l'abus de cocaïne implique une utilisation chronique pour pouvoir sensibiliser le système dopaminergique mésolimbique, qui finit par libérer progressivement de plus en plus de dopamine, jusqu'à ce que l'abus répétitif de cocaïne dégénère en une psychose nette. Il est intéressant de voir que le traitement par de nouveaux antipsychotiques bloquant les récepteurs dopaminergiques, ou des neuroleptiques classiques, peut également soulager les symptômes de l'intoxication à la cocaïne, comme l'analogie avec la schizo-phrénie permet de s'y attendre (44).

## Obstacles à la détection de la consommation de produits en général

### Obstacles inhérents au médecin

Les obstacles possibles au niveau du médecin sont:

- manque des connaissances nécessaires et des capacités techniques pour poser le diagnostic et instaurer un traitement,
- émotions négatives vis-à-vis du patient toxicomane, sous forme de jugements de valeur, colère et indignation, anxiété, apathie et indifférence, et évitement (1).

### Obstacles inhérents au patient

Les obstacles inhérents au patient sont les tactiques utilisées pour dissimuler, nier, camoufler, ou minimiser la toxicomanie. Les patients présentant un trouble lié à l'utilisation de substances essaient également de dissimuler leur consommation, dans le cadre du comportement de recherche de drogues, voire même de la justifier, lorsqu'ils essaient de se procurer des produits psycho-actifs chez les soignants, ou chez toute personne qui se trouve en mesure de procurer le produit contrôlé recherché.

manipulations que certains patients utilisent lorsqu'ils recherchent activement leurs drogues peuvent également faire partie d'un trouble de personnalité associé (1).

### Obstacles liés au sexe

Dans notre culture, la toxicomanie féminine est traditionnellement moins acceptée, ce qui peut entraîner des sentiments de culpabilité et de honte plus marqués, l'isolement, ou l'alcoolisme et la toxicomanie clandestins. Ceci peut retarder la détection et le traitement de l'affection, tandis qu'entre-temps, des complications peut-être plus sévères sont déjà apparues.

Des problèmes diagnostiques uniques et souvent subtils surgissent chez les patientes en obstétrique. Les troubles liés à la prise de substances peuvent passer inaperçus chez les femmes enceintes (1).

### Obstacles liés à l'âge

Deux problèmes continuent à caractériser la toxicomanie chez les adolescents dans les soins de santé:

- l'ampleur du problème chez les adolescents est sous-estimée ou non reconnue;
- l'absence relative de programmes thérapeutiques pour les adolescents dépendants.

## La toxicomanie chez les adolescents et les patients âgés est souvent non identifiée.

Souvent, il s'avère complexe de faire une distinction entre de réels problèmes médicaux et des plaintes simulées lorsque le patient essaie de se procurer ses produits. Parfois, le patient souffre d'un réel problème médical, consécutif à sa consommation de produits, comme amnésie, psychose, dépression, anxiété, insomnies ou dysfonction sexuelle. Le médecin doit être bien formé à pouvoir repérer les tentatives les plus souvent utilisées pour éluder la détection et intervenir de manière constructive en visant la guérison, plutôt que d'agir sous l'emprise de la colère ou au départ de stéréotypes négatifs. L'escroquerie et les

Les troubles liés à l'utilisation de substances par les sujets âgés se caractérisent également par de grandes différences par rapport à la population adulte générale. Les patients âgés qui présentent des troubles précoces liés à l'utilisation de substances, sont plus souvent caractérisés par: antécédents familiaux de toxicomanie, affections organiques, troubles de personnalité, schizo-phrénie, niveau socio-économique moindre, et sous-alimentation. Ceux qui présentent des troubles plus tardifs liés à la prise de substances ont des antécédents économiques et psychiatriques plus stables, avec moins de toxicomanie dans la famille.

## Obstacles sociaux et culturels

La culture a une forte influence sur la perception de la consommation de substances, et sur la recherche – ou non – d'aide dans ce cas. Les problèmes liés à l'assurance maladie et au chômage entravent souvent tant le diagnostic que le traitement. L'accès aux soins de santé et la possibilité de dépistage et de détection des problèmes dus à la consommation de substances peuvent être influencés par des aspects géographiques (1).

## Toxicomanie chez les patients schizophrènes

### Incertitude diagnostique en cas de symptômes psychotiques et de consommation de produits

Même pour le médecin le plus expérimenté, il est souvent difficile d'établir si une personne souffre de schizophrénie ou d'un trouble psychotique induit par des substances, étant donné que la seule prise de ces substances peut déjà induire ou entretenir les symptômes psychotiques (p.ex. cocaïne). En outre, les patients qui utilisent des produits ne sont souvent pas très compliants au traitement. Les récurrences psychotiques peuvent être imputables au non-respect du traitement. Les manifestations cliniques spécifiques chez le patient dépendent de nombreux facteurs, parmi lesquels le produit spécifique qui est utilisé, la dose, la durée d'utilisation, la tolérance personnelle vis-à-vis du produit, l'intervalle depuis la dernière dose, les attentes de la personne quant aux effets du produit, et l'environnement ou le milieu dans lequel le produit est consommé. Le tableau clinique varie en fonction des différents stades de l'utilisation de substances: intoxication, sevrage ou usage chronique.

Dans une étude réalisée chez 165 patients atteints de psychose chronique et utilisant de la cocaïne, Shaner et al. (1993) sont arrivés à la conclusion que même après une période d'évaluation de 6 semaines, on ne pouvait poser de diagnostic définitif dans 93% des cas, par abstinence insuffisante (78%), mauvaise mémoire (24%), et/ou rapports inconstants de la part du patient (20%). Pour pallier aux problèmes de mauvaise mémoire et de rapports inconstants, on peut obtenir

Tableau 7: Symptômes, diagnostics et produits consommés (50).

	Dépendance	Accoutumance	Intoxication	Sevrage	Déire d'intoxication	Déire de sevrage
Amphétamines	X	X	X	X	I	
Cannabis	X	X	X		I	
Cocaïne	X	X	X	X	I	
Hallucinogènes	X	X	X		I	
Agents inhalés	X	X	X		I	
Opiacés	X	X	X	X	I	
Phencyclidine	X	X	X		I	
Calmants, hypnotiques, ou anxiolytiques	X	X	X	X	I	O
Plusieurs produits	X	X	X	X	I	O
Autres	X	X	X	X	I	O

	Démence	Trouble amnésique	Troubles psychotiques	Troubles de l'humeur	Troubles anxieux	Dysfonction sexuelle	Troubles du sommeil
Amphétamines			I	I/O	I	I	I/O
Cannabis			I	I			
Cocaïne			I	I/O	I/O	I	I/O
Hallucinogènes			I*	I	I		
Agents inhalés	P		I	I	I		
Opiacés			I	I		I	I/O
Phencyclidine			I	I	I		
Calmants, hypnotiques, ou anxiolytiques	P	P	I/O	I/O	O	I	I/O
Plusieurs produits							
Autres	P	P	I/O	I/O	I/O	I	I/O

\*Egalement trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes (flashbacks).  
 Remarque : X, I, O, I/O, ou P indique que la catégorie existe dans le DSM-IV.  
 I indique en outre que la caractéristique "avec début pendant l'intoxication" peut être observée pour cette catégorie (excepté pour le délire d'intoxication).  
 O indique que la caractéristique "avec début pendant le sevrage" peut être observée pour cette catégorie (excepté pour le délire de sevrage).  
 I/O indique que l'on peut observer aussi bien "avec début pendant l'intoxication" que "avec début pendant le sevrage" pour la catégorie.  
 P indique qu'il s'agit d'un trouble persistant.

des informations complémentaires au départ de graphiques cliniques et de l'hétéro-anamnèse (p.ex. famille, amis, personnel divers) (48). D'autres informations utiles que ces sources peuvent fournir englobent l'évaluation de l'âge lors du début de la consommation, par rapport au début des symptômes psychotiques, l'intervalle entre la prise de produits et les symptômes psychotiques, et les antécédents familiaux. En cas d'incertitude diagnostique, on peut penser à un trouble par utilisation de substances lorsque le patient a une longue histoire familiale de toxicomanie, lorsqu'il a commencé jeune sa consommation (surtout prise de cocaïne ou d'amphétamines), lorsque les symptômes psychotiques sont apparus après utilisation de substances (49), ou en cas de prédominance d'hallucinations visuelles.

## Epidémiologie clinique de la comorbidité

Bien qu'il existe une certaine variabilité au niveau des procédures de sélection utilisées et des outils d'évaluation, les chiffres rapportés quant à la consommation associée de produits chez les schizophrènes sont constamment élevés. Tout comme dans la population générale, les cinq produits les plus utilisés par les personnes atteintes de schizophrénie sont: caféine, nicotine, alcool, marijuana, et cocaïne. Dans le cadre psychiatrique, les chiffres actuels de consommation varient de 40% à 80%, avec une consommation fréquente de plusieurs produits (51-53). Une étude réalisée dans le *Connecticut Mental Health Center* a révélé que 45% des patients ambulants atteints de

**Le diagnostic différentiel de la schizophrénie aiguë et de la psychose due à la prise de substances peut être compliqué.**

schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif présentait simultanément un trouble lié à l'utilisation de substances, parmi lesquels 20% pour la cocaïne et 15% pour la marijuana. La majorité (77%) des patients présentant un double diagnostic étaient peu motivés à arrêter leur consommation. La motivation variait également en fonction du produit consommé (54).

**Les produits les plus utilisés par les patients schizophrènes sont: caféine, nicotine, alcool, cannabis et cocaïne.**

La toxicomanie est associée aux paramètres suivants: sexe masculin, adolescence, isolement ou séparation, niveau d'instruction faible et dépression. Les patients schizophrènes présentant un double diagnostic ont plus souvent un niveau de fonctionnement social supérieur avant le début de la schizophrénie, par rapport aux patients schizophrènes n'ayant pas ce double diagnostic. Par rapport aux schizophrènes qui ne présentent pas de trouble lié à une substance, le début de la consommation d'alcool/ de drogues et de schizophrénie est plus précoce chez les personnes qui souffrent de schizophrénie et d'un trouble lié à l'utilisation de substances (55). Les troubles liés à l'utilisation de substances surviennent plus souvent lorsque l'utilisation commence avant l'apparition de la schizophrénie (49, 56).

**En cas de schizophrénie, la toxicomanie est plus souvent associée à l'adolescence, au sexe masculin, à la dépression, à un niveau d'instruction faible et un niveau de fonctionnement social prémorbide plus élevé.**

## Répercussions de la toxicomanie sur l'évolution de la schizophrénie

Bien que des études portant sur les répercussions de l'utilisation de drogues sur l'évolution de l'affection aient fourni des résultats variables, d'importantes données indiquent que la toxicomanie et la dépendance aux produits ont des effets néfastes à court et à long terme (30).

Les répercussions de la toxicomanie sur les personnes atteintes de schizophrénie résultent de l'association

des effets pharmacologiques des produits, des interactions (tant pharmacocinétiques que pharmacodynamiques) de ces produits avec les antipsychotiques, et des conséquences comportementales du trouble lié à l'utilisation de produits. Cette association a des conséquences biologiques, psychologiques et sociales. Par rapport aux patients n'ayant pas ce

double diagnostic, le pronostic est moins bon chez les patients présentant un double diagnostic, avec notamment davantage d'hospitalisations, des posologies médicamenteuses plus élevées, une moins bonne compliance thérapeutique, une plus grande vulnérabilité à la dysfonction sociale et davantage de tentatives de suicide. La toxicomanie aggrave toujours les symptômes psychiatriques. Les personnes présentant un double diagnostic se retrouvent plus souvent au service d'urgences; elles ont également davantage de problèmes psychosociaux, parmi lesquels des problèmes de logement ou le fait d'être sans abri, une alimentation déséquilibrée, des problèmes financiers et comportementaux (57). Les schizophrènes toxicomanes sont plus souvent résistants au traitement et ont davantage de problèmes médicaux.

**Par rapport aux patients psychotiques n'ayant pas de double diagnostic, les patients présentant un double diagnostic ont un pronostic moins bon.**

La comorbidité psychotique ajoute quelques caractéristiques particulières au tableau de dépendance et a des répercussions négatives considérables sur les soins cliniques (41).

1. Toxicomanie chaotique, polymorphe et opportuniste. Outre les produits les plus souvent consommés, beaucoup de personnes souffrant de schizophrénie utilisent également des drogues inconnues en dehors de la clientèle des services psychiatriques (p.ex. anticholinergiques). Elles recourent également à des préparations en vente libre, comme des sirops antitussifs et décongestionnants, contenant de la codéine, d'autres opiacés ou des stimulants sympathicomimétiques. Parmi ces patients, nombreux sont ceux qui peuvent uniquement financer leurs drogues lorsqu'ils reçoivent leur salaire mensuel ou si d'autres personnes les leur fournissent. Ceci entraîne des utilisations intermittentes, souvent avec des conséquences aiguës qui nécessitent des mesures immédiates (c.à.d. visite aux urgences). Il n'est pas inhabituel que ces patients prennent sans distinction tout produit qui leur tombe sous la main.
2. Motivation limitée. Suite à l'existence défavorisée et simpliste qu'ils mènent, nombreux sont les

patients qui ne voient pas l'utilité de modifier radicalement leurs habitudes. Ils ne considèrent pas la toxicomanie comme une menace pour leur qualité de vie ou une entrave dans leurs aspirations à des objectifs personnels.

3. Accès limité au traitement. Souvent, l'on considère les patients psychotiques comme inaptes à entrer dans des programmes thérapeutiques pour toxicomanes, étant donné que la majorité de ces programmes n'englobent pas d'aides ni de connaissances psychiatriques. Et s'ils sont acceptés, ces patients ne sont pas bien servis par ces programmes limités dans le temps, qui reposent massivement sur des mesures intensives de groupe, sans distinction. Il est clair que de tels services traditionnels de désintoxication ne

## Conséquences de la toxicomanie chez les patients schizophrènes

- **Un traitement et une compliance thérapeutique moins bons sont des facteurs qui contribuent à une issue plus défavorable**

Dans une étude prospective, Owen et al. (1996) ont constaté que chez les personnes présentant des troubles liés à l'utilisation de substances, le risque de ne pas prendre régulièrement leurs médicaments était plus de huit fois supérieur. Les personnes toxicomanes et qui ne respectaient ni leur schéma de médication, ni le traitement ambulatoire, présentaient de loin le plus de symptômes (58). Miner et al. (1997) ont relevé trois caractéristiques générales prédictives du non-respect du traitement chez les personnes atteintes de schizophrénie et de troubles associés liés à l'utilisation de substances, référées dans un cadre ambulatoire. Les femmes et les schizophrènes ayant une symptomatologie essentiellement négative présentaient davantage de chances de compliance thérapeutique. Les hommes et les personnes présentant une symptomatologie mixte (positive et négative) présentaient un risque accru de ne pas respecter le traitement (59). Dans une étude de Hunt et al. (2002), 99 patients récemment hospitalisés (âgés de 18-65 ans) pour schizophrénie ou troubles apparentés ont été suivis de manière prospective pendant 4 ans. Les enquêteurs ont trouvé que chez les patients toxicomanes compliants, la moyenne avant une nouvelle hospitalisation était de 10 mois, contre 37 mois pour les non-utilisateurs compliants. Chez les patients qui ne prenaient pas leurs médicaments, le temps avant une nouvelle hospitalisation était de 5 mois pour les utilisateurs de produits, contre 10 mois pour les non-utilisateurs. Bien que les toxicomanes non compliants représentaient 28,3% de l'échantillon total, ils étaient responsables de 57% de toutes les hospitalisations psychiatriques, avec une moyenne de 1,5 par an. Au total, au cours des 4 ans, l'on relevait une moyenne de 3,6 hospitalisations chez les toxicomanes, contre 1,1 chez les autres ( $P < 0,05$ ), et il y avait un risque significativement plus élevé qu'ils ne suivent pas leur schéma thérapeutique (toxicomanes 67%, non-utilisateurs 34%,  $P < 0,05$ ) (60). Dans un groupe de 29 schizophrènes consommant divers produits, Buhler et al. (2002) ont remarqué, après un premier épisode, un plus grand nombre de symptômes positifs, par rapport aux sujets témoins non-utilisateurs appariés, et ce pendant un suivi de 5 ans. Les toxicomanes présentaient surtout des hallucinations, en moyenne 1,8 mois/an, contre 0,6 mois/an chez les non-utilisateurs ( $P < 0,05$ ) (61).

- **Fonctionnement neuropsychologique moins bon**

Différentes études ont rapporté que la toxicomanie a une influence néfaste sur le fonctionnement neuro-cognitif chez les personnes atteintes de schizophrénie, ce qui entraîne une diminution de l'attention et une moins bonne mémoire (62-64). Cependant, des recherches plus poussées sont nécessaires pour évaluer si les effets de la toxicomanie sur le fonctionnement neuropsychologique sont une conséquence transitoire ou plus permanente et prolongée de l'utilisation de substances. Une diminution de la consommation de produits peut améliorer le fonctionnement cognitif.

- **Incidence accrue d'hostilité, agressivité, violence et tendances suicidaires**

Chez les patients atteints de schizophrénie, les troubles liés à l'utilisation de substances ont été associés à un comportement violent vis-à-vis des autres, au suicide (65,66), et à un risque accru d'infractions à la loi (60). L'association de violence et d'utilisation de substances n'est pas propre à la schizophrénie ou aux maladies mentales sévères, elle existe également dans d'autres maladies mentales. Cuffel et al. (1994) ont trouvé que chez les personnes qui utilisaient plusieurs produits, le risque d'être violent au cours d'une période de 3 mois était plus de 12 fois supérieur. L'utilisation de plusieurs produits prédisait également un comportement violent au cours des 3 mois suivants. La marijuana seule ne prédisait pas de comportement violent (67). La toxicomanie associée explique en grande partie la variation dans les actes de violence entre les personnes souffrant de schizophrénie et les sujets témoins non psychotiques (34).

- **Résistance aux antipsychotiques par modification des systèmes dopaminergiques mésolimbiques, de sorte que des doses plus élevées de médicaments peuvent être nécessaires pour contrôler les symptômes**

- **Modification de l'efficacité des médicaments, des taux sanguins et des effets secondaires**

Les substances ont un effet pharmacologique direct sur le SNC, qui entraîne certaines modifications de la cognition, de la pensée et de l'humeur. En outre, l'efficacité des médicaments peut varier suite aux interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les drogues peuvent modifier les taux sanguins des médicaments et la sévérité des effets secondaires. La compliance thérapeutique est également mauvaise chez les patients présentant un double diagnostic, la motivation à arrêter la prise du produit étant faible. Le métabolisme des médicaments peut se modifier suite à des lésions hépatiques provoquées par les substances (alcool, toxines et drogues intraveineuses) et par compétition/induction directe du système du cytochrome P450. Des études suggèrent que la toxicomanie est associée à des cas plus précoces et plus sévères de dyskinésie tardive (68). Certaines substances/toxines peuvent renforcer les effets secondaires anticholinergiques et sédatifs des médicaments.

- **Élévation des chiffres de prévalence de transmission sanguine de virus, comme le VIH**

- **Instabilité du logement, sans abri**

Dans une étude cas-témoins, Caton et al. (1994) ont trouvé que chez les hommes schizophrènes, la toxicomanie est un facteur de risque d'être sans abri (69).

- **Nombreuses hospitalisations et recours plus fréquent aux services de secours**

- **La relation entre le patient et l'équipe soignante est considérablement perturbée**

- **Augmentation des symptômes positifs et des récives psychotiques**

La toxicomanie est associée à des scores de symptômes positifs plus élevés; surtout en rapport avec les délusions et troubles hallucinatoires (41). Au cours d'une étude prospective de suivi d'une durée de 1 an, réalisée chez des patients ambulants souffrant de schizophrénie d'apparition récente, Linszen et al. (1994) ont trouvé significativement plus de récives psychotiques, et plus précoces, dans le groupe de patients consommant du cannabis. On a trouvé un effet dose-réponse dans lequel l'utilisation importante de cannabis était davantage associée à des récives psychotiques (70). La cocaïne était également corrélée aux symptômes psychotiques (14). En aigu, l'usage de produits semble modifier les symptômes positifs et négatifs. L'effet de la prise chronique est moins certain. Certaines études ont révélé des taux moindres de symptômes négatifs (51, 71-72); d'autres études n'ont cependant pas fait état de différence sur le plan des symptômes positifs ou négatifs (73). Bien que, chez certains patients, les produits stimulants puissent – en aigu – améliorer l'humeur et réduire l'anxiété (68), la majorité des personnes éprouvent davantage de symptômes psychotiques, une humeur labile et des insomnies (51, 74).

- **Problèmes médicaux**

La toxicomanie peut entraîner une mauvaise hygiène physique et psychique (incluant souvent de mauvaises habitudes alimentaires et de sommeil), des affections hépatiques (dues au métabolisme de substances toxiques), des affections cardiaques, un risque d'abcès (infections dues aux substances toxiques utilisées pour allonger les drogues) et une plus mauvaise circulation dans le cortex frontal (entraînant souvent des déficits neurologiques spécifiques ou diffus). D'autres problèmes médicaux apparentés englobent le risque d'exposition au VIH, soit par échange d'aiguilles lors d'utilisation intraveineuse, soit suite à des relations sexuelles non protégées. Certains patients se prostituent pour se procurer leurs drogues, ce qui augmente leur risque d'affections sexuellement transmissibles.

- **Problèmes de gestion de l'argent**



peuvent pas aborder la double pathologie. Par contre, la majorité des services de soins psychiatriques permanents, où aboutissent habituellement la majorité de ces patients, ne traite pas correctement le problème de dépendance. En fait, les troubles liés à l'utilisation de produits restent souvent non traités.

'5 = dépendance plus une nécessité récurrente d'hospitalisation pour troubles liés à l'utilisation de substances'. Cette échelle s'avère fiable, sensible et spécifique si elle est utilisée par des médecins qui suivent les patients schizophrènes pendant un certain temps (voir <http://www.dartmouth.edu/dms/psychrc> pour télécharger le CRS) (75).

**L'on observe régulièrement que les patients schizophrènes toxicomanes présentent un comportement de toxicomanie chaotique, polymorphe et opportuniste et qu'ils font preuve d'une motivation faible. D'autre part, les troubles liés à l'utilisation de produits sont souvent insuffisamment traités.**

## Evaluation des patients et diagnostic différentiel

Malheureusement, les troubles concomitants liés à l'utilisation de substances sont difficiles à détecter et les entretiens diagnostiques classiques (p.ex. l'interview clinique structuré pour les troubles du DSM-IV (SCID, *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*) que l'on ne pratique qu'une fois, n'ont qu'une sensibilité limitée pour détecter ces troubles chez les patients schizophrènes. L'on peut améliorer cette détection en diversifiant les sources d'information et au moyen de plusieurs entretiens de suivi. Les informations les plus fiables sont fournies par les tests biologiques, tels que les analyses d'urine ou de cheveux.

### *Clinician Rating Scale (CRS)*

Le CRS englobe une échelle pour la consommation d'alcool (AUS, *Alcohol Use Scale*) et une autre pour la consommation de drogues (DUS, *Drug Use Scale*) et nécessite un complément ou un soutien par un clinicien ayant suivi pendant un certain temps un patient schizophrène donné. Toutes les données disponibles, incluant les résultats d'interviews, rapports collatéraux, observations comportementales, examens médicaux et psychiatriques, et les résultats d'analyses de laboratoire, sont utilisées pour évaluer le patient sur deux échelles à cinq points (une pour l'alcool et une pour les autres produits). On utilise les scores suivants: '1 = abstinence; '2 = utilisation sans trouble; '3 = abus; '4 = dépendance; et

### *Dépistage par tests urinaires ou respiratoires*

Les tests urinaires pour les drogues et les tests respiratoires pour l'alcool sont des moyens précieux dans l'évaluation de tous les patients et dans le suivi de la réponse au traitement du double diagnostic. La dénégation de l'utilisation de produits est fréquente. Une étude a révélé qu'un tiers des personnes atteintes de schizophrénie, qui se rendaient aux urgences, avaient récemment pris de la cocaïne; dans ce groupe, 50% affirmaient qu'elles n'avaient pas pris de cocaïne récemment (48). Les tests urinaires aident à déterminer le dernier moment de la consommation d'un produit (49). Certains tests urinaires peuvent fournir des résultats faussement positifs dans des circonstances précises ou en cas d'association de certaines médications (observation personnelle des auteurs).

### *Evaluation motivationnelle*

Les personnes atteintes de troubles psychiques ne sont souvent pas très motivées pour arrêter leur consommation, et la motivation pour arrêter varie en fonction du produit (54). Cependant, comme la motivation pour arrêter est un état et non pas un trait caractéristique, elle doit être régulièrement réévaluée. Les patients peuvent être prêts à suivre le traitement pour le double diagnostic, sans se sentir nécessairement tenus d'arrêter l'usage du produit. Le médecin peut évaluer la motivation en étudiant la réaction du patient lorsqu'on lui parle de

sa consommation. En générale, les patients les plus motivés parlent spontanément et ouvertement des conséquences négatives de leur toxicomanie. L'évaluation de la motivation d'une personne à un moment donné peut faciliter l'identification de sources externes potentielles de motivation, comme une perte prévisible de logement, un soutien financier, l'embauche, la famille, le mariage, et le fait de ne pas être incarcéré. Des leviers externes peuvent aider à réaliser les changements et les entretenir, incluant la motivation interne croissante et l'obtention de l'abstinence (49).

**En général, les patients peuvent être prêts à suivre leur traitement pour le double diagnostic, mais ne pas se sentir tenus d'arrêter l'utilisation du produit.**

## Possibilités pour le traitement du double diagnostic

L'on admet à présent généralement que les troubles liés à l'utilisation de produits dans la psychose chronique ne peuvent être traités correctement au moyen d'une prise en charge parallèle, dans laquelle chaque trouble est abordé séparément, selon 2 stratégies thérapeutiques différentes. Il existe une prise de conscience croissante que le traitement doit être intégré en un seul programme coordonné, qui offre aux patients présentant un double diagnostic tous les soins nécessaires, de la part de soignants correctement formés pour prendre en charge tant la dépendance que l'affection psychiatrique. Etant donné les besoins multiples et particuliers des patients atteints de psychose chronique, il est assez évident que de tels programmes thérapeutiques combinés ne peuvent être instaurés que dans des services psychiatriques, surtout ceux qui assurent des soins prolongés, d'entretien (41).

Dans les soins de santé mentale, l'on a développé de nouveaux modèles dans lesquels l'on a intégré les traitements de la toxicomanie des patients présentant un double diagnostic, parmi lesquels le modèle de l'équipe commune assertive (*Assertive Community Team model*) (76), le modèle du traitement intégré

(*Integrated Treatment model*) (77) et le modèle du traitement du double diagnostic sur base de la motivation (*Motivation Based Dual Diagnosis Treatment model*) (53). Ces modèles partagent des valeurs cliniques comparables, parmi lesquelles une approche empathique, la coordination des services, des services supervisés, la gestion des cas et des efforts au niveau de l'assistance sociale.

### *Assertive Community Treatment Team*

Le modèle de l'équipe commune assertive (76) est un traitement par stades de la toxicomanie cognitive et comportementale, qui est intégré au sein d'un large service de santé publique, englobant assistance sociale, gestion des cas et traitement médicamenteux. Les équipes multidisciplinaires servent de "clinicien primaire" pour un nombre relativement restreint de patients, et sont impliquées dans le traitement du patient dans tous ses aspects. Les équipes sont focalisées sur les soins ambulatoires

**Les patients schizophrènes ayant un double diagnostic ont besoin d'un programme total intégré, adapté pour la prise en charge conjointe de la dépendance et de l'affection schizophrénique.**

et l'on pratique une prise en charge intensive des cas au sein de l'environnement naturel du patient. Le modèle englobe cinq stades de traitement du double diagnostic: instauration, conviction, obligation, prévention des rechutes et action (49).

### *Integrated Treatment*

Le modèle de traitement intégré (77) insiste sur la gestion des cas de manière intégrée, qui repose sur les prémisses qu'il existe des parallèles entre les troubles de la schizophrénie et la toxicomanie. Les deux troubles sont des affections chroniques, récidivantes, avec des bases biologiques. Les deux maladies sont stigmatisantes. Les personnes nient ou minimisent souvent la présence ou les répercussions des deux troubles. Dans ce modèle, après une récurrence d'une des deux affections, il s'ensuit une période de stabilisation avant la réadaptation. Un modèle intégré prend simultanément les deux

troubles en charge et reconnaît les parallèles entre les deux troubles (49).

### *Motivation Based Dual Diagnosis Treatment (MBDDT)*

Le modèle MBDDT repose sur les valeurs et la philosophie des modèles du *Integrated Treatment* et *Assertive Community Treatment Team* et adapte le traitement clinique en fonction du type de trouble (psychiatrique/utilisation de substances), de sa sévérité et de la motivation du patient à prendre en charge le problème de dépendance. Dans le MBDDT, les patients ayant une motivation moindre reçoivent davantage de traitements individuels et le traitement de leur toxicomanie est intégré dans des groupes thérapeutiques pour les maladies mentales. Les patients les plus motivés bénéficient d'un traitement de prévention des rechutes pour le double diagnostic, un programme de guérison en 12 étapes, et des médicaments contre la toxicomanie (49).

### **Prévention de la consommation de drogues chez les personnes atteintes de schizophrénie**

Etant donné le risque élevé de développer une comorbidité par toxicomanie chez les personnes atteintes de schizophrénie, la prévention de la toxicomanie peut être ciblée sur la prévention primaire (pour prévenir le trouble secondaire par utilisation de drogues) et sur la prévention secondaire (détection précoce et établissement d'une prise en charge pour stopper la transition entre l'utilisation et l'abus).

La prévention primaire de la toxicomanie doit viser toutes les personnes souffrant de schizophrénie, surtout les plus jeunes et les patients qui fument. Des efforts de prévention peuvent être étendus aux services de soutien de la communauté des institutions résidentielles, aux instituts professionnels et

clubs sociaux. L'utilisation de moyens audiovisuels pour la prévention, de programmes de soutien pour les accompagnants, le développement de méthodes saines pour vaincre les difficultés et pouvoir résister aux drogues peuvent favoriser les relations saines et sont des manières non chimiques de favoriser le bien-être. De tels programmes peuvent renforcer le glissement culturel dans les problèmes de toxicomanie et l'intégration du traitement dans les soins de santé mentale (49, 78).

**Il faut instaurer des mesures préventives, tant primaires que secondaires.**

### **Traitement psychosocial**

Il existe un consensus croissant en ce qui concerne les caractéristiques que de telles interventions doivent intégrer. Pour Drake & Mueser (2000), il s'agit de:

- interventions qui coïncident avec une disposition à changer;
- ne pas se cibler sur l'abstinence;
- psycho-éducation;
- interventions visant à limiter les dégâts;
- stratégies de renforcement de la motivation;
- stratégies de prévention des rechutes;
- orientation par des pairs;
- couplage avec d'autres institutions de soutien (79).

### **Antipsychotiques et toxicomanie**

Dans le traitement des patients moins motivés pour arrêter l'utilisation du produit, les objectifs pharmacothérapeutiques primaires sont la diminution des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie et l'amélioration de la compliance thérapeutique. Les médicaments antipsychotiques peuvent aider à maîtriser les symptômes positifs et/ou négatifs de la schizophrénie. Il est important d'encourager le patient à continuer à respecter le schéma de traitement prescrit. On peut favoriser la compliance thérapeutique par la diminution des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, la psycho-éducation et/ou les préparations dépôt.

Les récents développements des recherches en laboratoire relatives à la toxicomanie et à la pharmacologie de la schizophrénie ouvrent de nouvelles possibilités pour la pharmacothérapie de la toxicomanie chez les patients schizophrènes. Les agonistes des récepteurs dopaminergiques D1 peuvent bloquer directement le besoin de stimulants, tandis que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 le font indirectement. Par rapport aux neuroleptiques classiques, les nouveaux antipsychotiques ont un profil différent de liaison au récepteur, avec une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, ce qui peut être important pour la neurobiologie de la dépendance à la cocaïne (et à l'alcool). Les patients qui essaieraient de se débarrasser de leurs symptômes négatifs par automédication ou qui éprouvent davantage de symptômes de sevrage devraient particulièrement bénéficier des nouveaux antipsychotiques. Les nouveaux antipsychotiques ayant un antagonisme du récepteur 5-HT2 et/ou une activité stimulante sur 5-HT1a peuvent réduire la toxicomanie chez les patients schizophrènes qui combattent les symptômes négatifs ou les effets secondaires des neuroleptiques par automédication (3). Dans le cadre ci-dessous, l'on suggère des propositions relatives aux stratégies médicamenteuses qui peuvent être utilisées pour réduire l'automédication par des produits non prescrits chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Le médicament idéal pour la pharmacothérapie d'un patient schizophrène abusant de stimulants devrait donc réduire les symptômes négatifs et en même temps être ciblé sur les récepteurs D1 et D2 (3). Il existe de plus en plus d'indications selon lesquelles

les nouveaux antipsychotiques peuvent être efficaces dans le traitement des symptômes de la dépendance à la cocaïne, qui sont habituels en cas d'abstinence prolongée, notamment l'attrait de la substance et les symptômes dépressifs (81). Des études récentes sur la dépendance à la cocaïne chez les patients atteints de schizophrénie ont identifié des médicaments adjuvants, parmi lesquels désipramine et imipramine, qui offrent un avantage complémentaire restreint et réduisent l'utilisation de cocaïne (82).

### Les antipsychotiques ayant une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques peuvent diminuer la toxicomanie dans la schizophrénie.

#### Risperidone

La rispéridone est sûre et efficace pour le traitement de l'avidité vis-à-vis de la cocaïne et pour les symptômes psychiatriques chez les patients dépendants de la cocaïne et ayant une affection psychiatrique associée. Dans une expérience naturaliste portant sur 16 patients dépendants de la cocaïne, souffrant de troubles psychiatriques associés, Albanese et al. (2001) ont trouvé que, bien que tous les patients mentionnaient initialement une avidité modérée à sévère vis-à-vis de la cocaïne, ils ne rapportaient plus qu'une avidité légère à nulle lors de la dernière visite de suivi (la durée moyenne de suivi était de 33 jours). La dose maximale moyenne était de 3,7mg/jour (83). Smelson et al. (2002) ont réalisé une étude ouverte pendant 6 semaines, dans laquelle ils ont comparé la

rispéridone avec les neuroleptiques classiques sur un échantillon de 18 patients schizophrènes dépendants de la cocaïne, pendant une période d'abstinence. Ils ont constaté que les personnes traitées par rispéridone présentaient nettement moins d'avidité en ce qui concernait l'intensité ( $P = 0,005$ ) et la dépression (suite à l'avidité) ( $P = 0,031$ ) et qu'il y avait moins de rechutes de toxicomanie ( $P = 0,025$ ) par rapport aux patients qui recevaient un neuroleptique classique. En outre, ils ont constaté une tendance à une plus

grande diminution des symptômes PANSS négatifs ( $P = 0,068$ ) et totaux ( $P = 0,079$ ) de la schizophrénie (81). Dans une étude randomisée en double aveugle, Price et al. (1997) ont administré de la rispéridone (0, 2 ou 4 mg par voie orale) à des sujets dépendants à la cocaïne et ont évalué leur réaction à la cocaïne intranasale. Chez les sujets dépendants à la cocaïne, qui mentionnaient une réaction subjective puissante à la cocaïne intranasale, un traitement préalable par rispéridone diminuait l'euphorie induite par la cocaïne. Cet effet de la rispéridone suggère une courbe dose-réponse inverse en forme de U, dans laquelle la dose de 2mg est clairement plus efficace que le placebo et un peu plus efficace que la dose de 4mg (84). Newton et al. (2001) ont trouvé qu'un traitement préalable par rispéridone (2mg/jour) diminuait l'effet euphorisant de la cocaïne administrée de manière expérimentale (40mg IV avant et après 5 jours de traitement par rispéridone). Le faible degré de blocage des récepteurs D2 par la rispéridone semblait plus important que la diminution de l'effet euphorisant de la cocaïne, ce qui indique que des mécanismes différents de ceux impliqués au niveau des récepteurs D2 peuvent avoir une importance sur le plan de l'euphorie induite par une drogue (85). Dans deux cas, Tsang et al. (2002) ont constaté une diminution de l'utilisation de cocaïne après un traitement par rispéridone (86).

Berk et al. (2000) ont comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone (6mg/jour) et de l'halopéridol (10mg/jour) chez des patients souffrant de psychose induite par le cannabis. Les résultats ont suggéré que l'efficacité de la rispéridone est comparable à celle de

#### Stratégies médicamenteuses pour réduire l'automédication par des produits non prescrits chez les personnes souffrant de schizophrénie (80).

Symptôme/effet secondaire	Intervention thérapeutique
Effets secondaires extrapyramidaux	Dose moindre d'un neuroleptique classique Utiliser un nouvel antipsychotique
Persistance de symptômes positifs	Optimaliser le contrôle; envisager la clozapine
Persistance de symptômes négatifs	S'assurer qu'ils ne sont pas la conséquence de neuroleptiques classiques, de dépression, de symptômes positifs Envisager un nouvel antipsychotique, notamment la clozapine
Surcharge émotionnelle	Antidépresseur/benzodiazépine Stabilisateur de l'humeur Nouvel antipsychotique
Dysfonction cognitive	Dose moindre d'un neuroleptique classique Diminuer les benzodiazépines et anticholinergiques Passer à un nouvel antipsychotique

l'halopéridol dans le traitement du trouble psychotique induit par le cannabis (87). L'on a également rapporté un traitement fructueux de la psychose aux amphétamines, comme les symptômes obsessionnels associés à la métamphétamine, avec la rispéridone (88-90). Abraham & Mamen (1996) ont rapporté 3 cas dans lesquels les symptômes d'un trouble de perception persistant induit par les hallucinogènes (HPPD) s'aggravaient après administration de rispéridone. Les 3 patients prenaient du LSD, un agoniste de la sérotonine. Les auteurs ont donc formulé l'hypothèse que cet effet était lié à l'activité répressive de la rispéridone sur 5HT<sub>2</sub>. Si tel est le cas, cela vaudrait pour tout antipsychotique de deuxième génération (91). Cependant, dans un autre rapport de cas, Lauerma et al. (2000) décrivent l'utilisation de rispéridone comme un bon antidote pour les hallucinogènes (cannabis, amphétamines et LSD) (92), tandis que Misra et al. (1999) décrivent un cas avec un effet positif sur l'abus d'agents inhalés et l'attrait pour ces produits (essence et nettoyant pour carburateurs) (93). Wines & Weiss (1999) ont mentionné deux cas de symptômes de sevrage aux opiacés pendant un traitement par rispéridone, bien que les opiacés n'étaient pas arrêtés (94). Ces résultats sont contredits par les résultats positifs sur différents cas dans l'étude de Albanese (2000) (95), ainsi que par des résultats dans l'étude ouverte réalisée sur 180 patients psychotiques dépendants aux opiacés, par Casas et al. (2001) (96). Kozlov (2002) a mentionné une utilisation en entretien et anti-rechute de la rispéridone chez les sujets dépendants à l'héroïne (97).

Giannini et al. (1996) ont comparé la rispéridone et l'halopéridol dans le traitement de la psychose au PCP chez 10 patients schizophrènes de sexe masculin. Ces patients ont reçu trois doses consécutives de 5mg d'halopéridol ou de 3mg de rispéridone, espacées d'une heure. L'halopéridol agissait mieux après 1 heure, tandis que la rispéridone agissait mieux après 2, 3 et 4 heures. On suppose que la réaction initiale à l'halopéridol était due à la vitesse d'absorption plus élevée, mais que l'efficacité plus tardive de la rispéridone était due à l'activité combinée sur D<sub>2</sub> et 5HT<sub>2</sub> (98). Dans une étude rétrospective, Degner et al. (2000) ont étudié tous les dossiers des patients résidentiels du Département de Psychiatrie/Université de Göttingen qui souffraient de psychoses, de schizophrénie

et de psychoses schizo-affectives liées à l'utilisation de substances. Au total, ces auteurs ont étudié 5 traitements par rispéridone dans les psychoses induites par des substances (cannabis, LSD, amphétamines, ecstasy). La rispéridone était un médicament très efficace chez les patients souffrant de psychoses aiguës induites par des substances (99). Moslehuddin (1994) a décrit 4 cas sans antécédents de maladies mentales, chez qui l'utilisation de rispéridone fut une réussite chez les patients qui abusaient de produits psychotiques (100).

### *Olanzapine*

Pour l'olanzapine, on a également pu démontrer une utilisation sûre et efficace chez les patients dépendants de la cocaïne, présentant un trouble psychiatrique associé.

Dans une expérience ouverte prospective d'une durée de 12 mois, l'on a évalué l'efficacité et la sécurité de l'olanzapine chez 30 patients atteints de schizophrénie et de troubles liés à des substances. A la fin de la période d'étude, 70% des patients avaient atteint une rémission complète précoce de la toxicomanie; 30% avaient atteint une rémission partielle précoce (101). Bano et al. (2001) ont évalué l'efficacité d'un traitement par olanzapine (5 à 10mg/jour) chez des patients sous méthadone abusant de cocaïne. L'association d'olanzapine et de méthadone était bien tolérée par un important pourcentage de patients abusant de cocaïne. En outre, aucun patient n'a présenté de syndrome de sevrage. De plus, les valeurs des taux plasmatiques de méthadone ne variaient pas par rapport à la dose avant et pendant le traitement, ce qui indiquait l'absence d'interaction pharmacocinétique entre la méthadone et l'olanzapine (102). Dans une expérience clinique en double aveugle d'une durée de 4 semaines, 30 patients atteints d'un trouble psychotique lié au cannabis ont reçu soit de l'olanzapine, soit de l'halopéridol. L'olanzapine s'est avérée aussi efficace que l'halopéridol pour le traitement du trouble psychotique lié au cannabis, mais elle était associée à une incidence moindre de symptômes extrapyramidaux (103). Dans une expérience ouverte d'une durée de 7 semaines, réalisée par Conley et al. (1998),

60 patients schizophrènes ont été traités par des doses d'olanzapine allant jusqu'à 25mg/jour. Les patients résistants au traitement, ayant un antécédent de toxicomanie, éprouvaient un résultat comparable avec l'olanzapine par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédent d'abus, également sans augmentation des effets secondaires (104).

### *Clozapine*

La clozapine s'est avérée très prometteuse pour le traitement des toxicomanes avec (104) et sans troubles psychiques associés (106). Dans l'étude de Farren et al. (2000), huit sujets masculins dépendants de la cocaïne ont reçu par voie orale quatre doses croissantes de clozapine (12,5, 25 et 50mg) et un placebo, suivies 2 heures plus tard par une dose de 2mg/kg de cocaïne intranasale. Le traitement préalable par clozapine augmentait les taux de cocaïne pendant l'étude et augmentait de manière significative et dose-dépendante les pics sériques de cocaïne. En dépit de cette augmentation des concentrations sanguines, le traitement préalable par clozapine avait un effet réducteur net sur les réactions subjectives à la cocaïne, incluant le 'paroxysme attendu', le 'paroxysme' et la 'sensation exquise' (rush)', en l'occurrence pour la dose de 50mg. Ces données indiquent un rôle thérapeutique potentiel pour la clozapine dans le traitement de la dépendance à la cocaïne chez les patients, mais incitent également à la prudence, suite à un état proche de la syncope chez un volontaire et aux concentrations sériques accrues de cocaïne (106). Zimmet et al. (2000) ont rapporté les données d'une étude rétrospective sur l'utilisation de produits chez 43 patients traités par clozapine, qui avaient un antécédent de schizophrénie associée (ou de troubles schizo-affectifs) et un trouble lié à l'utilisation de substances. Plus de 85% des patients qui étaient des utilisateurs actifs au début du traitement par clozapine ont diminué leur consommation de produits pendant l'administration de clozapine. Pour les patients qui ont poursuivi le traitement par clozapine jusqu'à ce jour, la diminution de l'utilisation des produits était fortement corrélée à une diminution des symptômes cliniques totaux (107).

Les données d'une étude rétrospective réalisée par Green et al. (2003) suggèrent que les patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs et consommant de l'alcool et/ou du cannabis, traités par clozapine, ont plus de chances d'arrêter la prise d'alcool et de cannabis que ceux traités par rispéridone (54% contre 13%) (108).

### Quétiapine

Brown et al. (2003) ont étudié l'effet de l'arrêt des neuroleptiques classiques sur l'utilisation de cocaïne et d'amphétamines chez des patients souffrant de maladies psychiatriques. Ils ont constaté que l'arrêt des neuroleptiques classiques, combiné au passage à la quétiapine chez les personnes présentant des symptômes psychotiques, était associé à une diminution d'avidité pour les drogues (109). Dans un rapport de cas d'un jeune homme souffrant de schizophrénie et d'abus d'alcool et de cocaïne associé, le traitement par quétiapine fut considéré comme fructueux (110). Dans une étude ouverte, les effets d'un traitement par quétiapine ont été étudiés pendant 12 semaines chez 17 patients ambulants, souffrant de troubles bipolaires et de dépendance à la cocaïne. Ici aussi, les auteurs ont trouvé que l'utilisation de quétiapine entraînait une amélioration considérable de l'attrait vis-à-vis de la cocaïne (111).

Ces résultats suggèrent que les SDA peuvent avoir des avantages chez les patients schizophrènes toxicomanes qui présentent une plus grande tendance aux effets secondaires antipsychotiques et à la dyskinésie tardive.

## Recommandations

### Proposition de recommandations pour le traitement de la toxicomanie chez les patients souffrant de schizophrénie

#### 1) Evaluation de:

- consommation actuelle;
- anciens schémas d'utilisation;
- antécédents familiaux de maladie mentale / toxicomanie;
- déficits cognitifs;
- conséquences de la prise de drogues (surtout problèmes juridiques, épisodes sans abri, brèves hospitalisations récurrentes et mauvaise compliance thérapeutique);
- perception des avantages de la consommation de drogues;
- niveau de motivation pour arrêter;
- modalités et résultats des traitements antérieurs;
- tests pour dépister la présence de produits dans l'urine et l'haleine; questionnaires CAGE et autres moyens.

#### 2) Traitement

##### A. Traitement préalable

- intégration du traitement pour le double diagnostic;
- éviction des confrontations ou interactions émotionnellement chargées;
- considérer que l'abstinence totale n'est pas réalisable pour la majorité des patients;
- étudier un état affectif négatif, des conflits interpersonnels et étudier la pression sociale;
- poser des objectifs réalistes à court terme.

##### B. Mesures biologiques

- médicaments psychotropes équilibrés;
- tests urinaires.

##### C. Mesures psychologiques

- renforcer la motivation et l'autodétermination;
- psycho-éducation;
- développer des aptitudes pour gérer le désir de produits et les situations à haut risque;
- développer des contacts sociaux sans utilisation de substances;
- développer des capacités pour résister à la pression sociale relative à la toxicomanie.

## Annexe (50)

### Terminologie/Définitions

En premier lieu, il est utile de définir quelques termes clés.

1. **Abus:** auto-administration de tout produit de manière inacceptable d'un point de vue culturel et qui a des conséquences néfastes.
2. **Accoutumance:** un type comportemental de toxicomanie, caractérisé par une dépendance dominante relative à l'utilisation d'un produit (usage compulsif), le fait d'assurer les provisions et une tendance élevée à la rechute après arrêt.
3. **Dépendance:** l'état physiologique de neuro-adaptation, qui apparaît suite à l'administration répétée d'un produit, qui doit continuer à être administré pour prévenir les symptômes de sevrage.
4. **Renforcement:** la tendance d'un produit qui procure du plaisir à entraîner la répétition de l'auto-administration.
5. **Tolérance:** la tolérance se développe lorsque, après administration répétée, une certaine dose d'un produit a moins d'effet, ou inversement, lorsqu'il faut administrer des doses sans cesse croissantes pour produire le même effet que celui engendré par la première utilisation.
6. **Tolérance croisée & dépendance croisée:** la capacité d'une substance de réprimer les symptômes de la dépendance physique d'un autre produit et d'entretenir l'état de dépendance physique.
7. **Sevrage:** les réactions psychologiques et physiologiques lorsque l'utilisation d'un produit engendrant une dépendance est stoppée de manière brutale.
8. **Rechute:** le retour du patient à l'état initial, après l'arrêt d'un traitement médical efficace.
9. **Rebond:** le retour excessivement intense de l'état initial, parfois éprouvé par les patients, immédiatement après l'arrêt d'un traitement efficace.

Les "substance-related disorders" ("troubles liés à l'utilisation de produits") sont subdivisés en deux groupes:

1. les troubles **DANS** l'utilisation des produits: dépendance et toxicomanie;
2. les troubles **DUS** à l'utilisation de produits: toxicomanie, sevrage, délire, démence persistante, trouble amnésique persistant, trouble psychotique, trouble de l'humeur, trouble anxieux, dysfonction sexuelle et troubles du sommeil, dus à l'utilisation de produits.

### Critères pour la dépendance aux produits

Un schéma inapproprié d'utilisation de produits, qui entraîne des troubles cliniquement clairs ou une surcharge émotionnelle, confirmé par trois (ou plus) des réactions suivantes, qui surviennent à n'importe quel moment au cours d'une période ininterrompue de 12 mois.

1. Tolérance, définie comme suit:
  - a: le besoin de quantités beaucoup plus importantes du produit pour atteindre l'intoxication ou l'effet escompté,
  - b: un effet fortement affaibli en cas d'utilisation continue de la même quantité de produit.
2. Symptômes de sevrage, qui se traduisent par l'un des symptômes suivants:

- a: le syndrome de sevrage caractéristique du produit;
  - b: le même produit (ou un produit étroitement apparenté) est pris pour alléger ou éviter les symptômes de sevrage.
3. Le produit est pris plus souvent, en plus grandes quantités, ou pendant une plus longue période que prévu.
  4. Il existe un désir persistant ou des tentatives non abouties pour modérer ou contrôler l'utilisation du produit.
  5. Le patient consacre beaucoup de temps pour se procurer le produit (p.ex. la visite à différents médecins et le fait de parcourir de grandes distances), utiliser le produit (p.ex. fumeur à la chaîne), ou récupérer des effets du produit.
  6. D'importantes activités sociales, professionnelles ou de détente sont abandonnées ou diminuées suite à l'utilisation du produit.
  7. L'utilisation du produit est maintenue, en dépit de la connaissance d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent, qui est probablement provoqué ou renforcé par le produit (p.ex. utilisation maintenue de cocaïne malgré l'aveu d'une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la boisson en dépit de la reconnaissance que la consommation d'alcool aggrave un ulcère gastrique).

A spécifier

**Avec dépendance physiologique:** signes de tolérance ou de sevrage (p.ex. le point 1 ou 2 est présent).

**Sans dépendance physiologique:** il n'y a pas de signes de tolérance ou de sevrage (p.ex. les points 1 et 2 ne sont pas présents).

### Critères pour la toxicomanie

A. Un schéma inadapté d'utilisation d'un produit, qui entraîne des troubles cliniquement clairs ou une surcharge émotionnelle, confirmé par trois (ou plus) des réactions suivantes, qui surviennent à n'importe quel moment au cours d'une période ininterrompue de 12 mois.

1. Utilisation répétée d'un produit avec comme conséquence le non-accomplissement d'obligations normales au travail, à l'école, ou à la maison (p.ex. absences répétées ou mauvaises prestations professionnelles suite à l'utilisation d'un produit; absence, suspension, ou renvoi de l'école suite à l'utilisation d'un produit; négliger les enfants ou les tâches domestiques).
  2. Utilisation répétée du produit dans des situations qui peuvent être physiquement dangereuses (p.ex. conduire un véhicule ou utiliser une machine sous l'influence de produits).
  3. Problèmes répétitifs avec les forces de l'ordre suite à l'utilisation du produit (p.ex. arrestation pour trouble de l'ordre public, à cause de l'utilisation du produit).
  4. Utilisation du produit maintenue en dépit de problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou répétés, provoqués ou renforcés par les effets du produit (p.ex. disputes avec le partenaire quant aux conséquences de l'intoxication, lutte physique).
- B. Les symptômes n'ont jamais répondu aux critères de dépendance aux produits pour cette classe de produits.

**Déterminants:** on compte six déterminants pour l'évolution.

Quatre déterminants pour la rémission, valables si tous les critères de dépendance ou d'abus de produits ont fait défaut pendant au moins un mois.

1. **Rémission complète précoce:** ce déterminant est utilisé si aucun critère de dépendance ou d'abus n'était présent pendant au moins 1 mois, mais pendant moins de 12 mois.
2. **Rémission partielle précoce:** ce déterminant est utilisé si un ou plusieurs critères de dépendance ou d'abus ont été présents pendant au moins 1 mois et moins de 12 mois, mais n'ont pas totalement répondu aux critères de dépendance complète.
3. **Rémission complète maintenue:** ce déterminant est utilisé si aucun critère de dépendance ou d'abus n'a été présent pendant au moins 12 mois.
4. **Rémission partielle maintenue:** ce déterminant est utilisé si l'on n'a pas répondu aux critères de dépendance totale pendant une période d'au moins 12 mois, mais si un ou plusieurs critères de dépendance ou d'abus ont été présents.

Les déterminants suivants sont utilisés si la personne suit un traitement agoniste ou circule dans un environnement contrôlé.

1. **Traitement agoniste:** ce déterminant est utilisé si la personne reçoit des médicaments agonistes prescrits, comme la méthadone, et si aucun critère de dépendance ou d'abus n'ont été présents pour cette classe de médicaments, au moins pendant le mois écoulé (excepté la tolérance vis-à-vis de l'agoniste, ou les symptômes de sevrage). Cette catégorie vaut aussi pour ceux qui sont traités pour la dépendance à un agoniste partiel/antagoniste.
2. **Environnement contrôlé:** ce déterminant est utilisé si la personne se trouve dans un environnement où l'accès à l'alcool et aux produits contrôlés est limité, et si aucun critère de dépendance ou d'abus n'était présent, au moins pendant le mois écoulé. Des exemples de ces environnements sont les prisons sans drogues sous surveillance stricte, les communautés thérapeutiques ou les services hospitaliers fermés.

### Classification des produits qui provoquent des troubles mentaux

- Alcool
- Amphétamines ou substances amphétaminiques
- Caféine
- Cannabis
- Cocaïne
- Produits hallucinogènes (incluant les anticholinergiques)
- Produits inhalés
- Nicotine
- Opiacés
- Phencyclidine
- Produits sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques
- Produits autres ou inconnus (stéroïdes anabolisants, nitrites et oxyde d'azote, herbe à chats, noix de bétel, kava, cortisol, antiparkinsoniens, antihistaminiques, produits "OTC", ...).
- Utilisateurs et/ou toxicomanes multiples.

## Références

1. Ross SM, Chappel JN. Substance use disorders. difficulties in diagnoses. In: Tomb DA (Ed.). *The psychiatric clinics of North America. Diagnostic Dilemmas, Part II. Vol 21(4)*. W.B. Saunders Company; 1998. p. 803-28.
2. Bennett ME, Bellack AS, Gearon JS. Treating substance abuse in schizophrenia. An initial report. *J Subst Abuse Treat* 2001;20:163-75.
3. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23(2):215-28.
4. Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16(1-2):57-66.
5. Zaretsky A, Rector NA, Seeman MV, Fornazzari X. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1993;11(1):3-8.
6. Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16(1):81-5.
7. Albanese MJ. Safety and efficacy of risperidone in substance abusers with psychosis. *Am J Addictions* 2001;10:190-1.
8. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994;2:244-68.
9. Anthony JC. Epidemiology of drug dependence. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. An official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1557-71.
10. De Donder E, Lambrechts M-C. Situering problematisch middelengebruik. In: Geirnaert M, De Donder E, De Maeseneire I, Lambrechts M-C, Roose N, Van Baelen L, Verstuyf G. *Alcohol- en druggebruik. Gedifferentieerde aanpak van preventie tot hulpverlening*. Kluwer; 2002. p. 13-39.
11. Ghodse H. *Drugs and addictive behaviour. A guide to treatment* (3rd ed.). Cambridge University Press; 2002.
12. Patesson R, Steinberg P. *Enquête Fondation Rodin, drogue 2000, "Le Soir", ULB sur les Belges et les drogues, rapport concernant les résultats de l'enquête. 15 novembre 2000, Université Libre de Bruxelles, Creativ, 2000*.
13. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990;16(1):31-56.
14. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Research* 1999;35:S93-S100.
15. James W, Castle D. Substance abuse comorbidity in schizophrenia. In: Castle D, Copolov D, Wykes T. *Pharmacological and psychosocial treatments in schizophrenia*. Martin Dunitz, London; 2003.
16. Cantor-Graae E, Nordström LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001;48:69-82.
17. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophrenia Bull* 2002;28(2):233-47.
18. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
19. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl. 3):26-30.
20. DeQuardo JR, Carpenter CF, Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J Psychiatr Res* 1994;28(3):267-75.
21. Strakowski SM, Tohen M, Flaum M, Amador X. Substance abuse in psychotic disorders: associations with affective syndromes. *Schizophr Res* 1994;14(1):73-81.
22. Haerynk K (1997). *Het opstarten van een long-term follow-up onderzoek bij schizofrene patiënten met een eerste episode*. Diss. Lic. mot. rev en kine, KU Leuven.
23. De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J. PECC. *Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*. EPO; 1998.
24. Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):157-66.
25. Bartels S, Liberto J. Dual diagnosis in the elderly. In: Lehman AF, Dixon LB (Eds.). *Double jeopardy: chronic mental illness and substance use disorders*. Harwood Academic Publishers, Switzerland; 1995. p. 139-58.
26. el-Guebaly N, Hodgins DC. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992;37:704-10.
27. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:1155-63.
28. Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, Barnes TRE. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:509-13.
29. Dervaux A, Baylé FJ, Krebs MO. Substance misuse among people with schizophrenia: similarities and differences between the UK and France. *Br J Psychiatry* 2002;180:381.
30. Netski A, Welsh C, Meyer JM. Substance use disorders in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA (Eds.). *Medical illness and schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2003. p. 163-83.
31. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992;22(2):379-88.
32. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Loo H, Poirier MF, Krebs MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res* 2001;102(1):65-72.
33. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry* 2001;158(3):492-4.
34. Soyka M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry* 2000;176:345-50.
35. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):224-30.
36. Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(1):48-55.
37. Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(2):109-12.
38. Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48(1):109-23.
39. Poirier MF. Schizophrénie et toxicomanie: aspects génétiques. *L'Encéphale* 2003; XXIX: 23-27, cahier 2.
40. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:749-52.
41. Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48(1):14-21.
42. Addington J, Duchak V. Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(5):329-33.
43. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:71-83.
44. Stahl SM (2002). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical application* (2nd ed.). Cambridge University Press, New York, USA.
45. Kalivas PW. Neurocircuitry of addiction. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. An official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1357-65.
46. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. In: Charney DS (Ed.). *Molecular neurobiology for the clinician*. American Psychiatric Publishing, Inc; 2003. p. 107-21.
47. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160(10):1726-39.
48. Shaner A, Khalsa ME, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh SC. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):758-62.
49. Hwang MY, Bermanzohn PC (Eds.). *Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment*. American Psychiatric Publishing, Inc; 2001.
50. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
51. Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull* 1990;16(1):69-79.
52. Schneider FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:641-52.
53. Ziedonis DM, Fisher W. Motivation based assessment and treatment of substance abuse in patients with schizophrenia. *New Directions in Psychiatry* 1996;16:1-8.
54. Ziedonis DM, Trudeau K. Motivation to quit using substances among individuals with schizophrenia: implications for a motivation-based treatment model. *Schizophr Bull* 1997;23:229-38.
55. Ziedonis DM. Comorbid psychopathology and cocaine addiction. In: Kosten TR, Kleber HD. *Clinician's guide to cocaine addiction*. New York, Guilford; 1992. p. 337-60.
56. Mueser KT, Gingerich S (1994). *Coping with schizophrenia*. Oakland, CA, Harbinger.
57. Westermeyer JW. *Schizophrenia and drug abuse*. In: Tasman A, Riba MB (Eds.). *American Psychiatric Press Review of psychiatry* (Vol 11). American Psychiatric Press, Washington, DC; 1992.
58. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996;47(8):853-8.
59. Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(8):706-12.
60. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002;54(3):253-64.
61. Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, Van der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002;54(3):243-51.
62. Sevy S, Kay SR, Opler LA, van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(10):642-8.
63. Oepen G, Levy M, Saemann R, et al. A neuropsychological perspective on dual diagnosis. *J Psychoactive Drugs* 1993;25(2):129-33.
64. Tracy JI, Josiassen RC, Bellack AS. Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 1995;15:67-97.
65. Barry KL, Fleming MF, Greenley JR, Kropp S, Widlak P. Characteristics of persons with severe mental illness and substance abuse in rural areas. *Psychiatr Serv* 1996;47(1):88-90.
66. Fulwiler C, Grossman H, Forbes C, Ruthazer R. Early-onset substance abuse and community violence.

- ce by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatr Serv* 1997;48(9):1181-5.
67. Cuffel BJ, Shunway M, Chouljian TL, MacDonald T. A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(12):704-8.
  68. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990;147(9):1164-7.
  69. Caton CL, Shrout PE, Eagle PF, Opler LA, Felix A, Dominguez B. Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *Am J Public Health* 1994;84(2):265-70.
  70. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):273-9.
  71. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Com Psychiatry* 1994;45(3):204-6.
  72. Serper MR, Alpert M, Richardson NA, Dickson S, Allen MH, Werner A. Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1464-9.
  73. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):552-3.
  74. Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986;16(3):515-20.
  75. McEvoy JP. Substance use rating scales. In: *Guide to assessment scales in schizophrenia*. Science Press; 2003. p. 84-7.
  76. Drake RE, Bartels SJ, Teague GB, Noordsy DL, Clark RE. Treatment of substance abuse in severely mentally ill patients. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(10):606-11.
  77. Minkoff K. An integrated treatment model for dual diagnosis of psychosis and addiction. *Hosp Com Psychiatry* 1989;40(10):1031-6.
  78. Ziedonis DM. Substance abuse prevention strategies for psychiatric patients. In: Coombs RH, Ziedonis DM (Eds). *Handbook on drug abuse prevention: a comprehensive strategy to prevent the abuse of alcohol and other drugs*. Boston, MA, Allyn & Bacon; 1995. p. 445-69.
  79. Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 2000;26(1):105-18.
  80. Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999;35 (Suppl. S35-S49).
  81. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002;47(7):671-5.
  82. Ziedonis D, Williams J, Corrigan P, et al. Management of schizophrenia and substance abuse. *Psychiatric Annals* 2000;30:67-75.
  83. Albanese MJ, Suh JJ, Khantzian EJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorder. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology 40th Annual Meeting December 9-13, 2001, Waikoloa, Hawaii.
  84. Price LH, Pelton GH, McDougale CJ, et al. Effects of acute pretreatment with risperidone on responses to cocaine in cocaine addicts. Poster presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, USA, December 8-12, 1997.
  85. Newton TF, Ling W, Kalechstein AD, Uslaner J, Tervo K. Risperidone pre-treatment reduces the euphoric effects of experimentally administered cocaine. *Psychiatry Research* 2001;102:227-33.
  86. Tsuang JW, Eckman T, Marder S, Tucker D. Can risperidone reduce cocaine use in substance abusing schizophrenic patients? *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):629-30.
  87. Berk M, Brook S, Nur F. Risperidone compared to haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double blind randomised controlled trial. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2000;4:139-42.
  88. Misra L, Kofoed L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis (letter). *Am J Psychiatry* 1997;154(8):1170.
  89. Jha A, Fourie H. Risperidone treatment of amphetamine psychosis. *Br J Psychiatry* 1999;174:366.
  90. Iyo M, Sekine Y, Matsunaga T, Tsukamoto T, Takei N, Mori N. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):337-8.
  91. Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:238-41.
  92. Lauerma H, Nietosvaara O, Turunen M. Risperidone as an antidote to hallucinogenics-should it be prescribed? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000;15:301-2.
  93. Misra LK, Kofoed L, Fuller W. Treatment of inhalant abuse with risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60(9):620.
  94. Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:265-7.
  95. Albanese MJ, Clodfelter RC, Khantzian EJ. Expanded uses of risperidone in substance abusers. Poster presented at the 22nd CINP Congress, July 9-13, 2000, Brussels, Belgium.
  96. Casas M, Gutierrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29(6):380-5.
  97. Kozlov A. Application of risperidone at heroin addiction in outpatient practice. *Eur Psychiatry* 2002;17 (Suppl. 1):S102.
  98. Giannini AJ, Loiselle RH. Comparison of oral risperidone with oral haloperidol in the treatment of phencyclidine (PCP) psychosis. *J Clin Pharmacol* 1996;36(9):846.
  99. Degner D, Bleich S, Kornhuber J, Schacht M, Ruther E. Risperidone in substance-related psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10 (Suppl.2):S59.
  100. Moslehuddin K. Case report 4: treatment of psychoses in substance abusers: four case histories of the use of risperidone. *JDD Case History Series* 1994;1:13-4.
  101. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat* 2001;21(4):217-21.
  102. Bano MD, Mico JA, Agujetas M, Lopez ML, Guillen JL. Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(4):215-20.
  103. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(3):177-80.
  104. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33(1-2):95-101.
  105. Buckley P, Thompson PA, Way L, Meltzer HY. Substance abuse and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (Suppl B):114-6.
  106. Farren CK, Hameedi FA, Rosen MA, Woods S, Jatlow P, Kosten TR. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(2):153-63.
  107. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):94-8.
  108. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res*;60(1):81-5.
  109. Brown SE, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomised trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):384-8.
  110. Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33(1):85-9.
  111. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002;4(6):406-11.