Document generated on 07/12/2025 2:54 a.m.

Drogues, santé et société

Tabagisme et schizophrénie : impacts sur la maladie et son traitement
Tobacco use and schizophrenia: Impacts on the disease and its treatment
Tabaquismo y esquizofrenia: impactos sobre la enfermedad y su tratamiento

Nancy Légaré, B. Pharm., M. Sc., BCPP

Volume 6, Number 1, 2007

Tabac et tabagisme

URI: https://id.erudit.org/iderudit/016946ar
DOI: https://doi.org/10.7202/016946ar

See table of contents

Publisher(s)

Drogues, santé et société

ISSN

1703-8839 (print)
1703-8847 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Légaré, N. (2007). Tabagisme et schizophrénie : impacts sur la maladie et son traitement. *Drogues, santé et société*, *6*(1), 143–178. https://doi.org/10.7202/016946ar

Article abstract

The prevalence of tobacco use among individuals suffering from schizophrenia is high. They tend to be heavy smokers and suffer from nicotine dependence. In schizophrenics, nicotine corrects certain neurophysiological anomalies such as sensory gating deficits. Normalization of these parameters is related to the stimulation of a specific nicotinic receptor, alpha-7. Antipsychotic drugs may have an influence on the tobacco use profile of persons suffering from schizophrenia and be influenced by its use. The smoke created by the combustion of tobacco affects the metabolism of several antipsychotic drugs. Nicotine may also attenuate certain undesirable effects related to taking this class of medication. All these elements indicate special links uniting schizophrenia and its treatment with tobacco use.

Tous droits réservés © Drogues, santé et société, 2007

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

Tabagisme et schizophrénie : impacts sur la maladie et son traitement

Nancy Légaré,
B. Pharm., M. Sc., BCPP, Pharmacienne clinicienne

Correspondance

Institut Philippe-Pinel de Montréal
10905, boul. Henri-Bourassa Est
Montréal (Québec)
H1C 1H1

Téléphone : 514 648-8461, poste 223

Courriel : nancy.legare.ippm@ssss.gouv.qc.ca

Résumé

La prévalence du tabagisme chez les individus souffrant de schizophrénie est élevée. Ceux-ci sont plus susceptibles d'être de gros fumeurs et de présenter une dépendance à la nicotine. 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. 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. Tous ces éléments font foi des liens particuliers qui unissent la schizophrénie et son traitement au tabagisme.

Mots-clés : tabagisme, schizophrénie, nicotine, récepteur alpha-7, antipsychotiques

Tobacco use and schizophrenia: Impacts on the disease and its treatment

Abstract

The prevalence of tobacco use among individuals suffering from schizophrenia is high. They tend to be heavy smokers and suffer from nicotine dependence. In schizophrenics, nicotine corrects certain neurophysiological anomalies such as sensory gating deficits. Normalization of these parameters is related to the stimulation of a specific nicotinic receptor, alpha-7. Antipsychotic drugs may have an influence on the tobacco use profile of persons suffering from schizophrenia and be influenced by its use. The smoke created by the combustion of tobacco affects the metabolism of several antipsychotic drugs. Nicotine may also attenuate certain undesirable effects related to taking this class of medication. All these elements indicate special links uniting schizophrenia and its treatment with tobacco use.

Keywords: *tobacco use, schizophrenia, nicotine, alpha-7 receptor, antipsychotics*

Tabaquismo y esquizofrenia: impactos sobre la enfermedad y su tratamiento

Resumen

La prevalencia del tabaquismo en individuos que sufren de esquizofrenia es elevada. Estas personas son más susceptibles de ser grandes fumadores y de presentar una dependencia a la nicotina. En los esquizofrénicos, la nicotina corrige ciertas anomalías neurofisiológicas, como los déficits de filtrado sensorial. La normalización de estos parámetros está ligada a la estimulación de un receptor nicotínico particular, el receptor alfa-7. La toma de antipsicóticos puede influir en el perfil tabáquico de las personas que sufren esquizofrenia y ser, al mismo tiempo, influenciada por el tabaquismo. En efecto, el humo generado por la combustión del tabaco induce el metabolismo de numerosos antipsicóticos. La nicotina puede, asimismo, atenuar ciertos efectos indeseables relacionados con la toma de esta clase de medicamentos. Todos estos elementos dan fe de las relaciones particulares que unen la esquizofrenia y su tratamiento con el tabaquismo.

Palabras clave: *tabaquismo, esquizofrenia, nicotina, receptor alfa-7, antipsicóticos*

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 près de la moitié des cigarettes consommées dans ce pays l'était par des personnes qui souffraient d'une maladie mentale au cours du dernier mois (Lasser et coll., 2000).

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, cinq fois plus élevé que celui normalement attendu dans la population générale (Brown et coll., 2000). 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 (Tanskanen et coll., 1998 ; Potkin et coll., 2003). Dans l'étude de Potkin et collaborateurs, le tabagisme augmentait le risque de présenter un comportement suicidaire de 42 % (Potkin et coll., 2003). 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 deux fois moins élevé que celui retrouvé dans la population générale (Lasser et coll., 2000).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la plus haute prévalence du tabagisme chez les personnes souffrant de schizophrénie au cours de la dernière décennie. La plupart de celles-ci tendent à décrire le tabagisme comme une forme d'automédication pour traiter certains symptômes de la maladie,

particulièrement les symptômes négatifs[1] et les déficits cognitifs, ou encore pour réduire les effets indésirables de la médication antipsychotique.

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 a été effectuée sur la base de données PUBMED en utilisant les mots-clés « tabagisme », « nicotine » et « schizophrénie » pour la période se situant entre janvier 1985 et juin 2005 inclusivement. Les articles portant sur les thèmes suivants ont été sélectionnés : épidémiologie, neurobiologie humaine, physiopathologie, psychopathologie, récepteurs nicotiniques, fonctions cognitives et exécutives, traitement antipsychotique. Les rapports de cas n'ont pas été retenus. Seuls les documents rédigés en langue anglaise, disponibles soit via Internet, soit via le réseau des bibliothèques universitaires québécoises, ont été retenus. 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 et du rôle de la nicotine en psychiatrie a également été consulté.

[1] Les symptômes négatifs sont caractérisés par le manque de motivation et d'énergie, la diminution de l'affectivité et le retrait social. Les symptômes positifs comprennent les hallucinations, les idées délirantes et la désorganisation de la pensée et du comportement.

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. Cette prévalence 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 ce facteur 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 d'hommes et de jeunes 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, c.-à-d. de fumer quotidiennement. De plus, ils fument en général des cigarettes qui ont un contenu en nicotine plus élevé (Lohr et Flynn, 1992). 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 (1984).

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 1 440 contrôles locaux et 17 000 contrôles nationaux. Elle démontre que 88 % des schizophrènes sont fumeurs contre 30 % des contrôles locaux et 33 % des contrôles nationaux (Hughes et coll., 1986). 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 (de Leon et coll., 1995). Cette étude a été reproduite quelques années plus tard par le même groupe de chercheurs (de Leon et coll., 2002a).

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 (de Leon et coll., 2002b). 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 (Poirier et coll., 2002). D'autres études de prévalence notamment au Canada, en Écosse et en Espagne ont trouvé des résultats variant entre 50 et 90 % (el-Guebaly et Hodgins, 1992 ; Kelly et McCreadie, 1999 ; de Leon et coll., 2002c).

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 (Uzun et coll., 2003). 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 (Srinivasan et Thara, 2002). 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 reçu. 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 (Liao et coll., 2002). Au Japon, la prévalence du tabagisme chez les schizophrènes est également sensiblement la même que celle observée dans la population générale (Mori et coll., 2003). Des aspects pharmacogénétiques et ethniques pourraient en partie expliquer les différences observées dans ces dernières études (Caraballo et coll., 1998).

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)	États-Unis	Ambulatoire	88 %	Oui
el-Guebaly et Hodgins (1992)	Canada	Ambulatoire	61 %	Oui
de Leon et coll. (1995)	États-Unis	Hospitalisée	85 %	Oui
Kelly et McCreadie (1999)	Écosse	Ambulatoire et hospitalisée	58 %	Oui
de Leon et coll. (2002c)	États-Unis	Hospitalisée	75 %	Oui
Liao et coll. (2002)	Taïwan	Hospitalisée	41 %	n/d
Poirier et coll. (2002)	France	Ambulatoire et hospitalisée	66 %	Oui
Srinivasan et Thara (2002)	Inde	Ambulatoire	38 %	Non
Mori et coll. (2003)	Japon	Ambulatoire	34 %	Non
Uzun et coll. (2003)	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 une alternative, si on les compare à un groupe de fumeurs identiques

de la population générale (Spring et coll., 2003). Les auteurs de cette étude 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 (Olincy et coll., 1997).

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 (Zammit et coll., 2003).

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 existant entre le tabagisme et la schizophrénie sur le plan neurobiologique. Les effets de la nicotine et du tabagisme sur la psychopathologie des schizophrènes y seront détaillés, tout comme le rôle particulier de certains récepteurs nicotiniques 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 de la dopamine et du glutamate 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 (Corrigall et coll., 1994).

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 (Wonnacott, 1997). Certaines composantes de la fumée de tabac peuvent également augmenter l'activité de la dopamine en inhibant la monoamine oxydase de type B, enzyme responsable de sa dégradation. Une diminution de près de 40 % de l'activité de cette enzyme a été notée dans le cerveau de schizophrènes fumeurs (Fowler et coll., 1996).

L'activation des récepteurs cholinergiques nicotiniques génère également des effets sur d'autres neurotransmetteurs comme la norépinéphrine, la sérotonine, les bêta-endorphines et le GABA (acide gamma-aminobutyrique) (Zevin et Benowitz, 2000).

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 (Goff et coll., 1992 ; Ziedonis et coll., 1994 ; Hall et coll., 1995 ; Hammera et coll., 1995 ; Dalack et Meador-Woodruff, 1996). 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 la

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 (Patkar et coll., 2002).

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 à 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 des modifications dans la symptomatologie schizophrénique peuvent mettre plus longtemps à se manifester (Dalack et coll., 1999). 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 amène les auteurs à conclure que l'acte de fumer en lui-même ou les composantes de la fumée auraient un rôle à jouer dans cette diminution. 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 étant donné que la diminution de l'activité de l'enzyme ne peut survenir aussi rapidement (Smith et coll., 2001).

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 non atteints de la maladie. Ce déficit est normalisé par la nicotine grâce à son activité agoniste sur le récepteur cholinergique alpha-7 (Adler et coll., 1993). 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 (Tanskanen et coll., 1998). 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 (Potkin et coll 2003).

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 pourrait expliquer le maintien du tabagisme dans cette population. Les schizophrènes commencent généralement 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 (Smith, 1996).

Récepteurs nicotiniques, tabagisme et schizophrénie

Les récepteurs cholinergiques nicotiniques neuronaux sont des pentamères homomériques[2] ou hétéromériques[3], 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 (Arneric, 2000 ; Ripoll et coll., 2004).

Distribution des récepteurs nicotiniques centraux

Les récepteurs nicotiniques 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 interneurones GABAergiques (Yeomans, 1995).

Rôle des récepteurs nicotiniques 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), grâce à des récepteurs nicotiniques. L'activation de ces récepteurs par la nicotine augmente

[2] Qui sont composés d'unités (monomères) de même type.

[3] Qui sont composés d'unités (monomères) de différents types.

le 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 (Yeomans, 1995).

Les neurones cholinergiques du NPP pourraient également être activés plus facilement chez les schizophrènes ; ce phénomène a notamment 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 (Yeomans, 1995).

Récepteurs nicotiniques et cognition

Les récepteurs cholinergiques jouent un rôle important dans les fonctions cognitives. Les récepteurs nicotiniques 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 (Leonard et coll., 1996 ; Freedman et coll., 2000 ; Leonard et coll., 2000). 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 qu'il a été démontré par Breese et son équipe (2000).

Aspects génétiques des récepteurs nicotiniques

Une des régions du chromosome 15q13-q14, identifiée au déficit de la régulation des réponses aux phénomènes auditifs vu chez les schizophrènes et les membres de leur famille, est la région qui code pour le récepteur alpha-7 (Leonard et coll., 2002). 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 observé chez les schizophrènes et chez les membres de leur famille immédiate a été établi. Ce déficit est corrigé par l'administration de nicotine (Leonard et coll., 1996 ; Adler et coll., 1998).

L'expression des récepteurs alpha-4 beta-2 serait aussi altérée dans certaines régions cérébrales, mais les données sur le sujet sont moins claires et les liens avec la schizophrénie moins évidents que pour le récepteur alpha-7 (Breese et coll., 2000).

Tabagisme, fonctions cognitives et fonctions exécutives

Les principaux déficits cognitifs observés chez les schizophrènes touchent l'attention et la mémoire de travail (Park et Holzman, 1992 ; Cornblatt et Keilp, 1994). 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 (Rezvani et Levin, 2001). 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
• Attention soutenue
• Mémoire de travail
• Troubles cognitifs induits par la médication antipsychotique
• Vitesse psychomotrice

Un des déficits les plus fréquemment rencontrés chez les patients schizophrènes est l'anomalie des mouvements de poursuite oculaire lente (Levy et coll., 1993). 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 (Olincy et coll., 1998).

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 (Sherr et coll., 2002).

Dépatie et collaborateurs (2002) 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 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 grâce aux 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 (Dépatie et coll., 2002).

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 (George et coll., 2002).

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 qu'il est 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 (Silver et coll., 2002).

La nicotine semble améliorer les fonctions cognitives et exécutives considérées comme des marqueurs de la maladie chez les patients schizophrènes, mais les mécanismes précis à l'origine de ce phénomène n'ont pas encore été 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 est bien documentée. Ces effets ne sont cependant pas observés dans toutes les populations, comme chez les Taïwanais, ce qui renforce la théorie voulant que des facteurs pharmacogénétiques soient impliqués (Liao et coll., 2002). 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 que le phénomène d'induction implique la synthèse de nouvelles enzymes, il s'écoule généralement quelques semaines avant que l'on puisse en observer les effets. De même, lors de la cessation du tabagisme, le phénomène d'induction met quelques semaines avant de disparaître (de Leon, 2004).

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'études ont porté sur la clozapine (Seppala et coll., 1999 ; Meyer, 2001 ; van der Weide et coll., 2003), d'autres ont porté sur certains antipsychotiques typiques et sur l'olanzapine (Carrillo et coll., 2003 ; Ohara et coll., 2003 ; Bozikas et coll., 2004). 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 (de Leon, 2004). Des ajustements de la posologie 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 une association de rispéridone et de clozapine. Les résultats de cette étude démontrent que les patients recevant la combinaison fument moins que ceux qui reçoivent la rispéridone seule. Les conclusions auxquelles parviennent 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 (Procyshyn et coll., 2002). La clozapine semble être moins associée au tabagisme que les neuroleptiques classiques[4] et les autres antipsychotiques atypiques[5] (Combs et Advokat, 2000). Le problème avec l'ensemble des études portant sur la clozapine réside dans le fait qu'elles sont transversales et qu'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

[4] 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.

[5] 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.

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 courante et le tabagisme. L'équipe de McEvoy a démontré que les patients traités avec de l'halopéridol augmentaient leur consommation de cigarettes. Leurs taux sériques de nicotine s'accroissaient comparativement au moment où ils ne recevaient pas d'antipsychotiques (McEvoy et coll., 1995a). Une autre étude menée par Dawe chez des sujets non psychiatriques a comparé 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 (Dawe et coll., 1995). 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 de 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 par les patients (Procyshyn et coll., 2001). Il est cependant impossible de déterminer la cause de cette réduction dans la consommation de tabac, 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 les cigarettes peuvent être perçues comme des récompenses indépendamment des effets pharmacologiques de la nicotine (Brauer et coll., 2001).

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. Yang et collaborateurs ont comparé des timbres transdermiques de nicotine à un placebo chez 30 patients schizophrènes fumeurs traités avec halopéridol (dose moyenne = 4 mg/jour). Leur étude a évalué l'impact de la nicotine sur la psychopathologie et la fonction extrapyramidale. Ainsi, la nicotine a amélioré la bradykinésie et la rigidité, et dans une moindre mesure, les tremblements chez les patients schizophrènes traités avec halopéridol (Yang et coll., 2002). Dans certaines études, où l'on n'a pas retrouvé ces résultats, des doses moyennes de neuroleptiques beaucoup plus élevées ont été utilisées (1221 mg équ. CPZ = 24 mg d'halopéridol) (Dalack et coll., 1999). En outre, les chercheurs 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 (George et coll., 1995 ; McEvoy et coll., 1995b ; McEvoy et coll., 1999).

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 (Ichikawa et coll., 2002).

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 (Decina et coll., 1990 ; Goff et coll., 1992 ; Yang et coll., 2002). Pour ce qui est de l'incidence de la dyskinésie tardive, elle varie selon les études et les données sont contradictoires (Menza et coll., 1991 ; Goff et coll., 1992).

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. Une connaissance plus approfondie du rôle spécifique du récepteur nicotinique alpha-7 pourrait mener à un meilleur traitement de la maladie,

en développant entre autres des médicaments possédant une activité agoniste sur ce récepteur.

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

La majorité des hypothèses émises sur les liens unissant le tabagisme à la schizophrénie soutient la théorie de l'automédication à la fois de symptômes particuliers de la maladie ainsi que des effets indésirables des antipsychotiques, mais ces hypothèses ne peuvent l'affirmer hors de tout doute. La recherche sur la co-occurrence de la schizophrénie et du tabagisme doit donc se poursuivre afin de permettre d'améliorer le traitement des individus qui en souffrent, mais aussi en vue d'augmenter le taux d'abandon du tabagisme chez ces derniers.

Cette revue de la littérature, bien qu'exhaustive, est limitée par le fait qu'elle n'englobe que des articles écrits en anglais, lesquels sont 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.

Références

Adler, L. E., Hoffer, L. D., Wiser, A. & Freedman R. (1993). « Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients ». *American Journal of Psychiatry*. 150, p. 1856-1861.

Adler, L. E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J. G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickford, P., Leonard, S. & Freedman, R. (1998). « Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors ». *Schizophrenia Bulletin*. 24 (2), p. 189-202

Arneric, S. P. (2000). « Neurobiology and clinical pathophysiology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors ». [In M. Piasecki & P. A. Newhouse (sous la direction) : *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics*] Washington, DC : American Psychiatric Press, p. 3-36.

Bozikas, V. P., Papakosta, M., Niopas, I., Karavatos, A. & Mirtsou-Fidani, V. (2004). « Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia ». *European Neuropsychopharmacology*. 14 (1), p. 39-44.

Brauer, L. H, Cramblett, M. J., Paxton, D. A. & Rose, J. E. (2001). « Haloperidol reduces smoking of both nicotine-containing and denicotinized cigarettes ». *Psychopharmacology*. 159 (1), p. 31-37.

Breese, C. R., Lee, M. J., Adams, C. E., Sullivan, B., Logel, J., Gillen, K. M., Marks, M. J., Collins, A. C. & Leonard, S. (2000). « Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia ». *Neuropsychopharmacology*. 23, p. 351-364.

Brown, S., Inskip, H. & Barraclough, B. (2000). « Causes of the excess mortality of schizophrenia ». *British Journal of Psychiatry*. 177, p. 212-217.

Caraballo, R. S., Giovino, G. A., Pechacek, T. F., Mowery, P. D., Rochter, P. A., Strauss, W. J., Sharp, D. J., Eriksen, M. P., Pirkle, J. L. & Maurer, K. R. (1998). « Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991 ». *Journal of the American Medical Association*. 280, p. 135-139.

Carrillo, J. A., Herraiz, A. G., Ramos, S. I., Gervasini, G., Vizcaino, S. & Benitez, J. (2003). « Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 23 (2), p. 119-127.

Combs, D. R. & Advokat, C. (2000). « Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 46 (2), p. 129-137.

Cornblatt, B. A. & Keilp, J. G. (1994). « Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 20 (1), p. 31-46.

Corrigall, W. A., Coen, K. M. & Adamson, K. L. (1994). « Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area ». *Brain Research*. 653 (1-2), p. 278-284.

Dalack, G. W. & Meador-Woodruff, J.H. (1996). « Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: Case reports and a review of the literature ». *Schizophrenia Research*. 22 (2), p. 133-141.

Dalack, G. W., Becks, L., Hill, E., Pomerleau, O. F. & Meador-Woodruff, J. H. (1999). « Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia ». *Neuropsychopharmacology*. 21 (2), p. 195-202.

Dawe, S., Gerada C., Russell, M. A. & Gray, J. A. (1995). « Nicotine intake in smokers increases following a single dose of haloperidol ». *Psychopharmacology*. 117 (1), p. 110-115.

Decina, P., Caracci, G., Sandik, R., Berman, W., Mukherjee, S. & Scappicchio, P. (1990). « Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism ». *Biological Psychiatry*. 28 (6), p. 502-508.

de Leon, J., Dadvand, M., Canuso, C., White, A. O., Stanilla, J. K. & Simpson, G. M. (1995). « Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital ». *American Journal of Psychiatry*. 152, p. 453-455.

de Leon, J., Tracy, J., McCann, E., McGrory, A. & Diaz, F. J. (2002a). « Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital ». *Schizophrenia Research*. 56 (1-2), p. 55-65.

de Leon, J., Becona, E., Gurpegui, M., Gonzalez-Pinto, A. & Diaz, F. J. (2002b). « The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries ». *Journal of Clinical Psychiatry*. 63 (9), p. 812-816.

de Leon, J., Diaz, F. J., Rogers, T., Browne, D. & Dinsmore, L. (2002c). « Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders ». *Schizophrenia Research*. 56 (1-2), p. 47-54.

de Leon J. (2004). « Atypical antipsychotic dosing: The effect of smoking and caffeine ». *Psychiatric Services*. 55, p. 491-493.

Dépatie, L., O'Driscoll, G. A., Holahan, A. L., Atkinson, V., Thavundayil, J. X., Kin, N. N. & Lal, S. (2002). « Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study ». *Neuropsychopharmacology*. 27, p. 1056-1070.

el-Guebaly, N. & Hodgins, D. (1992). « Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues ». *Canadian Journal of Psychiatry*. 37 (10), p. 704-710.

Fowler, J. S., Volkow, N. D., Wang, G. J., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., Alexoff, D., Shea, C., Schlyer, D., Wolf, A. P., Warner, D., Zezulkova, I. & Cilento, R. (1996). « Inhibition of monoamine oxydase B in the brains of smokers ». *Nature*. 379, p. 733-736.

Freedman, R., Adams, C. E. & Leonard, S. (2000). « The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia ». *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 20 (3), p. 299-306.

George, T. P., Sernyak, M. J., Ziedonis, D. M. & Woods, S. W. (1995). « Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients ». *Journal of Clinical Psychiatry*. 56 (8), p. 344-346.

George, T. P., Vessicchio, J. C., Termine, A., Sahady, D. M., Head, C. A., Pepper, W. T., Kosten, T. R. & Wexler, B. E. (2002). « Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia ». *Neuropsychopharmacology*. 26, p. 75-85.

Goff, D. C., Henderson, D. C. & Amico, E. (1992). « Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects ». *American Journal of Psychiatry*. 149 (9), p. 1189-1194.

Hall, R. G., Duhamel, M., McClanahan, R., Miles, G., Nason, C., Rosen, S., Schiller, P., Tao-Yonenaga, L. & Hall, S. M. (1995). « Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients ». *Journal of Nervous and Mental Disease*. 183 (7), p. 468-471.

Hammera, E., Schneider, J. K. & Deviney, S. (1995). « Alcohol, cannabis, nicotine and caffeine use and symptom distress in schizophrenia ». *Journal of Nervous and Mental Disease*. 183 (9), p. 559-565.

Hughes, J. R., Hatsukami, D. K., Mitchell, J. E. & Dahlgren, L. A. (1986). « Prevalence of smoking among psychiatric outpatients ». *American Journal of Psychiatry*. 143, p. 993-997.

Ichikawa, J., Dai, J., O'Laughlin, I. A., Fowler, W. L. & Meltzer, H. Y. (2002). « Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum ». *Neuropsychopharmacology*. 26, p. 325-339.

Kelly, C. & McCreadie, R. G. (1999). « Smoking habits, current symptoms and premorbid characteristics of schizophrenics patients in Nithsdale, Scotland ». *American Journal of Psychiatry*. 156, p. 1751-1757.

Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D. & Bor, D. H. (2000). « Smoking and mental illness. A population-based prevalence study ». *Journal of the American Medical Association*. 284, p. 2606-2610.

Leonard, S., Adams, C., Breese, C. R., Adler, L. E., Bickford, P., Byerley, W., Coon, H., Griffith, J. M., Miller, C., Miles-Worsley, M., Nagamoto, H. T., Rollins, Y., Stevens, K. E., Waldo, M. & Freedman, R. (1996). « Nicotinic receptor function in schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin*. 22 (3), p. 431-445.

Leonard, S., Breese ,C., Adams, C., Benhammou, K., Gault, J., Stevens, K., Lee, M., Adler, L., Olincy, A., Ross, R. & Freedman, R. (2000). « Smoking and schizophrenia: abnormal nicotinic receptor expression ». *European Journal of Pharmacology*. 393 (1-3), p. 237-242.

Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., Logel, J., Vianzon, R., Short, M., Debring, C., Berger, R., Venn, D., Sirota, P., Zerbe, G., Olincy, A., Ross, R. G., Adler, L. E. & Freedman, R. (2002). « Association of promoter variants in the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia ». *Archives of General Psychiatry*. 59, p. 1085-1096.

Levy, D. L., Holzman, P. S., Matthysse, S. & Mendell, N. R. (1993). « Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective ». *Schizophrenia Research*. 19 (4), p. 461-536.

Liao, D. L., Yang, J. Y., Lee, S. M., Chen, H. & Tsai, S. J. (2002). « Smoking in chronic schizophrenic inpatients in Taiwan ». *Neuropsychobiology*. 45, p. 172-175.

Lohr, J. B. & Flynn, K. (1992). « Smoking and schizophrenia ». *Schizophrenia Research*. 8 (2), p. 93-102.

Masterson, E. & O'Shea, B. (1984). « Smoking and malignancy in schizophrenia ». *British Journal of Psychiatry*. 145, p. 429-432.

McEvoy, J. P., Freudenreich, O., Levin, E. & Rose, J. E. (1995a). « Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia ». *Psychopharmacology*. 119 (1), p. 124-126.

McEvoy, J., Freudenreich, O., McGee, M., VanderZwagg, C., Levin, E. & Rose, J. (1995b). « Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia ». *Biological Psychiatry*. 37 (8), p. 550-552.

McEvoy, J. P., Freudenreich, O. & Wilson, W. H. (1999). « Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia ». *Biological Psychiatry*. 46 (1), p. 125-129.

Menza, M. A., Grossman, N., Van Horn, M., Cody, R. & Forman, N. (1991). « Smoking and movement disorders in psychiatric patients ». *Biological Psychiatry*. 30 (2), p. 109-115.

Meyer, J. M. (2001). « Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and predictive model ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 21 (6), p. 569-574.

Mori, T., Sasaki, T., Iwanami, A., Araki, T., Mizuno, K., Kato, T. & Kato, N. (2003). « Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia ». *Psychiatry Research*. 120 (2), p. 207-209.

Ohara, K., Tanabu, S., Yoshida, K., Ishibashi, K., Ikemoto, K. & Shibuya, H. (2003). « Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio ». *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 27 (6), p. 945-949.

Olincy, A., Young, D. A. & Freedman, R. (1997). « Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers ». *Biological Psychiatry*. 42 (1), p. 1-5.

Olincy, A., Ross, R. G., Young, D. A., Roath, M. & Freedman, R. (1998). « Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients ». *Neuropsychopharmacology*. 18, p. 175-185.

Park, S. & Holzman, P. S. (1992). « Schizophrenics show spatial working memory deficits ». *Archives of General Psychiatry*. 49 (12), p. 975-982.

Patkar, A. A., Gopalakrishnan, R., Lundy, A., Leone, F. T., Certa, K. M. & Weinstein, S. P. (2002). « Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia ». *Journal of Nervous and Mental Disease*. 190 (9), p. 604-610.

Poirier, M. F., Canceil, O., Bayle, F., Millet, B., Bourdel, M. C., Moatti, C., Olie, J. P. & Attar-Levy, D. (2002). « Prevalence of smoking in psychiatric patients ». *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 26 (3), p. 529-537.

Potkin, S. G., Alphs, L., Hsu, C., Krishnan, K. R., Anand, R., Young, F. K., Meltzer, H., Green, A. & the InterSePT Study Group. (2003). « Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial ». *Biological Psychiatry*. 54 (4), p. 444-452.

Procyshyn, R. M., Ihsan, N. & Thompson, D. (2001). « A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics ». *International Clinical Psychopharmacology*. 16 (5), p. 291-294.

Procyshyn, R. M., Tse, G., Sin, O. & Flynn, S. (2002). « Concomitant clozapine reduces smoking in patients treated with risperidone ». *European Neuropsychopharmacology*. 12 (1), p. 77-80.

Rezvani, A. H. & Levin, E. D. (2001). « Cognitive effects of nicotine: Nicotine mechanisms in Alzheimer's disease ». *Biological Psychiatry*. 49 (3), p. 258-267.

Ripoll, N., Bronnec, M. & Bourin, M. (2004). « Nicotinic receptors and schizophrenia ». *Current Medical Research and Opinion*. 20, p. 1057-1074.

Seppala, N. H., Leinonen, E. V., Lehionen, M. L. & Kivisto, K. T. (1999). « Clozapine serum concentrations are lower in smoking than non-smoking schizophrenic patients ». *Pharmacology & Toxicology*. 85 (5), p. 244-246.

Sherr, J. D., Myers, C., Avila, M. T., Elliott, A., Blaxton, T. A. & Thaker, G. K. (2002). « The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia ». *Biological Psychiatry*. 52 (7), p. 721-728.

Silver, H., Shlomo, N., Hiemke, C., Rao, M. L., Ritsner, M. & Modai, I. (2002). « Schizophrenic patients who smoke have a faster finger tapping rate than non-smokers ». *European Neuropsychopharmacology*. 12 (2), p. 141-144.

Smith, G. L. (1996). « Schizophrenia, smoking and boredom ». *American Journal of Psychiatry*. 153 (4), p. 583-584.

Smith, R. C., Infante, M., Ali, A., Nigam, S. & Kotsaftis, A. (2001). « Effects of cigarette smoking on psychopathology scores in patients with schizophrenia: An experimental study ». *Substance Abuse*. 22 (3), p. 175-186.

Spring, B., Pingitore, R. & McChargue, D. E. (2003). « Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed and nonpatient smokers ». *American Journal of Psychiatry*. 160, p. 316-322.

Srinivasan, T. N. & Thara, R. (2002). « Smoking in schizophrenia-all is not biological ». *Schizophrenia Research*. 56 (1-2), p. 67-74.

Tanskanen, A., Viinamäki, H., Hintikka, J., Koivumaa-Honkanen, H. T. & Lehtonen, J. (1998). « Smoking and suicidality among psychiatric patients ». *American Journal of Psychiatry*. 155, p. 129-130.

Uzun, O., Cansever, A., Basoglu, C. & Ozsahin, A. (2003). « Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up study in Turkey ». *Drug and Alcohol Dependence*. 70 (2), p. 187-192.

van der Weide, J., Steijns, L. S. & van Weelden, M. J. (2003). « The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement ». *Pharmacogenetics*. 13 (3), p. 169-172.

Wonnacott, S. (1997). « Presynaptic nicotine ACh receptors ». *Trends in Neurosciences*. 20, p. 92-98.

Yang, Y. K., Nelson, L., Kamaraju, L., Wilson, W. & McEvoy, J. P. (2002). « Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia ». *Neuropsychopharmacology*. 27, p. 684-686.

Yeomans, J. S. (1995). « Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia ». *Neuropsychopharmacology*. 12, p. 3-16.

Zammit, S., Allebeck, P., Dalman, C., Lundberg, I., Hemmingsson, T. & Lewis, G. (2003). « Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study ». *American Journal of Psychiatry*. 160, p. 2216-2221.

Zevin, S. & Benowitz, N. L. (2000). « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine ». [In M. Piasecki & P. A. Newhouse (sous la direction): *Nicotine in Psychiatry. Psychopathology and emerging therapeutics*] Washington, DC : American Psychiatric Press, p. 37-58.

Ziedonis, D. M., Kosten, T. R., Glazer, W. M. & Frances, R. J. (1994). « Nicotine dependence and schizophrenia ». *Hospital & Community Psychiatry*. 45 (3), p. 204-206.