

2M11.3339.1

Université de Montréal

L'effet de la quétiapine sur le profil tabagique des schizophrènes

par
Nancy Légaré

Département de psychiatrie
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M. Sc.
en sciences biomédicales
option recherche clinique

Avril 2005

Copyright, Nancy Légaré, 2005

11651652



W

4

U58

2006

V. 002

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire par articles intitulé :
L'effet de la quétiapine sur le profil tabagique des schizophrènes

présenté par :

Nancy Légaré

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Patrice Boyer, MD, Ph.D., président-rapporteur
Dr Emmanuel Stip, MD, M.Sc., directeur de recherche
Dr Pierre Landry, MD, Ph.D., membre du jury

RÉSUMÉ

La prévalence du tabagisme chez les individus souffrant de schizophrénie est très élevée. Chez les schizophrènes, la nicotine corrige certaines anomalies physiologiques comme les déficits de filtrage sensoriel. Certaines dysfonctions cognitives et exécutives fréquemment rencontrées chez les schizophrènes sont également atténuées par le tabagisme. La prise d'antipsychotiques peut à la fois influencer le profil tabagique des personnes souffrant de schizophrénie et être influencée par le tabagisme. En effet, la fumée générée par la combustion du tabac induit le métabolisme de plusieurs antipsychotiques. La nicotine peut également atténuer certains effets indésirables liés à la prise de cette classe de médicaments. La clozapine, un antipsychotique atypique, a été liée à une réduction du tabagisme chez les patients schizophrènes fumeurs alors que les antipsychotiques conventionnels ont plutôt tendance à augmenter leur consommation de cigarettes. Les effets antitabagiques de la quétiapine ont été examinés dans un groupe de vingt-et-un individus fumeurs présentant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble schizophréniforme, à l'aide du questionnaire de Fagerström et d'analyses du monoxyde de carbone sanguin. Le profil tabagique des sujets n'a pas été modifié significativement par l'administration de quétiapine, malgré une amélioration de la symptomatologie psychiatrique.

Mots clés :

Tabagisme, nicotine, cigarette, schizophrénie, antipsychotiques, quétiapine.

ABSTRACT

The prevalence of smoking in patients with schizophrenia is very high. In schizophrenics, nicotine corrects some neurophysiological abnormalities like the auditory sensory gating deficit. Some cognitive and executive dysfunctions often seen in individuals with schizophrenia are also attenuated by cigarette smoking and nicotine administration. Antipsychotic administration may influence smoking behaviour in schizophrenic patients as well as be influenced by it. Indeed, cigarette smoke is an inducer of the hepatic metabolism of many antipsychotics. Nicotine may also attenuate some of the antipsychotic-induced side effects. Clozapine, an atypical antipsychotic, has been shown to reduce smoking in schizophrenic smokers whereas typical antipsychotics have been linked to an increase in the number of cigarettes smoked. The anti-smoking properties of quetiapine have been tested among twenty-one smokers diagnosed with either schizophrenia, schizoaffective disorder or schizophreniform disorder, with the help of the Fagerström questionnaire and blood carbon monoxide analysis. The smoking behaviour of the subjects was not influenced significantly by the administration of quetiapine, despite improvements in psychiatric symptomatology.

Key words:

Smoking, nicotine, cigarette, schizophrenia, antipsychotic, quetiapine.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux.....	vi
Dédicace.....	vii
Remerciements.....	viii
Introduction.....	1
Tabagisme et schizophrénie : revue critique de la littérature.....	5
La quétiapine n'a pas d'impact sur le profil tabagique des schizophrènes malgré une amélioration de la symptomatologie.....	39
Discussion générale et conclusion.....	55
Bibliographie.....	60
Annexes.....	ix
Curriculum vitæ.....	xiii

LISTE DES TABLEAUX

Études de prévalence du tabagisme chez les schizophrènes.....	11
Principales dysfonctions cognitives et exécutives normalisées par l'administration de nicotine chez les schizophrènes.....	20
Principales données démographiques des sujets.....	44
Principaux résultats.....	46

*À Jean-Yves, mon mentor
Puisses-tu nous inspirer encore de là-haut...*

REMERCIEMENTS

Merci au Dr Tania Pampoulova, pour avoir effectué l'examen des symptômes extrapyramidaux

Merci au Dr Olivier Lipp, au Dr Patrick Barabé et au Dr Roch-Hugo Bouchard, pour leur contribution au projet de recherche

Merci à Adham Mancini, pour son dévouement

Merci à Stéphane Potvin, pour son aide et son soutien incommensurables

Merci au Dr Emmanuel Stip, pour m'avoir servi de guide

Merci au Dr Jean-Yves Roy, pour tout

Introduction

L'objet de ce travail de maîtrise concerne les relations entre la schizophrénie, la consommation de tabac et le traitement pharmacologique. Ce choix d'étude n'est pas étranger aux préoccupations d'une clinicienne oeuvrant dans un centre hospitalier psychiatrique. J'ai commencé à travailler en tant que pharmacienne clinicienne à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine en 1998. À cette époque, la loi sur le tabac dans les lieux publics n'était pas encore en vigueur. Une des choses qui m'a alors le plus frappée est le nombre élevé de patients qui fumaient dans les couloirs de l'hôpital. De plus, lorsque je me suis intégrée aux différentes équipes multidisciplinaires sur les unités de soins, le fait de voir les usagers venir au poste infirmier à toutes les demi-heures pour demander une cigarette m'a aussi marquée. Je connaissais déjà assez bien les phénomènes du tabagisme et de la dépendance à la nicotine car j'enseignais cette matière au certificat en toxicomanies à l'Université de Montréal, mais à partir de ce moment, j'ai voulu en savoir plus sur les liens qui pouvaient exister entre la maladie mentale et la cigarette.

À la suite de mes premières recherches sur le sujet, j'ai présenté une conférence au module de psychopharmacologie de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine devant des psychiatres et d'autres professionnels de la santé. À mon grand étonnement, peu de gens dans l'auditoire avaient entendu parler des différentes hypothèses pouvant expliquer la co-occurrence fréquente du tabagisme et de la maladie mentale, particulièrement la schizophrénie. L'intérêt suscité par ma conférence m'a encouragée à continuer de m'intéresser à tout ce qui pouvait se publier dans le domaine.

À travers les nombreuses conférences prononcées à l'intention de divers intervenants, j'ai eu la chance, voire le privilège, de connaître le docteur Jean-Yves Roy, un psychiatre passionné par la comorbidité santé mentale/toxicomanies. Nos passions communes nous ont rapidement rapprochés et nous avons même mis sur pied un programme d'aide aux employés de l'hôpital qui désiraient cesser de fumer, dans le cadre de l'entrée en vigueur de la loi sur le tabac en décembre 1999. Dans nos rêves les plus fous, nous aurions également souhaité bâtir un programme similaire destiné aux usagers. Bien que certaines personnes nous répétaient que fumer constituait un des seuls plaisirs des patients souffrant de troubles de santé mentale, le docteur Jean-Yves Roy et moi s'accordions pour dire qu'au contraire, ces derniers devraient être les premiers à être encouragés à cesser de fumer. Possédant déjà une espérance de vie réduite par rapport à la population générale, les schizophrènes désirent cesser de fumer autant que quiconque mais ont simplement moins de chance d'y parvenir.

Lors de la fondation de la clinique Cormier-Lafontaine en 2001, une clinique spécialisée dans le traitement des patients souffrant à la fois d'un trouble de santé mental et de toxicomanie, un projet de recherche en psychopharmacologie a été initié. Je me suis jointe à l'équipe de recherche qui voulait évaluer l'effet d'un antipsychotique sur le profil de consommation de substances psychoactives chez des schizophrènes toxicomanes. J'ai proposé aux membres d'inclure les mesures relatives au tabagisme dans l'étude, soit le questionnaire de Fagerström sur la dépendance à la nicotine et l'analyse du monoxyde de carbone sanguin qui reflète la consommation de cigarettes. J'ai participé activement au projet en administrant le questionnaire à nombre de sujets et en analysant les données qui en découlaient. Stéphane Potvin, étudiant au doctorat en sciences biomédicales, m'a secondée valeureusement dans cette tâche. Adham Mancini-Marie a été d'une aide précieuse en s'acquittant de plusieurs tâches logistiques

nécessaires au bon déroulement du projet de recherche. Les psychiatres Jean-Yves Roy, Olivier Lipp, Patrick Barabé, Roch-Hugo Bouchard et Emmanuel Stip ont quant à eux évalué les participants sur le plan psychiatrique et prescrit la médication et les tests de laboratoire.

Notre projet de recherche a été inspiré des études de George et de McEvoy, portant sur les effets de la clozapine sur le profil tabagique des schizophrènes. Tout comme dans le cas de ces dernières, aucune intervention spécifique visant l'arrêt ou la réduction du tabagisme n'a été effectuée auprès des sujets. L'impact de la médication antipsychotique sur le profil tabagique n'a donc pu être influencée par d'autres éléments. Bien que le recrutement des participants n'ait pas atteint le rythme espéré, compte tenu entre autre de la maladie qui a affecté le docteur Jean-Yves Roy, vingt-et-un patients ont tout de même participé à l'étude. Le design choisi, soit une étude dans le milieu naturel d'une durée de douze semaines, a été motivé par le fait que celle-ci se voulait exploratoire.

Le projet de recherche a été l'objet de présentations lors de la journée scientifique du département de psychiatrie de l'Université de Montréal en 2003, où des résultats préliminaires ont été exposés. Également, un poster a été présenté lors de l'*International Schizophrenia Research Congress* tenu à Savannah au printemps 2005. Un abstract à ce propos est d'ailleurs paru dans le numéro d'avril 2005 du *Schizophrenia Bulletin*.

Une recherche bibliographique exhaustive a été menée dans le cadre de la rédaction de ces deux articles. La base de données Medline a été utilisée comme moteur de recherche, en utilisant les mots clés suivants : tabagisme, nicotine, cigarette, schizophrénie et antipsychotique. La période retenue s'étendait sur les vingt dernières années, soit entre 1985 et 2004. Pour des questions

d'accessibilité et de compréhension, seuls les articles publiés en anglais ont été retenus. Les articles non disponibles via Internet et ceux introuvables dans le réseau des bibliothèques universitaires québécoises ont été écartés. Les études cliniques et les articles de révision ont été sélectionnés au détriment des rapport de cas, qui eux ont été ignorés. Finalement, certaines références provenant des articles sélectionnés ont également été consultées, dont un livre portant spécifiquement sur l'usage de nicotine chez les patients souffrant de maladies psychiatriques.

Le premier article, une révision de la littérature portant sur le tabagisme et la schizophrénie, a été soumis pour publication à la revue Santé mentale au Québec, un périodique indexé sur la base de données Medline. Dans le contexte où la loi anti-tabac au Québec est sur le point de devenir de plus en plus restrictive, la diffusion d'un article portant sur les effets du tabagisme dans une population particulière souffrant d'un trouble de santé mentale saura sûrement attirer l'attention des lecteurs.

Le deuxième article inclus dans mon mémoire de maîtrise a été soumis pour publication à la Revue Canadienne de Psychiatrie. Ce périodique bilingue, accessible gratuitement par Internet et également indexé dans la base de données Medline, publie de façon mensuelle des communications scientifiques brèves, tel que se veut cet article. Nous espérons ainsi rejoindre un large public, constitué principalement de psychiatres, qui seront peut-être être tentés de poursuivre la recherche en proposant des études randomisées contrôlées sur le sujet.

TABAGISME ET SCHIZOPHRÉNIE : REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

Nancy Légaré

La prévalence du tabagisme chez les individus souffrant de schizophrénie est très élevée. Ceux-ci sont plus susceptibles d'être de gros fumeurs et de présenter une dépendance à la nicotine. La nicotine exerce principalement son action dans le système nerveux central en stimulant directement les récepteurs cholinergiques nicotiques et en modulant la transmission dopaminergique. Chez les schizophrènes, la nicotine corrige certaines anomalies neurophysiologiques comme les déficits de filtrage sensoriel. La normalisation de ces paramètres est liée à la stimulation d'un récepteur nicotinique particulier, le récepteur alpha-7. Certaines dysfonctions cognitives et exécutives fréquemment rencontrées chez les schizophrènes sont également atténuées par le tabagisme. La prise d'antipsychotiques peut à la fois influencer le profil tabagique des personnes souffrant de schizophrénie et être influencée par le tabagisme. En effet, la fumée générée par la combustion du tabac induit le métabolisme de plusieurs antipsychotiques. La nicotine peut également atténuer certains effets indésirables liés à la prise de cette classe médicaments. La clozapine, un antipsychotique atypique, a été liée à une réduction du tabagisme chez les patients schizophrènes fumeurs alors que les antipsychotiques conventionnels ont plutôt tendance à augmenter leur consommation de cigarettes. Tous ces éléments font foi des liens particuliers qui unissent la schizophrénie au tabagisme.

Introduction

Le tabagisme est un problème de santé publique important. La cigarette demeure la première cause évitable de mortalité et de morbidité en Amérique du Nord et dans plusieurs autres pays du monde. Selon les données d'une étude menée aux États-Unis au début des années 1990, on a estimé que c'était près de la moitié des cigarettes consommées dans ce pays qui l'était par des personnes qui souffraient d'une maladie mentale au cours du dernier mois⁽¹⁾.

La schizophrénie est le trouble psychiatrique où l'on retrouve la plus grande proportion de fumeurs. Les patients schizophrènes présentent un taux de mortalité lié à des causes évitables, comme le tabagisme, 5 fois plus élevé que celui normalement attendu dans la population générale⁽²⁾. De plus, le haut taux de suicide observé chez les personnes souffrant de schizophrénie semble être corrélé avec le statut de fumeur, bien que la nature de ce lien ne soit pas élucidée^(3, 4). Dans l'étude de Potkin et collaborateurs, le tabagisme augmentait le risque de présenter un comportement suicidaire de 42%⁽⁴⁾. Les fumeurs schizophrènes présentent généralement une plus forte dépendance à la nicotine que les autres fumeurs et leur taux de succès lors de la cessation du tabagisme est environ 2 fois moins élevé que celui retrouvé dans la population générale⁽¹⁾.

La plus haute prévalence du tabagisme chez les personnes souffrant de schizophrénie peut refléter soit la physiopathologie de la maladie, soit le lien à son traitement. Plusieurs hypothèses portant sur les relations complexes qui semblent exister entre le tabagisme, la physiopathologie de la schizophrénie et la médication antipsychotique ont été proposées au cours de la dernière décennie. Dans cet article, nous exposerons tout d'abord des données épidémiologiques puis, nous passerons en revue les différents aspects neurobiologiques concernant la co-occurrence du tabagisme et de la schizophrénie. Finalement, les impacts du tabagisme sur le traitement de la schizophrénie et les effets des antipsychotiques sur le profil tabagique des patients schizophrènes seront discutés.

Méthodologie

Cet article est une revue critique de la littérature. Une recherche sur la base de données PUBMED en utilisant les mots-clés « tabagisme », « nicotine » et « schizophrénie » entre 1985 et 2004 a été effectuée. Les articles portant sur les thèmes suivants ont été primés : épidémiologie, neurobiologie humaine, physiopathologie, psychopathologie, récepteurs nicotiques, fonctions cognitives et exécutives, traitement antipsychotique. Les rapports de cas n'ont pas été retenus. Seuls les documents rédigés en anglais ont été retenus et ceux disponibles soit via Internet, soit via le réseau des bibliothèques universitaires québécoises. Des références croisées ont été obtenues en s'appuyant sur la bibliographie des articles retenus. De plus, un livre de référence récent traitant spécifiquement de l'usage de la nicotine en psychiatrie a également été consulté.

Épidémiologie du tabagisme dans les populations souffrant de schizophrénie

La prévalence plus élevée du tabagisme chez les personnes souffrant de maladie mentale, particulièrement de schizophrénie, a été documentée à travers de nombreuses études au cours des vingt dernières années, prévalence qui oscille généralement entre 60 et 90%. Dans les études, on définit généralement un fumeur comme toute personne qui fume la cigarette quotidiennement au moment de l'étude. Chez les patients schizophrènes spécifiquement, on retrouve deux à trois fois plus de fumeurs que dans la population générale. Cette prévalence peut varier selon le milieu

de vie des patients, comme le fait de vivre en institution ou dans la communauté, mais ceci semble non significatif.

Études de prévalence

La plupart des études épidémiologiques portant sur la prévalence du tabagisme chez les patients schizophrènes sont contrôlées pour différents facteurs confondants comme le sexe, l'âge, l'état civil, le statut socioéconomique et la consommation d'alcool. On retrouve une plus grande proportion de jeunes et d'hommes chez les fumeurs atteints de schizophrénie. On retrouve également une plus grande proportion de gros fumeurs (consommation de 20 à 25 cigarettes ou plus par jour) chez les schizophrènes que dans la population générale. La proportion de patients souffrant de schizophrénie qui réussissent à cesser de fumer est inférieure à celle retrouvée dans l'ensemble de la population. La dépendance à la nicotine est plus importante chez les schizophrènes et ces derniers sont également plus à risque de devenir des fumeurs réguliers, i.e. fumer quotidiennement. De plus, ils fument en général des cigarettes qui ont un contenu en nicotine plus élevé⁽⁵⁾. Les fumeurs schizophrènes sont aussi plus susceptibles d'avoir fumé pour une période de temps prolongée. Ainsi, près de 80% des fumeurs souffrant de schizophrénie rapportaient fumer depuis plus de 16 ans alors que seulement 56% de la population générale en disait autant dans l'étude de Masterson et O'Shea⁽⁶⁾.

La plupart des études de prévalence sur le sujet sont des études de cas-contrôle. L'étude de Hughes et collaborateurs dans une population non hospitalisée, a comparé 277 personnes souffrant d'un trouble mental dont 24 schizophrènes, à 1440 contrôles

locaux et 17000 contrôles nationaux. Elle démontre que 88% des schizophrènes sont fumeurs contre 30% des contrôles locaux et 33% des contrôles nationaux⁽⁷⁾. L'étude menée par De Leon, effectuée dans un hôpital d'état en Pennsylvanie, arrive à des conclusions similaires avec une prévalence du tabagisme de 85% chez les schizophrènes, soit 201 patients sur 237⁽⁸⁾. Cette étude a été répliquée quelques années plus tard par le même groupe de chercheurs⁽⁹⁾.

La prévalence du tabagisme chez les personnes atteintes de schizophrénie peut varier légèrement selon les pays mais demeure relativement constante, surtout dans les pays d'Amérique du Nord et d'Europe occidentale⁽¹⁰⁾. Le tableau I présente une série d'études de prévalence menées dans divers pays. Une étude réalisée en France par Poirier et collaborateurs sur 711 patients souffrant de troubles psychiatriques, hospitalisés ou non, démontre que 66% des schizophrènes sont fumeurs. La prévalence du tabagisme dans cette étude était supérieure chez les patients souffrant de schizophrénie paranoïde ou désorganisée⁽¹¹⁾. D'autres études de prévalence notamment au Canada, en Écosse et en Espagne ont trouvé des résultats variant entre 50 et 90%^(12, 13, 14).

Phénomène étrange, dans les pays orientaux, la prévalence du tabagisme dans la schizophrénie tend à se rapprocher de celle retrouvée dans la population générale locale. En Turquie, une étude démontre que 50% des patients schizophrènes suivis dans une clinique externe de psychiatrie fument la cigarette comparativement à 43% de la population générale, différence statistiquement non significative⁽¹⁵⁾. Dans une étude menée en Inde (n=286), seulement 38% des patients schizophrènes non

hospitalisés vivant dans une région urbaine se sont avérés être fumeurs, ce qui porte les auteurs à croire que les liens entre le tabagisme et la schizophrénie ne sont pas que d'ordre biologique. Des éléments socioculturels, économiques et génétiques pourraient également avoir un rôle à jouer dans cette co-occurrence⁽¹⁶⁾. Une autre étude réalisée à Taïwan dans une population de 257 patients hospitalisés, souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années, parvient à des conclusions différentes de celles proposées dans les études menées en Amérique du Nord ou en Europe occidentale. La prévalence du tabagisme est légèrement plus élevée chez les hommes schizophrènes par rapport aux hommes de la population générale alors qu'elle est doublée chez les femmes schizophrènes comparativement aux femmes de la population générale et ce, peu importe le type de traitement antipsychotique qu'ils reçoivent. Fait intéressant à noter, la prévalence du tabagisme à Taïwan en 1996 était de 62% chez les hommes et de seulement 5% chez les femmes⁽¹⁷⁾. Au Japon, la prévalence du tabagisme chez les schizophrènes est également sensiblement la même que celle observée dans la population générale⁽¹⁸⁾. Des aspects pharmacogénétiques et ethniques pourraient en partie expliquer les différences observées dans ces dernières études⁽¹⁹⁾.

Tableau I. Études de prévalence du tabagisme chez les schizophrènes.

Étude	Lieu	Type de population	Prévalence	Différence significative avec population générale?
Hughes et coll. (1986) ⁽⁷⁾	États-Unis	Ambulatoire	88%	Oui
El-Guebaly et Hodgins (1992) ⁽¹²⁾	Canada	Ambulatoire	61%	Oui
De Leon et coll. (1995) ⁽⁸⁾	États-Unis	Hospitalisée	85%	Oui
Kelly et McCreadie (1999) ⁽¹³⁾	Écosse	Ambulatoire et hospitalisée	58%	Oui
De Leon et coll. (2002) ⁽⁹⁾	États-Unis	Hospitalisée	75%	Oui
Liao et coll. (2002) ⁽¹⁷⁾	Taiwan	Hospitalisée	41%	n/d
Poirier et coll. (2002) ⁽¹¹⁾	France	Ambulatoire et hospitalisée	66%	Oui
Srinivasan et Thara (2002) ⁽¹⁶⁾	Inde	Ambulatoire	38%	Non
Mori et coll. (2003) ⁽¹⁸⁾	Japon	Ambulatoire	34%	Non
Uzun et coll. (2003) ⁽¹⁵⁾	Turquie	Ambulatoire	50%	Non

Liens entre schizophrénie et tabagisme

Une étude récente a démontré que des schizophrènes qui fument de façon importante (15 cigarettes ou plus par jour) perçoivent plus d'avantages que de désavantages au tabagisme et préfèrent les cigarettes comme récompense par rapport à des alternatives, si on les compare à un groupe de fumeurs identiques de la population

générale⁽²⁰⁾. Les auteurs de cette étude, Spring et collaborateurs, concluent que cette perception peut expliquer en partie la difficulté des patients souffrant de schizophrénie à cesser de fumer.

Les fumeurs schizophrènes extrairaient plus de nicotine de chaque cigarette fumée par différentes techniques d'inhalation comme serrer le filtre avec les lèvres ou les doigts, garder l'inhalation profondément plus longtemps, fumer la cigarette jusqu'au mégot et prendre plus de bouffées sur chaque cigarette. Ces observations cliniques ont été corroborées par la mesure de la cotinine, un métabolite de la nicotine, dont la concentration urinaire est plus élevée chez les fumeurs schizophrènes par rapport à des fumeurs de la population générale⁽²¹⁾.

Dans une étude de cohorte portant sur l'association entre le tabagisme et la schizophrénie, Zammit et collaborateurs ne trouvent pas de lien entre les deux conditions. Ils constatent même que les gros fumeurs seraient moins à risque de développer une schizophrénie. Ils suggèrent que le tabagisme pourrait agir comme un facteur de protection contre la maladie, en se basant sur certaines données qui démontrent que la nicotine possède des effets neuroprotecteurs. Malgré le nombre important de sujets dans cette étude, soit plus de 50 000, le nombre de gros fumeurs souffrant de schizophrénie est très faible et rend difficile l'interprétation de ces résultats⁽²²⁾.

La très grande majorité des fumeurs schizophrènes ont commencé à fumer durant l'adolescence, soit la plupart du temps, avant que le diagnostic de la maladie ne soit

posé. Il ne peut cependant être établi si le tabagisme prédispose les patients à développer la schizophrénie ou encore si la maladie prédispose les patients à fumer. Il est également possible que le traitement antipsychotique que reçoivent les patients schizophrènes puisse entraîner des effets indésirables qui sont mitigés par la consommation de nicotine. La nicotine pourrait de plus diminuer certains symptômes de la maladie, notamment les symptômes négatifs. Une chose est certaine, le tabagisme entraîne des changements dans les paramètres pharmacocinétiques de plusieurs antipsychotiques, en augmentant la vitesse à laquelle ils sont métabolisés. Bien que les liens unissant le tabagisme et la schizophrénie ne soient pas clairement établis, il n'en reste pas moins que la prévalence importante de cette co-occurrence laisse croire que des mécanismes biologiques sont impliqués. Les systèmes de neurotransmetteurs activés par le tabagisme jouent également un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Neurobiologie de la co-occurrence du tabagisme et de la schizophrénie

Dans cette section, nous allons aborder les différents liens existants entre le tabagisme et la schizophrénie au plan neurobiologique. Les effets de la nicotine et du tabagisme sur la psychopathologie des schizophrènes seront détaillés, tout comme le rôle particulier de certains récepteurs nicotiques centraux. Les fonctions cognitives et exécutives modulées par l'administration de nicotine chez les patients schizophrènes seront également évoquées.

Aspects neuropharmacologiques de la nicotine et du tabac

La nicotine joue un rôle important chez les fumeurs en modulant la transmission dopaminergique et glutamatergique dans le système nerveux central. En activant directement les récepteurs cholinergiques nicotiniques situés sur des neurones dopaminergiques, la nicotine augmente la libération et le turnover de la dopamine dans le système mésolimbique. Après une utilisation chronique de nicotine, les récepteurs nicotiniques se désensibilisent⁽²³⁾.

La nicotine peut aussi stimuler les neurones glutamatergiques dans le cortex préfrontal, ce qui a pour effet d'augmenter l'activité de la dopamine et du glutamate dans les ganglions de la base⁽²⁴⁾. Certaines composantes de la fumée de tabac peuvent également augmenter l'activité de la dopamine en inhibant la monoamine oxydase de type B. Une diminution de près de 40% de l'activité de cet enzyme a été notée dans le cerveau de schizophrènes fumeurs⁽²⁵⁾.

L'activation des récepteurs cholinergiques nicotiniques génère également des effets sur d'autres neurotransmetteurs comme la norépinéphrine, la sérotonine, la dopamine, le glutamate, les beta-endorphines et le GABA⁽²⁶⁾.

Effets du tabagisme sur la psychopathologie de la schizophrénie

Les études sont contradictoires à savoir si la cessation du tabac entraîne une détérioration des symptômes de la schizophrénie, tant positifs que négatifs. Certaines d'entre elles ont démontré une aggravation des symptômes positifs à court terme à l'arrêt du tabagisme, alors que d'autres n'ont pu mettre en évidence des changements

significatifs de la symptomatologie^(27, 28, 29, 30, 31). La très grande majorité de ces études posent cependant un problème sur le plan temporel entre l'apparition des symptômes et la cessation du tabac.

La nicotine pourrait diminuer les symptômes négatifs chez les patients schizophrènes en augmentant la libération de dopamine dans le cortex préfrontal, à l'instar des antipsychotiques atypiques. Les symptômes négatifs ont été liés à un état hypodopaminergique, état qui pourrait être partiellement corrigé par l'administration de nicotine. De plus, on a noté une réduction dans la consommation de nicotine chez les patients recevant des antipsychotiques qui diminuent les symptômes négatifs comme la clozapine⁽³²⁾.

Une étude portant sur 12 sujets schizophrènes qui ont cessé de fumer n'a pu mettre en évidence un changement dans les symptômes négatifs et positifs dans les trois jours suivant l'arrêt de la cigarette, qu'ils reçoivent ou non une thérapie de remplacement de la nicotine. Cette étude, bien qu'elle porte sur un petit nombre de sujets, a le pouvoir statistique de détecter des changements modestes mais considérés cliniquement significatifs sur les échelles BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) et SANS (Schedule for the Assessment of Negative Symptoms). On peut toutefois s'interroger sur la pertinence clinique des résultats d'une étude de si courte durée, compte tenu que des modifications dans la symptomatologie schizophrénique peuvent mettre plus longtemps à se manifester⁽³³⁾. Une autre étude a comparé l'effet de cigarettes avec nicotine à des cigarettes dénicotinisées chez des schizophrènes après une abstinence de 6 à 12 heures de toute consommation de cigarettes. Les

symptômes négatifs ont diminué dans les deux groupes ce qui fait conclure aux auteurs que l'acte de fumer en lui-même ou les composantes de la fumée auraient un rôle à jouer. Par contre, les taux plasmatiques de nicotine et de cotinine n'étaient pas mesurés dans cette étude et on ne peut exclure la contribution d'une concentration résiduelle de nicotine. L'effet d'inhibition de la monoamine oxydase par des composantes de la fumée est probablement peu contributif compte tenu que la diminution de l'activité de l'enzyme ne peut survenir aussi rapidement⁽³⁴⁾.

Les effets de la nicotine sur les paramètres de filtrage sensoriel sont bien documentés. Le déficit de filtrage sensoriel peut se définir par l'impossibilité de filtrer efficacement diverses informations sensorielles externes. Chez les individus sains, la réponse évoquée au second stimulus d'une paire de stimuli auditifs est moindre que la réponse au premier. Par contre, les schizophrènes ne peuvent inhiber ou contrôler leur réponse à divers stimuli sensoriels et leur réponse au deuxième stimulus auditif est presque aussi importante que leur réponse au premier. La nicotine corrige cette anomalie non seulement chez les patients schizophrènes, mais également chez leurs parents au premier degré. Ce déficit est normalisé par la nicotine via son activité agoniste sur récepteur cholinergique alpha-7⁽³⁵⁾. Le rôle de ce récepteur particulier sera discuté plus loin.

Des chercheurs ont établi un lien entre le suicide et le tabagisme chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, principalement de schizophrénie⁽³⁾. D'autres ont confirmé que le tabagisme était un facteur de prédiction du suicide chez les

schizophrènes et les patients schizo-affectifs au cours d'une étude prospective d'une durée de deux ans sur les facteurs de risque du suicide⁽⁴⁾.

L'hypothèse de l'auto-médication ne peut expliquer à elle seule la forte prévalence du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie. Par contre, cette théorie peut peut-être expliquer le maintien du tabagisme dans cette population. Les schizophrènes débutent la consommation de tabac avant que ne soit posé le diagnostic de la maladie. Les facteurs neurobiologiques sous-jacents sont probablement communs aux deux problèmes, schizophrénie et tabagisme. La théorie selon laquelle les schizophrènes fumeraient surtout pour contrer l'ennui lié à l'isolement social ou à l'institutionnalisation ne peut être rejetée, et peut contribuer à expliquer la forte prévalence du tabagisme dans cette population⁽³⁶⁾.

Récepteurs nicotiniques, tabagisme et schizophrénie

Les récepteurs cholinergiques nicotiniques neuronaux sont des pentamères homomériques¹ ou hétéromériques², formant un canal ionique transmembranaire. Les gènes codant pour les différentes sous-unités qui forment le récepteur sont portés par des chromosomes différents et sont sujets au polymorphisme. La forme la plus abondante dans le système nerveux central est le récepteur alpha-4 beta-2, suivie du récepteur alpha-7^(37, 38).

¹ Qui sont composés d'unités (monomères) de même type.

² Qui sont composés d'unités (monomères) de différents types.

Distribution des récepteurs nicotiques centraux

Les récepteurs nicotiques neuronaux sont distribués principalement dans le cervelet, le thalamus, l'hippocampe et le cortex, d'une façon inégale selon les différentes couches de ce dernier. Un sous-type de récepteur est cependant souvent prédominant dans une région donnée du cerveau. Les récepteurs cholinergiques se retrouvent à la fois sur des neurones cholinergiques et non cholinergiques, comme les interneurons GABAergiques⁽³⁸⁾.

Rôle des récepteurs nicotiques dans le sommeil et les symptômes positifs

Les neurones cholinergiques du noyau pedonculo-pontin (NPP) sont en contact avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV), via des récepteurs nicotiques. L'activation des ces récepteurs par la nicotine augmente les taux de dopamine dans l'ATV, ce qui contribue aux effets renforçateurs de cette substance. L'activation chronique des neurones cholinergiques du NPP peut également se traduire par une sur-activation des neurones dopaminergiques de l'ATV, et augmenter ainsi les symptômes positifs de la schizophrénie. De plus, l'activation du thalamus, toujours par les mêmes neurones, peut contribuer à la désorganisation de la pensée observée chez les sujets schizophrènes⁽³⁹⁾.

Les neurones cholinergiques du NPP pourraient également être activés plus facilement chez les schizophrènes et ce phénomène a été associé à des différences dans la structure du sommeil observées chez ces individus. En effet, comparés à des sujets sains, les schizophrènes présentent une diminution de l'amplitude et de la durée

du sommeil delta ou encore un début précoce du sommeil REM, événements qui sont en lien avec le degré d'activité cholinergique⁽³⁹⁾.

Récepteurs nicotiques et cognition

Les récepteurs cholinergiques jouent un rôle important dans les fonctions cognitives. Les récepteurs nicotiques alpha-4 beta-2 seraient impliqués dans l'attention alors que les alpha-7 seraient impliqués dans le traitement d'informations sensorielles. On a attribué un rôle particulier au récepteur nicotinique alpha-7 dans la physiopathologie de la schizophrénie. Ce récepteur se retrouve en moins grande quantité dans le cerveau des schizophrènes ou encore, il est moins fonctionnel. Le récepteur alpha-7 a besoin de grandes quantités de nicotine pour être stimulé^(40, 41, 42). Le récepteur alpha-7 est un récepteur dit à faible affinité. La diminution du nombre de ces récepteurs observée dans les cerveaux en coupe post-mortem n'est pas liée au traitement antipsychotique, tel que démontré par Breese et son équipe⁽⁴³⁾.

Aspects génétiques des récepteurs nicotiques

Une des régions du chromosome 15q13-q14, identifiée au déficit de la régulation des réponses aux phénomènes auditifs vu dans chez les schizophrènes et les membres de leur famille, est la région qui code pour le récepteur alpha-7⁽⁴⁴⁾. Ce processus est localisé dans l'hippocampe, région riche en récepteurs alpha-7. Un lien entre le récepteur alpha-7 et le déficit sensoriel auditif vu chez les schizophrènes et chez les membres de leur famille immédiate a été établi. Ce déficit est corrigé par l'administration de nicotine^(40, 45).

L'expression des récepteurs alpha-4 beta-2 serait aussi altérée dans certaines régions cérébrales mais les données sont moins claires et les liens avec la schizophrénie moins évidents que pour le récepteur alpha-7⁽⁴³⁾.

Tabagisme, fonctions cognitives et fonctions exécutives

Les principaux déficits cognitifs observés chez les schizophrènes sont les déficits d'attention et de la mémoire de travail^(46, 47). D'autres troubles cognitifs peuvent être induits par la médication antipsychotique, comme les déficits de l'apprentissage verbal, de la mémoire déclarative et de l'organisation perceptuelle. Rezvani et Levin ont démontré que la nicotine pouvait réduire des troubles cognitifs induits par l'halopéridol et par la maladie elle-même chez des patients schizophrènes⁽⁴⁸⁾. Le tableau II liste les principales dysfonctions cognitives et exécutives normalisées par l'administration de nicotine chez les schizophrènes.

Tableau II. Principales dysfonctions cognitives et exécutives normalisées par l'administration de nicotine chez les schizophrènes

Anomalies des mouvements de poursuite oculaire lente ^(49, 51, 52)
Attention soutenue ^(50, 52)
Mémoire de travail ⁽⁵³⁾
Troubles cognitifs induits par la médication antipsychotique ⁽⁴⁸⁾
Vitesse psychomotrice ⁽⁵⁴⁾

Un des déficits les plus fréquemment rencontrés chez les patients schizophrènes est l'anomalie des mouvements de poursuite oculaire lente⁽⁴⁹⁾. Cette dysfonction, qui implique tant les fonctions cognitives que motrices, est caractérisée par l'incapacité de traiter l'information sensorielle provenant de la vision d'un objet en mouvement et pouvoir ainsi en suivre la trajectoire. Cette anomalie est à la fois observée chez les

patients eux-mêmes, ainsi que chez des membres de leur famille immédiate. Une étude conduite sur 15 patients schizophrènes fumeurs et 15 contrôles fumeurs a mis en évidence une normalisation du déficit du mouvement oculaire chez les patients après que ceux-ci aient fumé une cigarette, phénomène non observé chez les contrôles. Selon les auteurs, la nicotine pourrait corriger un problème lié à la transmission cholinergique sous-jacente à ce déficit. La nicotine pourrait également avoir un effet non spécifique sur l'attention⁽⁵⁰⁾.

Une autre étude portant sur des schizophrènes fumeurs et non fumeurs (n=29) comparés à un groupe contrôle composé de fumeurs et de non fumeurs (n=26) a démontré que la nicotine a un effet spécifique qui permet d'améliorer l'accélération du mouvement de l'œil durant la phase d'initiation de la poursuite oculaire chez les schizophrènes fumeurs et non fumeurs mais non chez les contrôles. Les auteurs ne peuvent conclure quel récepteur nicotinique est responsable de cet effet mais ils lient l'amélioration observée à un meilleur traitement de l'information sensorielle⁽⁵¹⁾.

Dépatie et collaborateurs ont comparé 15 patients schizophrènes à 14 contrôles fumeurs, qui devaient s'abstenir de fumer durant une période de 10 heures durant la nuit. Le matin, on appliquait soit un timbre transdermique de nicotine, soit un renfermant un placebo avant de procéder à divers tests. L'étude démontre que l'administration transdermique de nicotine améliore les performances des deux groupes aux épreuves de mouvements oculaires. L'attention soutenue s'est améliorée chez les patients seulement. Puisque le timbre transdermique de nicotine libère une faible dose soutenue de nicotine, les auteurs émettent l'hypothèse que les chances

sont faibles que les améliorations observées soient liées à l'activation du récepteur alpha-7, un récepteur à faible affinité pour la nicotine qui a la propriété de se désensibiliser rapidement. Ils proposent que la nicotine pourrait améliorer les performances cognitives par son action indirecte via les récepteurs GABAergiques. La nicotine à faible dose augmente la transmission du GABA alors qu'à haute dose, elle en diminue la libération. L'augmentation de l'effet inhibiteur du GABA dans une région appelée le colliculus supérieur, région importante pour l'attention et les mouvements oculaires, pourrait expliquer les améliorations notées au cours de cette étude. L'effet de la nicotine sur le système dopaminergique pourrait également expliquer ces améliorations sur le plan cognitif, en augmentant la transmission de dopamine dans des structures impliquées dans l'attention et les mouvements oculaires situées dans le cortex préfrontal⁽⁵²⁾.

Sur le plan de la mémoire de travail visuospatiale, l'effet de l'abstinence au tabagisme a été comparé chez des schizophrènes fumeurs et non fumeurs par rapport à des contrôles fumeurs et non fumeurs. Les déficits liés à la mémoire de travail sont beaucoup plus fréquents chez les schizophrènes que dans la population générale et seraient en partie liés à une hypodopaminergie dans le cortex préfrontal. Les conclusions de cette étude sont que l'abstinence du tabagisme détériore la mémoire de travail visuospatiale chez les schizophrènes, tout en l'améliorant chez les contrôles fumeurs, et que la nicotine produit des effets bénéfiques sur la mémoire de travail visuospatiale chez les schizophrènes mais non chez les contrôles. Les déficits observés chez les schizophrènes, que l'on soupçonne être en lien avec les récepteurs nicotiniques, sont corrigés par l'administration de nicotine⁽⁵³⁾.

Finalement, une étude portant sur le rythme de tapotement du doigt (*finger tapping rate*) chez des schizophrènes fumeurs et non fumeurs a révélé que les fumeurs avaient un taux de tapotement plus élevé que les non fumeurs pour les deux mains. Ce test permet de mesurer la vitesse psychomotrice, en lien avec le traitement de l'information. Les scores sur les échelles évaluant les symptômes extrapyramidaux étaient faibles et ne différaient pas entre les deux groupes. Les auteurs concluent que le tabagisme est associé avec un traitement central de l'information plus rapide, tel que reflété par le taux de tapotement du doigt et que l'accélération de certains processus du traitement de l'information pourrait contribuer au haut taux de tabagisme chez les schizophrènes⁽⁵⁴⁾.

La nicotine semble améliorer les fonctions cognitives et exécutives considérées comme des marqueurs de la maladie chez les patients schizophrènes mais les mécanismes précis par lesquels ceci survient ne sont pas encore élucidés.

Médicaments antipsychotiques et tabagisme : effets réciproques sur le traitement de la schizophrénie

Aspects pharmacocinétiques

L'influence de la fumée du tabac sur le métabolisme de certains antipsychotiques a été bien documentée. Ces effets ne sont cependant pas observés dans toutes les populations, comme par exemple, les Taiwanais, ce qui renforce la théorie voulant

que des facteurs pharmacogénétiques soient impliqués⁽¹⁷⁾. Les hydrocarbures polycycliques générés par la combustion du tabac sont reconnus pour être des inducteurs métaboliques, particulièrement au niveau des cytochromes P450 CYP1A2 et CYP2D6. Parce le phénomène d'induction implique la synthèse de nouvelles enzymes, il s'écoule généralement quelques semaines avant qu'on puisse en observer les effets. De même, lors de la cessation du tabagisme, le phénomène d'induction met quelques semaines avant de disparaître⁽⁵⁵⁾.

Plusieurs études ont mis en évidence les effets inducteurs de la fumée de cigarette sur le métabolisme des antipsychotiques. Dans certains cas, les études ont également pris en considération des éléments pharmacogénétiques, comme le polymorphisme des enzymes métaboliques des cytochromes P450 1A2 et 2D6. Nombre d'entre elles ont porté sur la clozapine^(56, 57, 58), d'autres ont porté sur certains antipsychotiques typiques et sur l'olanzapine^(59, 60, 61). À travers toutes ces études, on note que la fumée de cigarette, de par son effet inducteur sur les enzymes hépatiques responsables du métabolisme de plusieurs antipsychotiques, tend à réduire les concentrations plasmatiques par un facteur d'environ 1,5⁽⁵⁵⁾. Des ajustements posologiques pour la médication antipsychotique sont donc à prévoir lorsqu'un patient débute ou cesse de fumer.

Effets des antipsychotiques atypiques sur le profil tabagique des schizophrènes

Un effet particulier de la clozapine sur le profil tabagique des schizophrènes a été noté à travers des études, soit la normalisation de l'onde P50. La clozapine, de par son profil pharmacologique particulier, a la propriété d'augmenter la transmission

dopaminergique dans certaines régions du système mésolimbique impliquées dans le système renforcement-récompense. Une étude menée par l'équipe de Procyshyn a porté sur la combinaison de clozapine et de rispéridone. Elle comparait la rispéridone seule avec la rispéridone et la clozapine en association. Les résultats de cette étude démontrent que les patients recevant la combinaison fument moins que ceux qui reçoivent la rispéridone seule. Les conclusions auxquelles arrivent les auteurs semblent liées au profil pharmacologique unique et complexe de la clozapine, dont le profil de liaison aux récepteurs du système nerveux central est différent de ceux de tous les autres antipsychotiques commercialisés à ce jour. L'étude a été cependant menée sur un petit nombre de patients⁽⁶²⁾. La clozapine semble être moins associée au tabagisme que les neuroleptiques classiques³ et les autres antipsychotiques atypiques⁴⁽⁶³⁾. Le problème avec l'ensemble des études avec la clozapine est qu'elles sont transversales et aucune étude longitudinale n'a été publiée à ce jour. La mesure de paramètres objectifs comme le monoxyde de carbone permet cependant de corroborer les mesures subjectives rapportées par les patients, soit le nombre de cigarettes fumées par jour.

Effets des antipsychotiques classiques sur le profil tabagique des schizophrènes

Très peu d'études ont porté sur les liens entre la médication antipsychotique conventionnelle et le tabagisme. McEvoy a démontré que les patients traités avec de

³ Les neuroleptiques classiques sont des antipsychotiques de première génération, dont le mécanisme principal est de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 et ainsi atténuer les symptômes positifs (hallucinations, délires) de la schizophrénie. Leurs principaux effets indésirables sont les troubles du mouvement, caractérisés par des tremblements et de la rigidité musculaire.

⁴ Les antipsychotiques atypiques, plus récents, se distinguent de leurs prédécesseurs dits classiques par le fait qu'ils ont un effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, en plus de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2. Ceci leur confère un plus large spectre d'action et un profil d'effets indésirables différent de celui des antipsychotiques classiques.

l'halopéridol augmentaient leur consommation de cigarettes. Leurs taux sériques de nicotine augmentaient par rapport au moment où ils ne recevaient pas d'antipsychotiques⁽⁶⁴⁾. Une autre étude menée par Dawe chez des sujets non psychiatriques comparait l'effet de l'halopéridol à un placebo sur le profil tabagique; l'administration d'halopéridol a entraîné une augmentation de la consommation de cigarettes⁽⁶⁵⁾. Procyshyn et collaborateurs ont fait une étude comparant les habitudes tabagiques de patients schizophrènes recevant de la clozapine à ceux recevant un antipsychotique classique sous forme dépôt depuis au moins deux mois. Au total, 20 patients de sexe masculin ont été comparés quant à leur consommation de cigarettes. Les patients recevant de la clozapine rapportaient moins de cigarettes fumées par jour que ceux recevant des neuroleptiques dépôts, ce qui était corroboré par les mesures de monoxyde de carbone expiré⁽⁶⁶⁾. Il est cependant impossible de conclure à quoi cette réduction dans la consommation de tabac est imputable, bien que le profil pharmacologique de la clozapine soit probablement en cause. Il a été proposé que le blocage important des récepteurs dopaminergiques D2 par les antipsychotiques classiques pourrait entraîner une augmentation compensatoire de prise de nicotine pour maintenir la réponse (récompense) induite par celle-ci. Aussi, la possibilité que les effets secondaires induits par les antipsychotiques classiques soient à l'origine ou du moins contribuent au maintien de la consommation de nicotine ne peut être exclue. La comparaison de l'effet de l'halopéridol chez des fumeurs de cigarettes avec nicotine et sans nicotine démontre que cigarettes peuvent être perçues comme récompenses indépendamment des effets pharmacologiques de la nicotine⁽⁶⁷⁾.

Les effets du tabagisme sur le profil d'effets indésirables des antipsychotiques sont souvent difficiles à déterminer car ils peuvent être le résultat de changements pharmacocinétiques ou de la nicotine elle-même. L'étude de Yang et collaborateurs avec des timbres transdermiques de nicotine comparés à un placebo chez 30 patients schizophrènes fumeurs traités avec halopéridol (dose moyenne=4 mg/jour) a évalué l'impact de la nicotine sur la psychopathologie et la fonction extrapyramidale. La nicotine a amélioré la bradykinésie et la rigidité, et dans une moindre mesure, les tremblements chez les patients schizophrènes traités avec halopéridol⁽⁶⁸⁾. Certaines études où l'on a pas retrouvé ces résultats utilisaient des doses moyennes de neuroleptiques beaucoup plus élevées (1221 mg équ. CPZ= 24 mg d'halopéridol)⁽³³⁾. En outre, ils utilisaient plusieurs antipsychotiques dont la clozapine, ce qui rend difficile toute comparaison. Les études de McEvoy et de George ont rapporté que les patients schizophrènes traités avec la clozapine fumaient moins que ceux traités avec de l'halopéridol, de la fluphénazine ou d'autres antipsychotiques classiques^(69, 70, 71).

Il est difficile de tirer des conclusions solides des études utilisant la nicotine sous forme de timbre transdermique car la pharmacocinétique de cette forme pharmaceutique est différente de la nicotine extraite en fumant une cigarette. Généralement, la dose maximale de nicotine est utilisée dans les protocoles de recherche (21 mg/jour) mais il n'est pas évident que ceci reflète vraiment ce que les schizophrènes consomment.

Une étude animale comparant les effets des antipsychotiques typiques aux antipsychotiques atypiques, démontre que les atypiques mais non les typiques

augmentent la libération corticale d'acétylcholine sans effet au niveau du nucleus accumbens ou du striatum, comme le fait la nicotine. Ceci a pour implication d'appuyer la théorie voulant que les atypiques améliorent les fonctions cognitives⁽⁷²⁾.

Une réduction des effets indésirables de la médication antipsychotique par le tabagisme (bradykinésie, rigidité, tremblements, dysphorie, ralentissement psychomoteur) a été notée. Il y a clairement moins de parkinsonisme chez patients schizophrènes qui fument^(27, 68, 73). Pour ce qui est de l'incidence de la dyskinésie tardive, elle varie selon les études et les données sont contradictoires^(27, 74).

Conclusion

Le tabagisme est très prévalent chez les patients souffrant de schizophrénie et constitue un problème de santé publique important. Le taux de décès attribuables à des causes évitables, comme la cigarette, est augmenté par un facteur de 5 chez les schizophrènes. Ces derniers sont motivés à cesser de fumer mais n'y parviennent pas autant que la population générale.

La nicotine semble jouer un rôle particulier chez les schizophrènes, en normalisant certains déficits physiologiques et cognitifs. Des études post-mortem ont mis en évidence qu'un certain sous-type de récepteur nicotinique, le récepteur alpha-7, était en moindre quantité dans le cerveau des schizophrènes et que sa fonctionnalité était également diminuée.

Le tabagisme, plus particulièrement la fumée de cigarette, induit le métabolisme de plusieurs antipsychotiques, ce qui réduit leur taux plasmatiques et par le fait même, leur effets indésirables et leur efficacité.

La clozapine semble démontrer une efficacité pour réduire la consommation de cigarettes chez les schizophrènes mais peu de données ont été publiées pour les autres atypiques. Les antipsychotiques classiques semblent augmenter la consommation de cigarettes, soit pour diminuer les symptômes extrapyramidaux qu'ils entraînent ou pour contrer le ralentissement psychomoteur secondaire à leur utilisation.

Cette revue de la littérature, bien qu'exhaustive, est limitée par le fait qu'elle n'englobe que des articles écrits en anglais et disponibles auprès de certaines sources. Des études supplémentaires sur les liens entre le tabagisme et la schizophrénie, surtout en ce qui concerne les effets des antipsychotiques et le développement de traitements antitabagiques spécifiques, sont nécessaires.

Bibliographie

1. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S et al. Smoking and mental illness. A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-2610.
2. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212-217.
3. Tanskanen A, Viinamäki H, Hintikka J et al. Smoking and suicidality among psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 129-130.
4. Potkin SG, Alphas L, Chuanchieh H et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 444-452.
5. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 93-102.
6. Masterson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 429-432.
7. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-997.
8. De Leon J, Dadvand M, Canuso C et al. Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 453-455.
9. De Leon J, Tracy J, McCann E et al. Schizophrenia and tobacco smoking : a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002; 56: 55-65.

10. De Leon J, Becona E, Gurpegui M et al. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 812-816.
11. Poirier MF, Canceil O, Bayle F et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(3): 529-537.
12. El-Guebaly N, Hodgins D. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 704-710.
13. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms and premorbid characteristics of schizophrenics patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1751-1757.
14. De Leon J, Diaz FJ, Rogers T et al. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002; 56: 47-54. (2002c)
15. Uzun O, Cansever A, Basoglu C, Ozsahin A. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 187-192.
16. Srinivasan TN, Thara R. Smoking in schizophrenia-all is not biological. *Schizophr Res* 2002; 56: 67-74.
17. Liao DL, Yang JY, Lee SM et al. Smoking in chronic schizophrenic inpatients in Taiwan. *Neuropsychobiol* 2002; 45: 172-175.
18. Mori T, Sasaki T, Iwanami A et al. Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003; 120: 207-209.

19. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF et al. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers : third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *JAMA* 1998; 280: 135-139.
20. Spring B, Pingitore R, McChargue DE. Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed and nonpatient smokers. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 316-322.
21. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 1-5.
22. Zammit S, Allebeck P, Dalman C et al. Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2216-2221.
23. Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994; 653: 278-284.
24. Wonnacott S. Presynaptic nicotine ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997; 20: 92-98.
25. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ et al. Inhibition of monoamine oxydase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379: 733-736.
26. Zevin S, Benowitz NL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine. Dans: Piasecki M, Newhouse PA, éditeurs. *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics*. Washington DC, American Psychiatric Press, 2000: 37-58.

27. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-1194.
28. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM et al. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Commun Psychiatry* 1994; 45: 204-206.
29. Hall RG, Duhamel M, McClanahan R et al. Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 468-471.
30. Hammera E, Schneider JK, Deviney S. Alcohol, cannabis, nicotine and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 559-565.
31. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: Case reports and a review of the literature. *Schizophr Res* 1996; 22: 133-141.
32. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A et al. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 604-610.
33. Dalack GW, Becks L, Hill E, Pomerleau OF, Meador-Woodruff JH. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 195-202.
34. Smith RC, Infante M, Ali A et al. Effects of cigarette smoking on psychopathology scores in patients with schizophrenia: An experimental study. *Substance Abuse* 2001; 22: 175-186.

35. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A et al. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1856-1861.
36. Smith GL. Schizophrenia, smoking and boredom. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 583-584.
37. Arneric SP. Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Dans: Piasecki M, Newhouse PA, éditeurs. *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics*. Washington DC, American Psychiatric Press, 2000: 3-36.
38. Ripoll N, Bronnec M, Bourin M. Nicotinic receptors and schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1057-1074.
39. Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 12: 3-16.
40. Leonard S, Adams C, Breese CR et al. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 431-445.
41. Leonard S, Breese C, Adams C et al. Smoking and abnormal nicotinic receptor expression. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 237-242.
42. Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000; 20: 299-306.
43. Breese CR, Lee MJ, Adams CE et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 351-364.

44. Leonard S, Gault J, Hopkins J et al. Association of promoter variants in the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085-1096.
45. Adler LE, Olincy A, Waldo M et al. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189-202.
46. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 975-982.
47. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 31-46.
48. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 258-267.
49. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective. *Schizophr Res* 1993; 19: 461-536.
50. Olincy A, Ross RG, Young DA et al. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacol* 1998; 18: 175-185.
51. Sherr JD, Myers C, Avila MT et al. The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 721-728.
52. Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan ALV et al. Nicotine and behavioral markers of risks for schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 1056-1070.
53. George TP, Vessicchio JC, Termine A et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2002; 26: 75-85.

54. Silver H, Shlomo N, Hiemke C et al. Schizophrenic patients who smoke have faster finger tapping rate than non smokers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 141-144.
55. De Leon J. Atypical antipsychotic dosing : The effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 491-493.
56. Seppaia NH, Leinonen EVJ, Lehonen ML et al. Clozapine serum concentrations are lower in smoking than non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85: 244-246.
57. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 569-574.
58. Van der Weide J, Steijns LSW, Van Weelden MJM. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169-172.
59. Ohara K, Tanabu S, Yoshida K et al. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 945-949.
60. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I et al. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 39-44.
61. Carillo JA, Herraiz AG, Ramos SI et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 119-127.

62. Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 77-80.
63. Combs DR, Advokat C. Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46: 129-137.
64. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin E, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1995; 119: 124-126.
65. Dawe S, Gerada C, Russell MAH, Gray JA. Nicotine intake in smokers increase following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacol* 1995; 117: 110-115.
66. Procyshyn RM, Ihsan N, Thompson D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 291-294.
67. Brauer LH, Cramblett MJ, Paxton DA, Rose JE. Haloperidol reduces smoking of both nicotine-containing and denicotinized cigarettes. *Psychopharmacol* 2001; 159: 31-37.
68. Yang YK, Nelson L, Kamaraju L et al. Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 684-686.
69. McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 550-552.

70. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 125-129.
71. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-346.
72. Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA et al. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacol* 2002; 26: 325-339.
73. Decina P, Caracci G, Sandik R et al. Cigarette smoking and neuroleptic-induced Parkinsonism. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 502-508.
74. Menza MA, Grossman N, Van Horn M et al. Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 109-115.

LA QUÉTIAPINE N'A PAS D'IMPACT SUR LE PROFIL TABAGIQUE DES SCHIZOPHRÈNES MALGRÉ UNE AMÉLIORATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

N Légaré, S Potvin, A Mancini-Marie, O Lipp, P Barabé, RH Bouchard, JY Roy, E Stip
Clinique Cormier-Lafontaine et Centre de Recherche Fernand-Seguin, Université de Montréal

Objectif : Parmi les traitements pharmacologiques de la schizophrénie, la clozapine s'est avérée capable de réduire leur consommation de cigarettes . Les effets de la quétiapine, un autre antipsychotique atypique, partageant plusieurs propriétés structurales et pharmacologiques avec la clozapine ont été examinés chez un groupe de schizophrènes fumeurs dans une étude exploratoire.

Méthode : Vingt-et-un individus fumeurs présentant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble schizophréniforme et recevant de la quétiapine ont été évalués à l'aide du questionnaire de Fagerström pour la dépendance à la nicotine et ont subi des analyses de monoxyde de carbone sanguin.

Résultats : Le profil tabagique des sujets n'a pas été modifié significativement par l'administration de quétiapine, malgré une amélioration de la symptomatologie psychiatrique.

Conclusion : La quétiapine ne semble pas avoir d'effet significatif sur la consommation de cigarettes chez les schizophrènes fumeurs.

Introduction

Près des trois-quarts des schizophrènes fument la cigarette régulièrement et la dépendance à la nicotine est le trouble lié à une substance le plus prévalent dans cette population^(1, 2, 3). Diverses hypothèses neurobiologiques ont été proposées pour expliquer les liens qui unissent le tabagisme à la schizophrénie. Parmi elles, citons la normalisation des paramètres de filtrage sensoriel et des mouvements de la poursuite oculaire, l'amélioration des symptômes dépressifs et anxieux, ainsi que la diminution des symptômes extrapyramidaux par la nicotine chez les patients schizophrènes^(4, 5, 6, 7).

Le traitement à la clozapine, un antipsychotique atypique, chez des schizophrènes fumeurs a démontré une efficacité pour réduire leur consommation de cigarettes et modifier leur profil tabagique, en monothérapie ou en combinaison avec un autre antipsychotique^(8, 9, 10, 11). L'utilisation d'antipsychotiques classiques tel l'halopéridol a en contrepartie été liée à une augmentation du tabagisme^(12, 13, 14), bien que ces observations ne soient pas toujours constantes dans la littérature⁽¹⁵⁾.

La quétiapine, un antipsychotique atypique de la classe des dibenzothiazépines, partage plusieurs propriétés pharmacologiques avec la clozapine. Par exemple, ces deux molécules présentent un profil de liaison au récepteur dopaminergique D2 similaire en se liant de façon labile et transitoire à ce récepteur⁽¹⁶⁾. De plus, leur ratio de liaison aux récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂ par rapport aux récepteurs D2 (ratio 5-HT₂/D2) est semblable⁽¹⁷⁾.

La quétiapine est généralement bien tolérée. Ses principaux effets indésirables comprennent les étourdissements, l'hypotension orthostatique et la xérostomie. Elle démontre peu d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. Tout comme la clozapine, la quétiapine est peu susceptible de causer des effets extrapyramidaux ou une élévation du taux de prolactine⁽¹⁸⁾.

La quétiapine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et son profil pharmacocinétique ne semble pas être affecté par le sexe, l'origine ethnique ou le statut tabagique. La dose cible suggérée par le fabricant était de 300 à 450 mg/jour, lors de la mise en marché de la quétiapine. Récemment, cette dose a été

révisée à la hausse pour atteindre 600 mg/jour. La dose maximale quotidienne recommandée est de 800 mg⁽¹⁸⁾.

La quétiapine s'est avérée habituellement plus efficace qu'un placebo dans les études randomisées et contrôlées publiées. Elle a démontré une efficacité pour réduire à la fois les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, effet maintenu sur une période de 52 semaines dans certaines études. De plus, dans les études qui la comparaient à d'autres antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie, la quétiapine, à des doses allant jusqu'à 800 mg/jour, s'est révélée au moins aussi efficace que la chlorpromazine (dose maximale de 750 mg/jour), l'halopéridol (dose maximale de 16 mg/jour), la rispéridone (dose maximale de 8 mg/jour) et l'olanzapine (dose maximale de 15 mg/jour)⁽¹⁸⁾.

Chez les patients schizophrènes ayant répondu partiellement ou n'ayant pas répondu à un ou plusieurs traitements antipsychotiques antérieurs, la quétiapine à des doses maximales de 750 mg par jour, a été aussi efficace que l'halopéridol à 20 mg par jour. Toujours chez des sujets atteints de schizophrénie, la quétiapine a démontré une amélioration des symptômes dépressifs par rapport à un placebo et une amélioration des fonctions cognitives par rapport à l'halopéridol⁽¹⁸⁾.

La quétiapine, à l'instar de la clozapine, a démontré certains bénéfices dans le traitement de la schizophrénie chez des patients toxicomanes, tant sur la symptomatologie psychiatrique que sur le profil de consommation de substances psychoactives^(19, 20). Étant donné que la clozapine est réservée au sein de la

pharmacopé aux patients atteints de schizophrénie résistante ou réfractaire et qu'elle est pourvue de risque hématologique, il est pertinent d'examiner un potentiel à réduire le tabagisme chez d'autres molécules disponibles : la quetiapine est un bon candidat en raison de ses analogies et de sa tolérabilité.

Hypothèse

La quetiapine et la clozapine partagent des similarités, tant sur le plan structural que dans divers domaines cliniques. Puisque la clozapine a été associée à une réduction des comportements tabagiques chez des individus souffrant de schizophrénie, nous avons posé l'hypothèse que la quetiapine, elle aussi, pourrait modifier à la baisse la consommation de tabac des sujets similaires au cours d'un traitement de plusieurs semaines. Ainsi, le but principal de la présente étude est de tester les propriétés antitabagiques de la quetiapine dans une population de patients schizophrènes toxicomanes au cours d'une étude naturalistique de 12 semaines. Le but secondaire est de vérifier si la quetiapine conserve ses propriétés antipsychotiques dans cette même population.

Méthodologie

Vingt-et-un patients fumeurs (19 hommes et 2 femmes) présentant un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble schizophréniforme ont participé à cette étude. Le diagnostic a été établi par un psychiatre, selon les critères du DSM-IV⁽²¹⁾. Les participants ont tous signé un formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, après que les procédures en lien avec l'étude leur aient été expliquées. Les critères d'exclusion de

l'étude comprenaient un diagnostic de trouble bipolaire, les patients hospitalisés et les patients déjà traités avec de la quétiapine ou de la clozapine. La prise concomitante d'autres médicaments était permise. L'utilisation d'antipsychotiques autres que la quétiapine n'était cependant pas possible. L'âge des sujets variait entre 20 et 58 ans, la moyenne s'établissant à $31,2 \pm 11,2$ ans. Les différentes données démographiques des participants sont présentées au tableau I.

Après une phase d'une durée de deux semaines où ils étaient sevrés de leur médication antipsychotique antérieure, les patients recevaient de la quétiapine à doses variables. La flexibilité du dosage correspondait à l'appréciation clinique régulière des psychiatres prescripteurs dans le cadre d'un suivi dans le milieu naturel. Les doses prescrites allaient de 200 à 800 mg par jour. La dose quotidienne moyenne sur 12 semaines prise par les patients se situait à 399 ± 171 mg. À la semaine 0 et à la semaine 12, les sujets devaient répondre au questionnaire de Fagerström⁽²²⁾ et se soumettre à une mesure du monoxyde de carbone sanguin, afin de déterminer leur degré de dépendance à la nicotine. Pour ce qui est des mesures psychopathologiques, les échelles Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) et Calgary Depression Scale ont été utilisées^(23, 24). Des mesures sur l'échelle de Chouinard et Ross pour les symptômes extrapyramidaux et sur l'échelles de Barnes pour l'akathisie ont également été complétées^(25, 26).

Tableau I. Principales données démographiques des sujets.

<u>Sexe</u>	<u>n</u>
Hommes	19
Femmes	2
<u>Origine ethnique</u>	
Caucasienne	19
Hispanique	1
Afro-américaine	1
<u>Substances consommées (abus ou dépendance) au cours des 3 derniers mois</u>	
Alcool	8
Amphétamine	1
Cannabis	13
Cocaïne	6
PCP	1
<u>Médication concomitante</u>	
Antidépresseurs	7
Anticholinergiques	1
Anticonvulsivants	1
Benzodiazépines	2
Stabilisateurs de l'humeur	3
<u>Antipsychotiques reçus antérieurement</u>	
Chlorpromazine	1
Fluphénazine	1
Halopéridol	3
Olanzapine	10
Risperidone	6
Thioridazine	1
Ziprasidone	1
Zuclopthixol	1
<u>Autres variables</u>	<u>Moyenne ± D.S.</u>
Âge (années)	31,2 ± 11,2
Durée de la pathologie (mois)	95,5 ± 113,3
Dose de quétiapine (mg/jour)	399 ± 171

Analyse des résultats

Le tableau II présente les résultats des évaluations de la psychopathologie, des symptômes extrapyramidaux et des mesures du tabagisme à la semaine 0 et à la semaine 12. Un des patients s'est retiré volontairement de l'étude à la semaine 9. Les résultats des analyses sanguines pour le monoxyde de carbone ont été obtenus pour 18 des 21 sujets.

L'analyse statistique a été menée à l'aide du logiciel Statistical Package for Social Science (SPSS) version 10.0 pour Windows, en utilisant la méthode de Wilcoxon. Cette méthode statistique a été retenue compte tenu de la faible taille de l'échantillon qui justifiait un recours à un test non paramétrique. Aucun changement significatif n'a pu être mis en évidence sur le questionnaire de Fagerström et les taux de monoxyde de carbone entre la semaine 0 et la semaine 12. Des améliorations significatives ont cependant été notées sur les échelles PANSS et Calgary Depression Scale ($p < 0.001$). En ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux, un soulagement a été observé mais celui-ci n'a pas atteint un degré significatif.

Tableau II : Principaux résultats

Évaluations	Semaine 0		Semaine 12 ¹		T	p
	Moyenne	SD	Moyenne	SD		
PANSS						
Symptômes positifs	18.4	4.5	15.7	4.2	3.698	0.001
Symptômes négatifs	20.0	4.7	16.1	4.2	3.786	0.001
Psychopathologie générale	42.5	6.0	36.8	6.5	4.382	0.0001
Total	80.9	10.8	68.6	12.8	5.387	0.0001
Dépression	7.4	1.1	4.0	3.6	3.981	0.001
SEP						
Subjectifs	4.4	2.9	3.1	3.1	1.563	0.134
Objectifs	11.9	16.5	5.5	6.4	1.818	0.084
Global	5.3	3.0	3.7	1.4	2.637	0.016
Akathisie	0.6	1.0	0.3	0.7	1.300	0.208
Questionnaire de Fagerström	5.5	2.9	5.4	3.2	0.134	0.895
Monoxyde de carbone ²	39.7	23.2	42.9	29.3	-0.548	0.591

¹ Un patient retiré de l'étude à la semaine 9; ² n=18

PANSS : Positive and negative syndrome scale

SEP : symptômes extrapyramidaux

Discussion

Dans cette étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence une modification de la consommation de cigarettes chez des individus souffrant de schizophrénie au cours d'un traitement par la quetiapine. Les résultats obtenus dans diverses études avec la clozapine n'ont pu être reproduits ici avec la quetiapine^(8, 9, 10). Cependant, nos résultats indiquent que les propriétés antipsychotiques de la quetiapine sont préservées dans une population de schizophrènes fumeurs et toxicomanes. Les mesures sur l'échelle PANSS se sont améliorées de façon homogène et significative,

ce qui semble confirmer l'efficacité de la quétiapine dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques apparentés.

Les résultats obtenus tendent à réfuter la théorie de l'automédication, théorie voulant que les schizophrènes fument la cigarette afin de traiter différents symptômes de leur maladie et certains effets indésirables liés à la médication antipsychotique^(4, 5). Dans notre étude, les symptômes extrapyramidaux ne se sont pas améliorés de façon significative. Par contre, compte tenu de la faible propension de la quétiapine à entraîner de tels symptômes, il est peu probable que les sujets aient continué de fumer afin de soulager ce type d'effet indésirable.

Un des biais possibles touchant notre étude est le faible nombre de participants. De plus, le fait que les sujets consommaient d'autres médicaments psychoactifs peut également avoir eu une influence sur les résultats obtenus. Également, les études effectuées avec la clozapine ont été faites avec une population de schizophrènes qualifiés de « chroniques », dont la durée moyenne de la maladie se situait à plus de quinze ans^(9, 10). Nos sujets différaient considérablement de ceux-ci à cet égard, le temps moyen depuis le début de la pathologie se situant autour de huit ans. Notre échantillon était cependant composé de fumeurs ayant une forte dépendance à la nicotine, tout comme les échantillons des études publiées avec la clozapine.

L'inclusion de sujets souffrant d'un trouble schizophréniforme dans cette étude a été motivée par le fait qu'entre 60% et 80% de ceux-ci auront éventuellement un diagnostic de schizophrénie. Un biais lié à l'inclusion de patients présentant un tel

trouble est toutefois possible en regard de la réponse au traitement pharmacologique, les personnes souffrant d'un trouble schizophréniforme répondant habituellement plus rapidement aux antipsychotiques que les patients schizophrènes⁽²⁷⁾.

Une autre limite de notre étude est le faible dosage moyen de quétiapine reçu par les sujets, soit 399 mg par jour. Ce faible dosage ne représente que la moitié de la dose maximale recommandée par le fabricant et pourrait avoir contribué à l'absence d'effets observé sur le profil tabagique des sujets. Par contre, elle correspond à la dose cible proposée par le fabricant lors de la mise en marché de la quétiapine.

La validité du questionnaire de Fagerström chez les personnes souffrant de schizophrénie a récemment été remise en question. En effet, le fait que les schizophrènes fument selon un pattern particulier, en extrayant plus de nicotine de chaque cigarette et qu'ils présentent souvent des déficits cognitifs pouvant limiter leur capacité à répondre adéquatement au questionnaire mènent à la conclusion que le test de Fagerström sous-estime fréquemment la dépendance à la nicotine dans cette population⁽²⁸⁾.

Finalement, les résultats obtenus avec la quétiapine dans notre étude nous laisse supposer que la réduction du tabagisme chez les schizophrènes fumeurs pourrait être une propriété unique à la clozapine. En effet, des études ont démontré que la clozapine possédait des propriétés agonistes sur le récepteur nicotinique cholinergique alpha-7, propriétés qui pourraient être à l'origine de la réduction de la consommation de nicotine chez les patients fumeurs qui en reçoivent^(29, 30). De telles

propriétés n'ont pas été démontrées avec la quétiapine à notre connaissance, ce qui pourrait en partie expliquer les résultats obtenus dans notre étude.

Affiliations

Ce projet de recherche a été supporté par AstraZeneca Pharmaceuticals Canada Inc.

Le Dr Emmanuel Stip est titulaire de la chaire Eli Lilly en schizophrénie à l'Université de Montréal.

Stéphane Potvin est titulaire d'une bourse doctorale des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC).

Bibliographie

1. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-997.
2. De Leon J, Dadvand M, Canuso C et al. Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 453-455.
3. De Leon J, Tracy J, McCann E et al. Schizophrenia and tobacco smoking : a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002; 56: 55-65.
4. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-1194.
5. Glassman AH. Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-553.
6. Adler LE, Olincy A, Waldo M et al. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189-202.
7. Sherr JD, Myers C, Avila MT et al. The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 721-728.
8. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-346.

9. McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 550-552.
10. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 125-129.
11. Procyshyn RM, Tse G, Sin O, Flynn S. Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 77-80.
12. Dawe S, Gerada C, Russell MAH, Gray JA. Nicotine intake in smokers increase following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacol* 1995; 117: 110-115.
13. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin E, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1995; 119: 124-126.
14. Procyshyn RM, Ihsan N, Thompson D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 291-294.
15. Brauer LH, Cramblett MJ, Paxton DA, Rose JE. Haloperidol reduces smoking of both nicotine-containing and denicotinized cigarettes. *Psychopharmacol* 2001; 159: 31-37.
16. Seeman P. Atypical antipsychotics: Mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 27-38.

17. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM et al. D2 and 5-HT_{2a} receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: A PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 105-110.
18. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 173-199.
19. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 441-449.
20. Brown ES, Netjek VA, Perantie DC et al. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 384-388.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
22. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-182.
23. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
24. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3: 247-251.
25. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L et al. The extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 233.
26. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-676.

27. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences. Clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003 : 508.
28. Steinberg ML, Williams JM, Steinberg HR et al. Applicability of the Fagerstrom test for nicotine dependence in smokers with schizophrenia. *Addict Behav* 2005; 30: 49-59.
29. Simosky JK, Stevens KE, Adler LE, Freedman R. Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacol* 2003; 165: 386-396.
30. Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol* 2004; 174: 54-64.

Discussion générale et conclusion

Le tabagisme est de loin la comorbidité la plus prévalente chez les patients schizophrènes. Des liens entre le tabagisme et la schizophrénie ont clairement été mis en évidence dans la littérature au cours des vingt dernières années. L'administration de nicotine a été associée à la correction de certaines anomalies neurophysiologiques caractéristiques de la schizophrénie comme le déficit de filtrage sensoriel. Également, certaines dysfonctions cognitives et exécutives fréquemment rencontrées chez les individus schizophrènes sont améliorées par la consommation de cigarettes. D'autres facteurs comme le soulagement de l'ennui et des effets indésirables de certains antipsychotiques pourraient aussi contribuer à expliquer la forte prévalence du tabagisme chez les personnes atteintes de schizophrénie.

La consommation régulière de tabac et le sevrage à la nicotine peuvent avoir un impact sur la sévérité des symptômes de la maladie schizophrénique et également sur les taux sériques des médicaments antipsychotiques. La théorie de l'automédication qui suggère que les patients schizophrènes fument dans le but de réduire les symptômes de la maladie ou les effets indésirables du traitement de celle-ci ne peut cependant expliquer à elle seule la forte prévalence du tabagisme dans cette population. Le phénomène d'automédication serait davantage lié au maintien de la consommation de nicotine qu'à son initiation.

L'espérance de vie chez les schizophrènes est en moyenne dix ans de moins que celle de la population générale. Le tabagisme a fort probablement un rôle à jouer dans cette situation, la mortalité par cancer, particulièrement le cancer du poumon, y étant élevée. Aucune étude

épidémiologique portant sur la morbidité et la mortalité spécifiquement reliées à l'usage du tabac chez les personnes atteintes de schizophrénie n'a cependant été publiée à ce jour. De plus, avec l'utilisation grandissante des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie, on assiste à une augmentation du nombre de cas de diabète de type 2, d'hyperlipidémie et de syndrome métabolique dans ce groupe de patients. Toutes ces conditions, combinées au tabagisme, peuvent sans doute contribuer à augmenter le taux de mortalité cardiovasculaire chez les individus souffrant de schizophrénie⁽¹⁾.

Le développement de stratégies et de médicaments pouvant aider les patients schizophrènes à cesser de fumer devrait être prioritaire. Ces personnes ont autant de motivation à cesser de fumer mais présentent un taux de réussite beaucoup plus faible que les fumeurs de la population générale⁽²⁾. Quelques études combinant des thérapies de remplacement à la nicotine à une approche psychoéducatrice chez ces patients ont toutefois démontré qu'il est possible pour eux de cesser de fumer, avec une approche appropriée et adaptée^(3, 4). La mise sur pied de programmes de cessation du tabac, destinés spécifiquement aux personnes souffrant de schizophrénie, devrait faire partie des priorités des autorités sanitaires.

À ce jour, parmi les antipsychotiques disponibles, seule la clozapine a pu être démontrée efficace pour réduire la consommation de cigarettes chez les individus souffrant de schizophrénie^(5, 6, 7).

Cependant, peu de choses sont connues quant au mécanisme d'action spécifique de cet antipsychotique atypique quant à la modification du profil tabagique chez les schizophrènes. Certains auteurs, dont Martin et collaborateurs, ont proposé l'hypothèse voulant que la clozapine possède une activité agoniste sur le récepteur cholinergique nicotinique de type α -7⁽⁸⁾, récepteur lié à certaines anomalies neurophysiologiques vues dans la schizophrénie. Si cette

action pharmacologique est effectivement liée à la réduction de la consommation de nicotine chez les schizophrènes, le développement de médicaments ciblant spécifiquement ce récepteur pourrait s'avérer une option valable pour éventuellement offrir un traitement antitabagique adapté à cette population. Le 3-(2, 4-diméthylbenzylidène)anabaséine (DXMB-A), un agoniste sélectif des récepteurs nicotiniques alpha-7, est le prototype d'une nouvelle classe pharmacologique encore en études cliniques pré-commercialisation. Le DXMB-A normalise le déficit de filtrage auditif dans les modèles animaux et offre un certain espoir dans le traitement de la schizophrénie chez l'humain⁽⁹⁾. En attendant, il faudra néanmoins se questionner sur l'équation risques/coûts/bénéfices de l'utilisation des antipsychotiques, comme la clozapine, pour réduire le tabagisme chez les schizophrènes, sachant que cette molécule est associée au développement de problèmes métaboliques liés à une mortalité cardiovasculaire⁽¹⁰⁾.

Pour ce qui est de l'effet des autres antipsychotiques atypiques sur le profil tabagique des patients atteints de schizophrénie, aucune étude spécifique sur le sujet n'a été publiée dans un périodique indexé dans la base de données Medline. Notre étude avec la quétiapine est de toute évidence la première évaluant l'effet d'un traitement à l'aide d'un antipsychotique atypique autre que la clozapine sur le profil tabagique des schizophrènes. Elle n'est cependant pas dépourvue de limites. Premièrement, le faible nombre de participants limite les conclusions que nous pouvons tirer de cette étude et c'est pourquoi nous la considérons comme une étude pilote. De plus, la faible dose moyenne quotidienne de quétiapine reçue par les patients peut avoir influencé nos résultats. Si nous faisons à nouveau un parallèle avec la clozapine, les doses de cette dernière associées à une réduction significative du tabagisme étaient en général plutôt élevées dans les études publiées. Cependant, en analysant un sous-groupe de patients de notre étude ayant reçu des doses supérieures à 400 mg par jour, nous n'avons pas pu mettre en évidence un changement

sur l'échelle de Fagerström ou les taux de monoxyde de carbone sanguin, ce qui pourrait signifier que même à hautes doses, la quétiapine n'aurait pas d'effet sur la consommation de cigarettes.

Les valeurs hautement significatives sur le plan statistique, obtenues avec les scores sur les échelles PANSS et Calgary Depression Scale, peuvent s'expliquer par l'évolution homogène de l'ensemble des sujets au cours de l'étude. En effet, aucun d'entre eux n'a présenté de détérioration importante, ni d'amélioration spectaculaire d'où les valeurs de p calculées.

L'utilisation d'antidépresseurs par le tiers des participants peut avoir eu une influence sur les symptômes de la dépression et donc sur les scores obtenus sur le Calgary Depression Scale.

Cependant, il est peu probable que l'administration de ces médicaments ait eu une influence marquante sur le comportement tabagique. Un seul patient a reçu du bupropion, un antidépresseur approuvé dans le traitement antitabagique, à partir de la semaine 6 en concomitance avec un autre antidépresseur. La nortriptyline, un antidépresseur tricyclique ayant démontré des effets bénéfiques dans la cessation du tabac, n'a été administrée à aucun des sujets⁽¹¹⁾.

Une autre limite de notre étude se situe dans l'utilisation du questionnaire de Fagerström pour la dépendance à la nicotine et l'analyse de monoxyde de carbone sanguin. Le premier a récemment été remis en question quant à son utilisation chez des personnes atteintes de schizophrénie, alors que la seconde reflète la consommation récente de cigarettes mais peut être affectée par la fumée environnementale et donc, induire un biais. L'analyse de la cotinine urinaire ou sanguine aurait pu s'avérer une alternative à celle du monoxyde de carbone cependant, elle est très coûteuse et peu de laboratoires ont l'expertise pour effectuer ce dosage⁽¹²⁾.

Notre étude portant sur l'effet de la quétiapine sur le profil tabagique est, rappelons-le, une étude pilote. Elle est parsemée de biais potentiels liés au fait qu'elle s'est déroulée dans le milieu naturel. Bien que la portée de telles études ne soit pas comparable à des essais randomisés contrôlés, il n'en demeure pas moins qu'elles permettent de susciter l'intérêt des chercheurs à pousser la recherche un peu plus loin. En espérant que cette dernière puisse aider les patients schizophrènes fumeurs à cesser de fumer et à voir leur qualité de vie améliorée, dans un contexte où la loi anti-tabac se resserrera et s'étendra peut-être même aux unités de soins en psychiatrie dans tous les centres hospitaliers.

Bibliographie

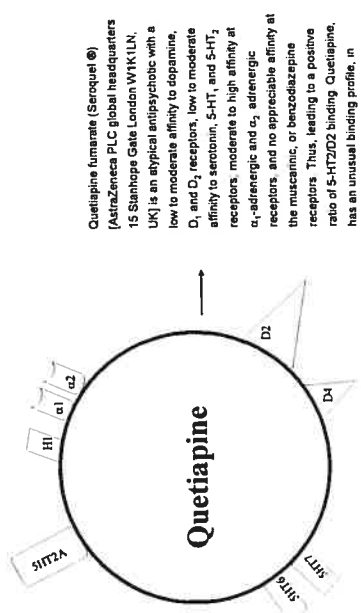
1. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP et al. Estimating the consequences of antipsychotic-induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001; 101: 277-288.
2. Addington J, El-Guebaly N, Addington D, Hodgins D. Readiness to stop smoking in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 49-52.
3. Addington J, El-Guebaly N, Campbell W et al. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 974-976.
4. Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 1997; 23: 247-254.
5. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-346.
6. McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 550-552.
7. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 125-129.
8. Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol* 2004; 174: 54-64.
9. Simosky JK, Stevens KE, Freedman R. Nicotinic agonists and psychosis. *Curr Drug Targ CNS Neurol Dis* 2002; 1: 149-162.

10. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 5(suppl 1): S7-S14.
11. da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT. Stopping smoking: A prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002; 122: 403-408.
12. Steinberg ML, Williams JM, Steinberg HR et al. Applicability of the Fagerstrom test for nicotine dependence in smokers with schizophrenia. *Addict Behav* 2005; 30: 49-59.



Quetiapine has no impact on tobacco smoking, despite improvements in symptomatology

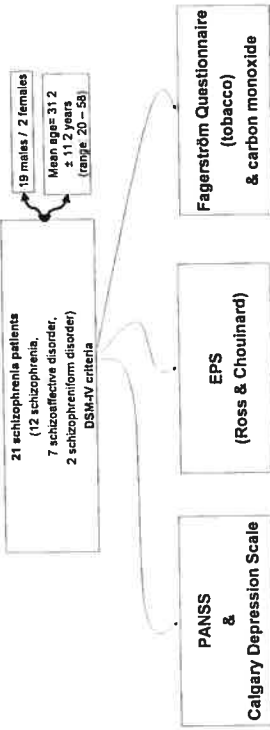
N Légaré, S Potvin, A Mancini-Marie, O Lipp, P Barabé, RH Bouchard, JY Roy, E Stip
Clinique Cormier-Lafontaine & Centre de Recherche Fernand-Seguin, Université de Montréal



Quetiapine fumarate (Seroquel®) (AstraZeneca PLC global headquarters, 15 Stanhope Gate London W1K 1LN, UK) is an atypical antipsychotic with a low to moderate affinity to dopamine, D₁ and D₂ receptors, low to moderate affinity to serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors, moderate to high affinity at α₁-adrenergic and α₂-adrenergic receptors, and no appreciable affinity at the muscarinic, or benzodiazepine receptors. Thus, leading to a positive ratio of 5-HT_{2D2} binding. Quetiapine, has an unusual binding profile, in particular its loose binding to D₂ receptors and its selectivity to the mesolimbic system.

Quetiapine pharmacologic ions, portraying a unique combination of current thinking about the binding properties of this drug. It has unique pharmacological profile, different from those of all other atypical antipsychotics. (From: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007)

Subjects & Methods



19 males / 2 females
Mean age: 31.2 ± 11.2 years (range: 20 – 58)

Results

Evaluations	Baseline			Week 12 ¹			T	P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
PANSS	18.4	4.5	15.7	4.2	3.698	0.001		
Positive	20.0	4.7	16.1	4.2	3.786	0.001		
Negative	42.5	6.0	36.8	6.5	4.382	0.0001		
General	80.9	10.8	68.6	12.8	5.387	0.0001		
Total								
Depression	7.4	1.1	4.0	3.6	3.981	0.001		
EPS	4.4	2.9	3.1	3.1	1.563	0.134		
Subjective	11.9	16.5	5.5	6.4	1.818	0.084		
Objective	5.3	3.0	3.7	1.4	2.637	0.016		
Global	0.6	1.0	0.3	0.7	1.300	0.208		
Alkathisia								
Fagerström questionnaire	5.5	2.9	5.4	3.2	0.134	0.895		
Carbon monoxide ²	39.7	23.2	42.9	29.3	-0.548	0.591		

¹ One patient retired from the study after 9 weeks; ² N= 18

Introduction

- Lifetime prevalence of substance use disorders (SUD) in schizophrenia patients is close to 50% (Regier, 1990)
- In decreasing order, schizophrenia patients consume tobacco, alcohol, cannabis and cocaine
- SUD exert a negative impact on the course of the pathology (Mueser, 1998)
- First-generation antipsychotic medications (haloperidol) have been associated with an increased proneness to tobacco smoking (McEvoy, 1995a)
- Clozapine has shown promising results among smoking schizophrenia patients (McEvoy, 1995b)
- Quetiapine is a pharmacological clozapine analogue

Objectives

- To test the anti-addictive properties of quetiapine among smoking schizophrenia patients in a 12-week naturalistic trial
- To verify if quetiapine retains its antipsychotic properties in dual diagnosis patients

Inclusion & exclusion criteria

- Inclusion
 - Schizophrenia, schizoaffective disorder & schizophreniform disorder
 - Tobacco smoking
- Exclusion
 - Bipolar disorder
 - Patients hospitalized
 - Patients already treated with quetiapine or clozapine
- Note: Concomitant drugs were allowed

Acknowledgment

The authors wish to thank the subjects who participated in this study. This research was funded by AstraZeneca Pharmaceuticals Canada. ES is holder of the Eli Lilly Chair in schizophrenia from the University of Montreal. PH is holder of a doctoral scholarship from the Canadian Institute of Health Research. The authors thank Dr. Jean-François Roy, a former psychiatrist in dual diagnosis in Montreal, who passed away before the completion of this study.

Conclusions

- No improvement in tobacco addiction has been noticed during treatment with quetiapine
- Improvements in positive, negative and cognitive symptoms have been observed (mean quetiapine dosage: 395 ± 171 mg)
- A relief in extrapyramidal symptoms (EPS) has also been observed
- Quetiapine might retain its antipsychotic properties in dual diagnosis schizophrenia patients
- Our results do not support the self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia

References

- McEvoy, J.P. (1995a) Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Behav Psychiatry*, 37, 550-2
- McEvoy, J.P. (1995b) Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Behav Psychiatry*, 119, 124-6
- Mueser, K.T. (1998) Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav*, 23, 717-34
- Regier, D.A. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA*, 264, 2511-8

that estrogen may have a protective effect against schizophrenia in women (1,2). Estrogen has been shown in animal studies to modulate both the dopamine and serotonin neurotransmitter systems - the main neurotransmitters implicated in the pathogenesis of schizophrenia. Estrogen has also been reported to positively affect aspects of cognition and psychopathology in women, both normal and with psychosis. We conducted a double-blind, 28-day, placebo controlled adjunct study with two groups of women of child-bearing age - one receiving standardised anti-psychotic medication plus 100mcg transdermal estradiol or transdermal placebo (n=90). The two groups were well matched in age, diagnosis, medication dosage and menstrual cycle phase at baseline. Analysis shows that women receiving 100mcg estradiol made significantly greater improvements in schizophrenia symptoms than those receiving placebo - using the PANSS rating scale ($p < 0.001$). Significant improvements were demonstrated in the positive, negative and general symptomatology PANSS subscales in the estrogen group. Estrogen, LH, FSH, progesterone, prolactin and testosterone levels were analysed using 5 (time) by 2 (treatment condition) repeated measures ANOVA. LH levels were suppressed significantly in the estrogen group demonstrating a pituitary effect for the administration of 100mcg transdermal estradiol. There were significant improvements for women receiving adjunctive estradiol in the cognitive functional areas of verbal memory. This same group worsened with respect to visual memory compared to the placebo group. The addition of 100mcg adjunctive transdermal estrogen significantly enhanced treatment responsiveness of acute, severe psychotic symptoms in women with schizophrenia. The positive impact of estrogen treatment via direct actions on dopamine and serotonin systems or via an indirect prolactin mediated effect may prove clinically useful in the overall treatment of women with schizophrenia. 1. Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behaviour: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991;38(2):125-34. 2. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bull* 1990;16:185-195.

FUNCTIONAL EFFECTS OF HALOPERIDOL AND OLANZAPINE DURING A 6-WEEK TREATMENT PERIOD AND RELATIONS TO CLINICAL RESPONSE

A. C. Lahti,* H. H. Holcomb, L. Beason-Held, C. A. Tamminga, M. A. Weiler
Psychiatry, Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore, MD, USA

Using PET with ^{15}O , we characterized the rCBF changes induced by haloperidol and olanzapine after 1 and 6 weeks of treatment during resting and task-activated states in schizophrenia volunteers (SV). We hypothesized that resting rCBF with these drugs would be different in basal ganglia. Haloperidol, in contrast to olanzapine, would increase rCBF in the dorsal striatum. We also hypothesized that both drugs would reduce resting rCBF in limbic regions and that these changes would correlate with psychosis improvement. Finally, we hypothesized that task-activated rCBF patterns in ACC would be increased with antipsychotic drug treatment. After a two-week medication withdrawal, SV were blindly randomized to treatment with haloperidol (n=12) or olanzapine (n=17). Each SV was scanned off-medication and after 1 and 6 weeks of treatment. They were scanned during three conditions: rest, control task (CT) and decision task (DEC). To evaluate the effect of drugs on resting rCBF, contrasts

were made between the Off-drug and Week 6 scans, and the Off-drug and Week 1 scans. In these contrasts, rCBF values were extracted from significant ACC and hippocampal clusters and correlated with BPRS psychosis improvement. To evaluate the effect of each drug on task activated rCBF patterns in ACC, we performed the contrast: Week 6 (DEC -CT)-Off-drug (DEC-CT). At rest, while significantly more activation was seen in the dorsal striatum with haloperidol compared to olanzapine, both drugs showed significant activation of the ventral striatum. Both drugs significantly decreased rCBF in the ACC, and this decrease was correlated positively with psychosis improvement. rCBF changes in the hippocampus did not predict psychosis improvement in either group. Middle frontal and parietal cortices were significantly activated with olanzapine. During task performance, rCBF in ACC was more activated with both drugs. These results indicate that cortico-subcortical and limbic neuronal networks are affected by both first and second-generation antipsychotics. It may be that blockade of limbic DA projections is key to antipsychotic action and that this blockade is followed by neuronal events affecting the ACC. Reduced resting ACC activity may be associated with the successful response to antipsychotic treatment. This, in turn, may promote a more adaptive response to task demands. Activation of a cortical network subserving executive function could be linked to the effect of olanzapine on cognition.

QUETIAPINE HAS NO IMPACT ON TOBACCO SMOKING IN SCHIZOPHRENIA, DESPITE IMPROVEMENTS IN SYMPTOMATOLOGY: AN INTERIM ANALYSIS

N. Legare,* S. Potvin, R. H. Bouchard, A. Mancini-Marie, P. Barabe, O. Lipp, J. Y. Roy, E. Stip
Psychiatry, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Louis-H Lafontaine Hospital, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

Up to 90% of schizophrenia patients smoke tobacco. Despite this high prevalence, the pharmacological treatment of tobacco addiction in schizophrenia has received little attention from research. Recently, clozapine has shown promising results in dual diagnosis patients, where it was reported to decrease tobacco smoking. Quetiapine is a pharmacological analogue of clozapine (similar 5-HT_{2A}/D₂ ratio, fast kick off from D₂, 5-HT_{1A} partial agonism, etc.). We hypothesized that quetiapine would relieve tobacco smoking by improving the key symptoms that schizophrenia patients try to self-medicate with tobacco, namely: cognition, negative symptoms, depression and extra-pyramidal symptoms (EPS). Fifteen dual diagnosis schizophrenia patients (DSM-IV) were switched from their previous antipsychotic drug(s) to quetiapine in a 12-week open-label trial. Concomitant drugs were allowed (mainly antidepressant drugs; no other antipsychotics). Schizophrenia symptoms (PANSS), depressive symptoms (Calgary scale), and EPS (ESRS) were assessed on weeks 0 (baseline) and 12 (end of study). Tobacco addiction was measured with the Fagerstrom questionnaire. Carbon monoxide (CO) blood levels were also gathered. Paired T tests showed significant ($p < 0.05$) improvements in positive, negative, cognitive and general symptoms (PANSS), and also depression and parkinsonian signs. However, no changes in tobacco smoking and addiction were noticed during the study, either with the Fagerstrom questionnaire or the CO levels. This is the first study to show that quetiapine retains its clinical efficacy in dual diagnosis schizophrenia patients. However, there was no significant impact on tobacco smoking as a result of symptom improvement. The current results cast some doubt on

the self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia. Funding: This study was funded by AstraZeneca.

INFLUENCE OF HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (RTMS) ON CARDIOVAGAL MODULATION AND MONOAMINERGIC ACTIVITY IN SCHIZOPHRENIA

A. Mobascher,* M. W. Agelink, M. Arends, J. Brinkmeyer, M. Jaenner, U. Henning, A. Klimke, J. Cordes
Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

In schizophrenia the parasympathetic activity is significantly decreased, when the psychotic states are more pronounced (Toichi 1999). Plasma and serum indices of monoaminergic activity reflect partly the illness of schizophrenia (Oades, 2002). In healthy human subjects after slow rTMS heart rate variability (HRV) was significantly increased (Yoshida 2001). The effect of rTMS on dopaminergic activity might be of particular relevance to elucidate its mechanism of action (Stafella, 2001). This study was realized to evaluate the effects of rTMS on serum monoamines and autonomic nervous system in schizophrenia. By using a sham-controlled randomised design 17 patients with schizophrenia were treated with 10 Hz rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex over 10 days at 110 % of motor threshold. The severity of schizophrenic symptoms was assessed by the positive and negative syndrome scale (PANSS). Homovanillic acid (HVA) and 3-methoxy-4-hydroxy phenyl glycol (MHPG), the major metabolites of dopamine and noradrenaline and the 5-minute resting HRV including spectral analysis were measured in both groups before and after the third rTMS session. Preliminary results suggest a significant increase in absolute high-frequency and low-frequency power and a decrease of the catecholamine metabolite homovanillic acid (HVA) during the course of a rTMS trial in schizophrenic patients. In the sham group the parasympathetic activity is decreased and the noradrenaline metabolite HVA is increased. Newer studies confirmed an autonomic neurocardiac imbalance in patients with schizophrenia. Increased HVA levels were shown to be associated with negative symptoms (Zhang 2001). In the literature during antipsychotic treatment the concentrations of HVA and MHPG were significantly reduced only in the schizophrenics who responded to the treatment (Nagaoka 1997). Our data suggest an association of psychopathological improvement to rTMS with corresponding changes of autonomic nervous system function and decrease of HVA. In the sham group the increase of noradrenaline and HVA may reflect particularly an unspecific sympathetic activation by rTMS.

PROOF OF PRINCIPLE OF EFFECTS OF THE ALPHA7 NICOTINIC CHOLINERGIC RECEPTOR AGONIST DMXB-A IN SCHIZOPHRENIA—NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF A SINGLE DAY ADMINISTRATION

A. Olincy,* J. G. Harris, L. L. Johnson, V. Pender, L. F. Martin, S. Kongs, D. Allensworth, G. O. Zerbe, R. Freedman
Psychiatry, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA

Introduction: The rate of smoking is elevated in schizophrenia and may be an attempt at self-medication to overcome deficiencies in

cholinergic neurotransmission. Nicotine normalizes the P50 deficit and improves cognitive dysfunction in schizophrenia. However, less potentially toxic and more chronically effective cholinergic treatments are needed such as 3-(2,4 dimethoxybenzylidene) anabaseine (DMXBA). This study assessed DMXBA's ability to normalize the P50 and attentional difficulties in schizophrenia. Methods: Twelve non-smoking outpatients with schizophrenia received on three separate days 150 mg then 75 mg DMXBA, 75 mg then 37.5 mg DMXBA and placebo. The subject's P50 was recorded at baseline, 45 minutes and 1.5 hours after first dose, and 1.75 hours after second dose. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) was used to measure learning, memory, visuospatial/constructional, language and attention. The RBANS scale was administered 45 minutes after the second dose. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and adverse events checklist was administered at baseline, 1.75 hours after first drug administration, 2.15 hours after second drug administration and at discharge. All data were analyzed by a repeated measures, mixed effects Analysis of Variance. Results: No significant changes in P50 suppression were found by drug regimen. Total RBANS Score and the Attention Index showed a significant difference between placebo and low dose DMXBA. There was also a significant effect of DMXBA on the Total BPRS Score 3 hours after the high dose. Toxicity was minimal. Discussion: 75 mg of DMXBA in a single dose administration improves cognition in schizophrenia.

COMPARATIVE AND INTERACTIVE HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGIC EFFECTS OF KETAMINE AND AMPHETAMINE: IMPLICATIONS FOR GLUTAMATERGIC AND DOPAMINERGIC MODEL PSYCHOSES AND COGNITIVE FUNCTION

E. B. Perry,* D. C. D'Souza, R. Gueorguieva, A. Belger, S. H. Madonick, A. Abi-Dargham, T. B. Cooper, L. MacDougall, W. Abi-Saab, J. H. Krystal
Schizophrenia Biological Research Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

Ketamine and amphetamine produce in healthy human subjects cognitive, behavioral, and subjective effects resembling endogenous psychoses. The purpose of this study was to directly compare the effects of ketamine and amphetamine and to explore their interactive effects within subjects. In this placebo-controlled randomized double-blind trial, 27 healthy human subjects completed 4 test days. On each test day, each subject received amphetamine (a one-minute infusion of amphetamine 0.25 mg/kg or saline) as well as ketamine (a one-minute intravenous infusion that contained ketamine 0.23 mg/kg followed by a one-hour infusion of 0.5 mg/kg or an identical saline bolus and infusion). The order of amphetamine and ketamine infusion was randomized across subjects. At the doses studied, ketamine and amphetamine produced positive symptoms and euphoria. However, hallucinatory effects were produced only by ketamine, while hostility, grandiosity, and somatic concern were produced only by amphetamine. Similarly, both amphetamine and ketamine produced conceptual disorganization, but only ketamine produced concrete ideation and unusual mannerisms. Ketamine, but not amphetamine, produced negative symptoms and disrupted delayed recall. Ketamine and amphetamine showed three types of interactive effects: 1) amphetamine attenuated the impairment of working memory produced by ketamine, 2) amphetamine and ketamine had additive interactive effects on thought disorder, level of arousal, and, to some

ÉCHELLE DE TOLÉRANCE À LA NICOTINE DE FAGERSTRÖM

Questions	A=0 point	B=1 point	C=2 points	Pointage
Combien de temps après le réveil fumez-vous votre première cigarette?	Plus de 30 minutes	Moins de 30 minutes		
Combien de cigarettes fumez-vous par jour?	1 à 15	16 à 25	Plus de 26	
La marque de cigarettes que vous fumez a-t-elle une teneur faible, moyenne ou élevée en nicotine?	Faible Moins de 0,4 mg	Modérée Entre 0,5 et 0,8 mg	Élevée Plus de 0,9 mg	
Au cours de la journée, quelle cigarette est la plus satisfaisante pour vous?	N'importe laquelle sauf la première de la journée	La première de la journée		
Fumez-vous plus pendant la matinée que pendant le reste de la journée?	Non	Oui		
Fumez-vous lorsque vous êtes tellement malade que vous devez rester au lit pendant presque toute la journée?	Non	Oui		
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer lorsque cela est interdit, comme à la bibliothèque, au théâtre ou chez le médecin?	Non	Oui		
À quelle fréquence inhalez-vous la fumée de cigarettes?	Jamais	Parfois	Toujours	
POINTAGE FINAL				

Mode d'emploi de l'échelle de Fagerström :

1. Poser au patient toutes les questions;
2. Inscrire le pointage final. Le total maximal est de 11;

Sources : Fagerström et Schneider, 1989.

NANCY LÉGARÉ

EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE PERTINENTE

1998 - Hôpital Louis-H. Lafontaine Montréal, Québec.
Pharmacienne clinicienne

1998 - Léonard, Vallée et Associés Montréal, Québec.
Élaboration de rapports d'expertise en pharmacologie et toxicomanies

1998 - Université de Montréal Montréal, Québec.
Chargée de cours et chargée de travaux pratiques, Faculté d'Éducation Permanente, certificat en toxicomanies; conférencière aux Facultés de pharmacie, sciences infirmières et médecine (psychiatrie)

FORMATION

2002 - Université de Montréal Montréal, Québec.
Faculté de Médecine

- Candidate à la maîtrise (M.Sc.) en sciences biomédicales

1990 – 1995 Université de Montréal Montréal, Québec.
Faculté de Pharmacie

- Baccalauréat en Pharmacie (B. Pharm.).

AFFILIATIONS PROFESSIONNELLES

Membre de l'Ordre des Pharmaciens du Québec et de l'Association des Pharmaciens d'Établissement de Santé du Québec.

PUBLICATIONS

« Le cefprozil (Cefzil®) », Québec Pharmacie, juillet-août 1996.

« Le bupropion à libération prolongée (Wellbutrin SR® et Zyban®) », Québec Pharmacie, février 1999.

« Le traitement de la schizophrénie », Québec Pharmacie, février 2003.

« Diabète et schizophrénie » et « Diabète et médicaments antipsychotiques », en collaboration avec Dr Emmanuel Stip, Dr Constantin Tranulis et Dr Marie-Josée Poulin, La Presse Médicale, octobre et novembre 2003.

Co-auteure du livre « Drogues : Savoir plus, risquer moins », éditions Stanké, 2001.



Co-auteure du livre « Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie », sous la direction de Louis Léonard et Mohamed Ben Amar, PUM, 2002.

Co-auteure et réviseuse scientifique du livre « Soins Infirmiers. Santé mentale et Psychiatrie », édité par le Groupe Beauchemin, 2003.

LANGUES

Français et Anglais, parlés et écrits.

AUTRES DIPLÔMES, PRIX ET EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES

Clinicienne associée, Université de Montréal.

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP) : diplômée du Board of Pharmaceutical Specialties de l'American Society of Health-System Pharmacists, depuis décembre 2000.

Récipiendaire du prix d'excellence en psychiatrie de l'Association des Pharmaciens d'Établissement de Santé du Québec, 2002.

Pharmacienne associée au module de psychopharmacologie, Hôpital Louis-H. Lafontaine.

Secrétaire du comité de pharmacologie et présidente du sous-comité de revue d'utilisation des médicaments (RUM), Hôpital Louis-H. Lafontaine, 2001-2002 et présidente du comité de pharmacologie, Hôpital Louis-H. Lafontaine, depuis octobre 2002.

Membre du comité sur la problématiques des drogues de la Direction Générale de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, depuis janvier 2002.

Coordonnatrice des activités cliniques, département de pharmacie, Hôpital Louis-H. Lafontaine, 1998-2002.

Enseignement en co-morbidité et toxicomanies aux résidents en psychiatrie, Clinique Cormier-Lafontaine, en collaboration avec Dr Richard Cloutier, psychiatre et Stéphane Potvin, candidat Ph.D.

Conférencière invitée au congrès de l'Association des Intervenants en Toxicomanies du Québec, au congrès de l'Association des Infirmiers et Infirmières en Psychiatrie du Québec et au congrès de l'Association des Infirmiers et Infirmières en santé du travail du Québec, 2003-2005.

Formation annuelle aux employés de l'Hôpital Robert-Giffard de Québec sur les toxicomanies, via la Direction de la Formation Continue de l'Université Laval, depuis 2001.

Conférencière au module de psychopharmacologie, département psychiatrie, département de pharmacie, Hôpital Louis-H. Lafontaine et multiples sites (CHUM, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Institut Philippe-Pinel, etc.). Liste exhaustive des présentations fournie sur demande.