

# Consommation de tabac et pathologies médicales chez les schizophrènes

*Smoking and medical illnesses in patients with schizophrenia*

R. de Beurepaire\*

Fumer est un geste simple et répétitif, qui associe d'une façon quelque peu paradoxale une forme d'attitude rebelle à un besoin de lien social. Fumer est une expérience de plaisir et une façon de marquer sa propre identité. La marque d'une identité qui souffre, le plus souvent : "C'est leur petit plaisir, le seul plaisir qui leur reste, vous n'allez tout de même pas les empêcher de fumer!", entend-on couramment au sujet des schizophrènes qui fument. Certes.

Toutes les études montrent que la consommation de tabac chez les malades mentaux est anormalement élevée, surtout celle des schizophrènes, qui fument environ deux fois plus que la population générale, avec 30 % de fumeurs dans la population générale (1) et 60 à 70 % de fumeurs chez les schizophrènes (2). Les schizophrènes ont aussi cette particularité d'extraire plus de nicotine de chaque cigarette que les autres fumeurs (3). Il a aussi été montré que la nicotine a des effets partiellement thérapeutiques sur certains troubles cognitifs présents chez les schizophrènes, et l'hypothèse selon laquelle ces malades fumeraient pour automatiser leurs déficits cognitifs a été proposée ("automédiquer" est un néologisme couramment utilisé dans le cadre des addictions pour dire "se soigner soi-même") [4]. D'ailleurs, d'une façon générale, l'automédication reste la principale hypothèse : elle explique le grand nombre de fumeurs chez les malades mentaux non seulement par l'automédication des déficits cognitifs, mais aussi par l'automédication de tout un ensemble de symptômes tels que l'apathie, l'anhédonie, l'anxiété, voire la dépression et les effets indésirables des neuroleptiques (5). Cette hypothèse est néanmoins

sujette à discussion (6). Les patients déprimés et les patients bipolaires fument aussi plus que la population générale, mais un peu moins que les schizophrènes. Et les malades qui fument le plus pourraient être ceux qui présentent certains troubles de la personnalité, de type borderline ou antisocial (6). Enfin, la consommation de tabac chez les malades mentaux est très significativement associée à la consommation de cannabis et d'alcool (7).

## Conséquences médicales générales de la consommation de tabac

D'une façon générale, le tabagisme chronique est, directement ou indirectement, impliqué dans un grand nombre de pathologies médicales. On peut citer des chiffres : le tabac tue 175 personnes par jour en France, soit 64 000 personnes par an. Les maladies directement liées au tabac sont les suivantes (8) : cancers (poumon, larynx, langue et cavité buccale, œsophage, pancréas, vessie, cou, ovaire, endomètre, estomac, côlon-rectum, prostate, leucémie aiguë, foie et cerveau), maladies cardio-vasculaires (athérosclérose, infarctus, mort subite, accident vasculaire cérébral, anévrisme de l'aorte), maladies respiratoires (broncho-pneumopathies, asthme, infections pulmonaires), troubles de la fertilité (infertilité, impuissance), maladies rénales (glomérulopathies), troubles musculo-squelettiques (déminalisation, fractures), ulcères digestifs, stéatose hépatique, dyslipidémies, résis-

\* Centre hospitalier Paul-Guiraud, Villejuif.

## Mots-clés

Nicotine  
Cancer  
Maladie  
cardio-vasculaire

## Résumé

Le tabagisme chronique a des conséquences somatiques graves. Il est directement responsable de cancers, de maladies cardio-vasculaires, de troubles métaboliques et de pathologies infectieuses et inflammatoires. Ces pathologies médicales se trouvent, pour la plupart d'entre elles, aggravées chez les schizophrènes, qui fument deux fois plus que la population générale et qui sont déjà fragilisés sur le plan somatique par l'inactivité physique, une mauvaise hygiène alimentaire et certains effets indésirables des neuroleptiques. Il est très important d'inciter les patients à arrêter de fumer.

### Summary

*Smoking is harmful to somatic health. It causes cancer, cardiovascular diseases, metabolic disorders, inflammatory syndromes and infectious illnesses. These pathological states are more pronounced in patients with schizophrenia, who smoke twice as much as the general population, and who are more somatically vulnerable for several reasons, including physical inactivity, poor nutrition and certain undesirable side effects of antipsychotics. It is important to encourage patients to quit smoking.*

### Keywords

Nicotine  
Cancer  
Cardiovascular disease

tance à l'insuline, hypercoagulabilité, maladies bucco-dentaires, troubles de la vue, démence sénile (maladie d'Alzheimer), sans parler des conséquences sur l'enfant du tabagisme maternel (malformations, mort subite, insuffisance respiratoire, retard mental, pathologies psychiatriques), etc.

Certaines de ces pathologies semblent des effets toxiques directs de composants du tabac ou de la fumée sur les cellules (par exemple, des substances carcinogènes), mais, dans d'autres cas, la toxicité du tabac est indirecte, empruntant diverses voies physiologiques ou métaboliques. Il est intéressant de passer rapidement en revue ce que l'on connaît de ces différentes voies, directes et indirectes, autrement dit de rappeler les effets physiologiques et toxiques du tabac ; cela parce que certaines de ces voies croisent celles des anomalies physiologiques propres à la schizophrénie, ainsi que celles liées à l'action des neuroleptiques, ce qui produit parfois des effets additifs susceptibles d'aggraver les pathologies médicales chez les malades. La revue qui suit repose en grande partie sur le rapport *The health consequences of smoking* (8) et sur l'article de I. Berlin (9).

### Tabac et cancer

Le tabac contient de puissantes substances carcinogènes, capables de produire des mutations dans l'ADN des cellules, qui, alors, se transforment en cellules néoplasiques. On connaît une cinquantaine de substances carcinogènes dans le tabac et la fumée, parmi lesquelles les nitrosamines et les hydrocarbures polycycliques aromatiques. Ces carcinogènes se fixent sur l'ADN, produisant des mutations. Par exemple, un hydrocarbure, le benzo[a]pyrène, se fixe sur le gène p53, produisant une mutation de ce gène bien connue pour son implication dans les cancers. Le risque de cancer est d'autant plus important que la durée d'exposition au tabac aura été longue et qu'existe une vulnérabilité génétique du sujet aux cancers. Parmi les polymorphismes génétiques susceptibles d'avoir un rôle dans le développement des cancers, celui de la glutathion-S-transférase a été proposé comme éventuel marqueur de la vulnérabilité aux cancers liés au tabac.

### Tabac, athérosclérose et fonction cardio-vasculaire

La fragile interface entre le sang circulant et la paroi vasculaire est appelée "interface critique". Toute atteinte de celle-ci est source potentielle d'athérosclérose, et donc de complications thrombotiques. L'athérosclérose est un processus de rigidification des artères associé à des dépôts lipidiques dans la couche interne de celles-ci, à une fibrose, à un épaississement de la paroi artérielle et à une réaction inflammatoire. Les composants du tabac et de la fumée ont des effets toxiques sur cette interface du fait de nombreux mécanismes. Ils ont des effets toxiques directs sur les cellules endothéliales et favorisent le dépôt de plaquettes sur l'endothélium. L'endothélium est alors le siège d'une réaction inflammatoire, avec infiltration de leucocytes et sécrétion de cytokines. L'endothélium se rigidifie et perd ses propriétés antithrombotiques. Fumer a aussi des effets nocifs sur le système cardio-vasculaire en diminuant l'apport en oxygène, ce qui aggrave le risque ischémique, et en augmentant la libération périphérique de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui accroissent la fréquence cardiaque et le tonus vasculaire (qui, entre autres, diminue la perfusion des artères coronaires).

### Tabac et maladies respiratoires

Fumer a des conséquences néfastes sur la totalité des divers aspects de la structure et du fonctionnement pulmonaire. En particulier, fumer diminue les défenses du poumon contre les infections, ce qui conduit à des lésions pulmonaires irréversibles, à l'origine de maladies chroniques respiratoires parmi lesquelles les broncho-pneumopathies obstructives, l'asthme et les infections à répétition, sans parler des cancers, que l'on a abordés précédemment.

### Tabac, immunité et inflammation

Le tabagisme induit une réaction inflammatoire qui se traduit par une augmentation des taux circulants de facteurs tels que les leucocytes, le

fibrinogène et la *C-reactive protein* (CRP). Ces éléments inflammatoires sont connus pour être associés aux accidents cardio-vasculaires et aux morts subites. Le tabac affaiblit les réponses immunitaires de type cellulaire en réduisant l'activité des cellules NK (*Natural Killer*). Ces dernières ont pour rôle, pour dire les choses de façon simplifiée, de débarrasser l'organisme des cellules tumorales, des bactéries et des virus. C'est par ce mécanisme que l'on peut, au moins en partie, expliquer la plus grande fréquence des maladies infectieuses chez les fumeurs. La fumée de cigarette administrée à des souris pourrait favoriser le développement des cancers du poumon du fait de cet effet inhibiteur de la fumée sur les cellules NK (10).

### Tabac et lipides

Le tabagisme augmente les lipides circulants (LDL, VLDL et cholestérol) et diminue les HDL ("bon cholestérol"). Les fumeurs ont des taux sanguins élevés de malonaldéhyde, qui modifie le transport du cholestérol, ce qui constituerait un mécanisme par lequel le tabac augmente le cholestérol circulant. Il a également été montré que les radicaux libres présents dans la fumée de cigarette, en oxydant les LDL, sont impliqués dans l'athérogenèse. Le tabac agit aussi assez spécifiquement sur l'accumulation de lipides dans le foie, en activant deux voies métaboliques de synthèse des lipides, celles qui passent par l'AMPK (*5'-AMP-activated Protein Kinase*) et le SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1*) [11]. Ces activations entrent vraisemblablement en jeu dans les pathologies hépatiques en partie liées au tabac, de type stéatose.

### Tabac et insulino-résistance

Le tabagisme augmente de façon dose-dépendante le risque d'intolérance au glucose et de diabète de type 2, ce que de nombreuses études, y compris des études portant sur l'utilisation de tabac non fumé, tel que le *snus* (9), ont rapporté. Globalement, le risque de diabète est augmenté de 50 % chez les fumeurs. Certains composants du tabac et de la fumée semblent avoir des effets directs sur les cellules  $\beta$  du pancréas (qui sécrètent l'insuline), ainsi que sur la sensibilité des récepteurs à l'insuline. D'autre part, plusieurs composants de la réaction inflammatoire déclenchée par le tabac sont connus pour provoquer des résistances

à l'insuline. La CRP, par exemple, a été associée à un risque d'hyperglycémie dans une population par ailleurs saine et non obèse (12). Enfin, l'association du tabagisme et d'anomalies dans le métabolisme du glucose a des conséquences très délétères sur la fonction rénale.

### Tabac et obésité

Fumer fait plutôt maigrir (en augmentant les catécholamines périphériques, voir "Schizophrénie, tabac et obésité", p. 211), ce qui pourrait laisser croire que le tabac serait susceptible de limiter la morbidité liée à une surcharge pondérale. En réalité, des interactions physiologiques délétères entre tabac et obésité, avec des effets cumulatifs, ont été démontrées : elles utilisent des mécanismes multiples, métaboliques, inflammatoires et immunitaires. Sur le plan métabolique, on a vu que fumer active la lipogenèse et provoque une accumulation de lipides. Ces effets ont cependant surtout été observés au niveau du foie, et il semblerait que ce soit l'inverse qui se produise au niveau du tissu adipeux, où la fumée de cigarette inhibe la différenciation des préadipocytes en adipocytes et diminue l'accumulation de lipides (13). Obésité et tabagisme ont en commun de déclencher une réaction inflammatoire, connue pour ses conséquences pathogènes métaboliques (insulino-résistance) et cardio-vasculaires. L'obésité est aussi associée à la diminution d'une adipokine qui a un rôle physiologique essentiel, l'adiponectine (qui a des propriétés anti-inflammatoires, antidiabétiques, antistéatosiques et antiathérosclérotiques), et le tabac a un effet inhibiteur sur la sécrétion d'adiponectine. Sur le plan immunitaire, les cellules NK sont diminuées chez les obèses (peut-être du fait de la diminution chez eux de l'adiponectine), et on a vu que le tabagisme compromet l'activité fonctionnelle des cellules NK. Ces actions délétères cumulées pourraient expliquer les plus grandes fréquences de cancers et d'infections chez les fumeurs obèses (14). La consommation de tabac est donc un important facteur de morbidité. D'autres facteurs de morbidité sont très souvent associés au tabagisme, tels que la consommation d'alcool et de drogues, qui ont leurs propres effets pathogènes sur les plans toxique et métabolique. Nous allons voir maintenant comment le tabagisme peut avoir une gravité particulière chez les schizophrènes, en potentialisant certains mécanismes pathogènes propres à la schizophrénie, ou en se cumulant à eux.

## Conséquences médicales de la consommation de tabac chez les schizophrènes

La plupart des effets nocifs du tabac que l'on vient de mentionner (mais peut-être pas tous) se trouvent considérablement aggravés chez les schizophrènes pour plusieurs raisons, la première étant, comme on l'a dit, que les schizophrènes fument de façon excessive, et les autres étant liées aux traitements neuroleptiques et à la mauvaise hygiène de vie des patients (faible activité physique, hygiène alimentaire). Nous allons reprendre un à un les effets du tabac que l'on a cités dans le paragraphe précédent, et voir dans quelle mesure ils pourraient être aggravés chez les schizophrènes.

Avant de poursuivre, signalons une polémique concernant ces pathologies médicales, à savoir sont-elles des conséquences de la schizophrénie (les traitements, l'inactivité, l'hygiène alimentaire), ou la schizophrénie est-elle elle-même intrinsèquement associée à des pathologies médicales ? Autrement dit, est-ce que les schizophrènes seraient plus fréquemment sujets à certaines pathologies médicales avant même que ne commence le traitement de leur maladie. Cette idée a été proposée dans une étude de J.H. Thakore et al., publiée en 2004 (15), qui montrait que les schizophrènes ont une plus grande propension à développer un syndrome métabolique (obésité, diabète de type 2, hyperlipidémie, hypertension) indépendamment de l'effet des neuroleptiques. Plusieurs études avaient confirmé cette hypothèse, mais d'autres pas, et une étude récemment publiée vient de montrer que cette hypothèse est vraisemblablement fautive (16).

### Schizophrénie, tabac et cancer

Étant donné l'importance du tabagisme chez les schizophrènes, on pouvait s'attendre à un nombre plus élevé de cancers chez ces malades. Une belle étude française publiée récemment retrouve effectivement une fréquence de cancers beaucoup plus élevée chez les schizophrènes que dans la population générale, en particulier des cancers du sein chez la femme et du poumon chez l'homme (17). Pourtant, curieusement, la littérature est loin d'être consensuelle. Beaucoup d'études, et pas des moindres, ne retrouvent pas de fréquence plus élevée de cancers chez les schizophrènes, et rapportent même souvent une fréquence plus faible. Des auteurs soulignent le fait que certains neuroleptiques, la plupart, à vrai

dire, ont des propriétés anticancéreuses (18, 19). D'un autre côté, les hyperprolactinémies provoquées par les antipsychotiques pourraient être cancérogènes – mais il n'existe aucune certitude à ce sujet.

### Schizophrénie, tabac, athérosclérose et fonction cardio-vasculaire

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité somatique chez les schizophrènes, et le tabagisme est le premier facteur de risque cardio-vasculaire chez les malades, devant les anomalies lipidiques et glucidiques (20). Selon certains auteurs (21), les traitements antipsychotiques pourraient ne constituer qu'un facteur de risque cardio-vasculaire mineur, même négligeable. Néanmoins, les antipsychotiques, surtout les atypiques, ont été rendus responsables d'une fréquence anormalement élevée d'accidents thromboemboliques (22). Les antipsychotiques exposent aussi classiquement aux morts subites. Certains allongent tant l'intervalle QT que le risque cardio-vasculaire lié aux antipsychotiques ne peut pas être négligé. On ne sait pas si le risque thromboembolique associé aux antipsychotiques est, ou n'est pas, un facteur indépendant du tabac. Fumer constitue donc un risque cardio-vasculaire majeur chez les schizophrènes, mais la consommation de tabac est généralement associée à d'autres facteurs de risque chez les malades, en particulier l'absence d'exercice physique, la consommation d'alcool et de mauvaises habitudes alimentaires (23), qui peuvent contribuer à aggraver la toxicité cardio-vasculaire du tabac.

### Schizophrénie, tabac et maladies respiratoires

Les troubles respiratoires chez les schizophrènes sont remarquablement peu étudiés, même si quelques cas cliniques de troubles respiratoires liés aux antipsychotiques ont été rapportés (24, 25). Nous avons pourtant tous été témoins de fausses routes chez des patients sous antipsychotiques, et il n'existe, à notre connaissance, aucune étude à ce sujet. Il a été montré que les dyskinésies respiratoires ou des akathisies respiratoires pouvaient constituer un effet indésirable des neuroleptiques fréquent et préoccupant chez les malades, d'autant plus qu'il s'agit de troubles assez méconnus et peu recherchés (26, 27). On peut néanmoins penser

que ces dyskinésies sont moins fréquentes avec les antipsychotiques atypiques. En outre, on a vu que les antipsychotiques atypiques étaient plus fréquemment la cause d'accidents thromboemboliques, ce qui fait qu'ils ne sont pas particulièrement conseillés chez les patients ayant des problèmes respiratoires (22). Les complications respiratoires du tabagisme (broncho-pneumopathies, asthme, infections pulmonaires) s'ajoutent à ces effets des neuroleptiques, et fragilisent plus encore les patients sur le plan respiratoire.

### Schizophrénie, tabac et inflammation

L'inflammation constitue un facteur de risque bien établi dans la genèse des pathologies somatiques, surtout cardio-vasculaires, mais aussi autres (diabète en particulier). L'importance propre des processus inflammatoires dans les pathologies somatiques chez les schizophrènes est cependant difficile à évaluer, du fait de l'intrication de ces processus à d'autres processus physiologiques, et de notre relative méconnaissance de l'origine des anomalies inflammatoires chez ces patients. Certains mécanismes ont été proposés. Le tabac, qui participe à l'athérosclérose (toujours inflammatoire) et qui est susceptible d'entraîner une augmentation de la CRP, a certainement un rôle dans le développement des réactions inflammatoires, comme on l'a vu précédemment. L'obésité est aussi à l'origine d'un syndrome inflammatoire (infiltration du tissu adipeux par des macrophages, et libération de cytokines inflammatoires), et nous avons montré que, chez l'animal, certains neuroleptiques produisent une accumulation de tissu adipeux inflammatoire, responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  (28). Obésité et tabagisme ont donc des effets cumulatifs dans l'activation des réactions inflammatoires. Enfin, la schizophrénie elle-même pourrait être intrinsèquement associée à un syndrome inflammatoire, c'est "l'hypothèse inflammatoire de la schizophrénie" (29), cependant toujours assez mal étayée sur le plan expérimental.

### Schizophrénie, tabac et lipides

On a vu que fumer augmente les lipides circulants et diminue les HDL. Les lipides circulants sont aussi augmentés chez les schizophrènes du fait de l'action des antipsychotiques. Ceux-ci n'ont pas seulement

des effets sur les neurotransmetteurs cérébraux, ils agissent aussi en périphérie, sur les adipocytes où ils activent la synthèse des lipides (en activant la *fatty acid synthase*, enzyme de synthèse des lipides [30]), et sur le foie où ils activent les facteurs de transcription tels que le SREBP, qui constituent la principale voie de synthèse des lipides (31). On a vu que fumer active aussi la voie SREBP dans le foie. Antipsychotiques et tabac ont donc des effets cumulatifs sur la synthèse des lipides par le foie. Mauvaise hygiène alimentaire, inactivité physique et consommation d'alcool sont certainement des facteurs additionnels importants qui contribuent à aggraver les hyperlipidémies des patients (l'alcool active la voie SREBP-2 dans le foie, qui est la voie de synthèse du cholestérol).

### Schizophrénie, tabac et insulino-résistance

Le risque d'insulino-résistance, donc de diabète de type 2, auquel participent certains composants du tabac et les processus inflammatoires, comme on l'a vu précédemment, se trouve considérablement aggravé chez les schizophrènes du fait des traitements antipsychotiques. Tous les antipsychotiques sont susceptibles de produire des anomalies du métabolisme du glucose, mais certains d'entre eux, en particulier l'olanzapine et la clozapine (et peut-être aussi, à un moindre degré, la quétiapine et la rispéridone, mais pas l'aripiprazole), ont été associés à une fréquence significativement augmentée de cas d'hyperglycémie, d'insulino-résistance et de diabète. L'olanzapine et la clozapine pourraient produire des anomalies de la sécrétion d'insuline en bloquant les récepteurs muscariniques M3 des cellules  $\beta$  du pancréas (32). L'olanzapine diminue aussi la sensibilité hépatique à l'insuline. Mais il existe certainement plusieurs autres mécanismes par lesquels les antipsychotiques favorisent le développement d'un diabète, en particulier des mécanismes inflammatoires. Tabac et antipsychotiques sont donc deux facteurs indépendants qui ont des effets additionnels sur la morbidité liée au diabète chez les schizophrènes.

### Schizophrénie, tabac et obésité

Toutes les études, même si les chiffres varient beaucoup de l'une à l'autre, sont concordantes pour montrer que le surpoids ou l'obésité sont surreprés-

sentés chez les schizophrènes. Schématiquement, on peut retenir que près de 50 % des schizophrènes sont obèses. Surpoids et obésité, qui favorisent les maladies cardio-vasculaires, les hyperlipidémies, le diabète, les syndromes inflammatoires et le syndrome métabolique, sont des facteurs importants de morbidité somatique. Les éléments qui déterminent plus particulièrement une obésité chez les schizophrènes sont l'inactivité physique, la tendance à manger de façon excessive, peut-être la consommation de cannabis, mais surtout les traitements pharmacologiques. Pratiquement tous les antipsychotiques font prendre du poids, mais certains, tels que l'olanzapine et la clozapine, plus que d'autres. Beaucoup d'antidépresseurs et de thymorégulateurs font aussi prendre du poids. Fumer fait perdre du poids, mais, au vu de tous les effets négatifs propres du tabac sur le métabolisme, le fait de fumer n'a pas d'effet correcteur sur les effets délétères du surpoids sur le métabolisme, même si on peut imaginer que ce pourrait être partiellement le cas (voir "Schizophrénie, tabac et inflammation", p. 211). Il est aussi vrai que les personnes qui arrêtent de fumer prennent en général du poids, ce qui aggrave significativement les effets métaboliques délétères de la surcharge pondérale, au point que certains auteurs se sont interrogés sur les bénéfices métaboliques de l'arrêt du tabac en l'absence d'une surveillance métabolique rigoureuse (33, 34). Les antipsychotiques font prendre du poids suivant plusieurs mécanismes : le mieux établi est une action périphérique sur les adipocytes (30) mais d'autres mécanismes sont probables. En ce qui concerne le tabac, il est bien établi que fumer déclenche une libération périphérique de catécholamines qui augmentent les dépenses d'énergie d'environ 10 % et qui ont une action lipolytique au niveau des adipocytes, deux mécanismes qui expliquent la perte de poids, ou la limitation de prise de poids, chez les fumeurs. D'autres mécanismes entrent peut-être en jeu. Tabac et obésité constituent deux facteurs de risque métabolique majeurs en partie indépendants mais aussi intriqués par certains mécanismes. Par exemple, tabac et obésité diminuent tous les deux les taux circulants d'adiponectine (35), dont on a vu que ses propriétés anti-inflammatoires, antidiabétiques, antistéatosiques et antiathérosclérotiques avaient un rôle essentiel sur le plan métabolique. Des taux circulants d'adiponectine réduits chez les schizophrènes ont été corrélés à l'indice de masse corporelle et aux traitements neuroleptiques (36). Les liens entre tabagisme et taux circulants d'adiponectine chez les schizophrènes n'ont, à notre connaissance, jamais été étudiés.

En résumé, l'ensemble de ces données montre que le tabac est un facteur aggravant pour un grand nombre des pathologies somatiques que présentent souvent les schizophrènes. En dehors des éléments cités ci-dessus, d'autres effets nocifs du tabac auraient pu être envisagés, tels que les effets sur le rein, la vue, la sphère bucco-dentaire, etc. Mais il n'existe que très peu de données dans la littérature sur ces sujets chez les schizophrènes. En réalité, si des études étaient faites chez les schizophrènes sur les effets du tabac sur la fonction rénale, la cataracte, les processus démentiels, l'état osseux, les infections de la sphère ORL, ou d'autres, elles apporteraient probablement des résultats très instructifs (quelques travaux, mais très peu ont été menés sur les liens entre tabac et état bucco-dentaire ou minéralisation osseuse chez les schizophrènes).

### Quelques considérations thérapeutiques

Quels que soient les sentiments que l'on éprouve face à un schizophrène qui fume ("C'est leur petit plaisir, le seul plaisir qui leur reste", etc.), il est évidemment essentiel d'inciter les patients à arrêter de fumer et de les aider dans ce sens. Il faut d'abord savoir que, même si la forte dépendance au tabac chez les malades mentaux ainsi que sa fréquente association à d'autres addictions ont fait penser que la dépendance au tabac devait être très difficile à soigner chez ces malades, ce n'est pas vraiment le cas, du moins dans les structures d'hospitalisation (où il est beaucoup plus difficile d'obtenir des équipes soignantes l'arrêt du tabac, ce qui est la moindre des choses quand on demande aux patients d'arrêter). Les études faites montrent que les patients acceptent assez facilement d'arrêter de fumer à l'hôpital et, même, que cela se révèle souvent bénéfique pour le comportement général des patients dans les unités d'hospitalisation. L'arrêt du tabac chez les schizophrènes n'a pas d'effet sur la symptomatologie psychotique (il n'y a ni aggravation ni amélioration). Les données relatives aux aides à l'arrêt du tabac chez les malades mentaux sont contradictoires. Ce n'est pas le propos du présent article, mais on peut souligner rapidement quelques données. La première est que les thérapies de remplacement par la nicotine (parchs ou autres) ne sont pas la panacée, même s'ils se révèlent parfois utiles et sont facilement accessibles à l'hôpital. La deuxième est que l'utilisation de varénicline est souvent très efficace mais il est recommandé d'être très vigilant avec cette molécule

chez les malades mentaux, car les complications psychiatriques sont assez fréquentes ; il n'existe cependant pas de contre-indication à son utilisation. La troisième est que plusieurs publications ont fait état de l'utilité de certains antipsychotiques atypiques pour aider à l'arrêt du tabac, mais on attend toujours la confirmation de ces études préliminaires. Pour plus de détails sur ce paragraphe, on renvoie le lecteur à la conférence d'experts publiée par l'Office français de prévention du tabagisme (37). D'autre part, il faut rappeler que, sur le plan pharmacocinétique, le tabac modifie le métabolisme des antipsychotiques. La fumée, par les hydrocarbures aromatiques polycycliques qu'elle contient, active certains cytochromes hépatiques, ce qui accélère le métabolisme des neuroleptiques. C'est surtout le cas pour l'olanzapine et la clozapine (mais aussi pour d'autres antipsychotiques, tels que la chlorpromazine et l'halopéridol). Par conséquent, ces deux médicaments doivent être prescrits à des doses environ 50 % plus élevées chez les fumeurs, et, en cas de sevrage tabagique, il faut diminuer leur posologie. Dans le contexte de la schizophrénie, il est nécessaire de cibler certaines interventions sur les facteurs qui aggravent les effets nocifs du tabac, soit le manque d'activité physique, la mauvaise hygiène alimentaire et les traitements antipsychotiques. Il est aussi bien sûr nécessaire de dépister le plus tôt possible les affections somatiques et, si possible, de les prévenir. S'il est difficile de prévenir certaines pathologies (le cancer, par exemple), on peut dépister précocement une prise de poids ou des anomalies glucido-lipidiques. Les antipsychotiques se prescrivent suivant le principe d'un choix bénéfique/risque, sachant que ce sont souvent les antipsychotiques qui sont les plus efficaces cliniquement (comme la clozapine, par exemple, indiquée dans les schizophrénies résistantes) qui ont le plus d'effets indésirables sur le plan médical. Changer un antipsychotique cliniquement efficace est en général

très difficile. Il existe des médicaments efficaces pour traiter les anomalies glucidiques et lipidiques, et des médicaments qui permettent de limiter ou réduire les prises de poids (metformine, topiramate). Il semblerait même que la metformine soit efficace dans la prévention des cancers (38). Il est aussi assez facile de traiter les hyperprolactinémies (par exemple avec de la bromocriptine), l'important restant de penser à les dépister. Enfin, même si c'est une évidence, il faut souligner l'intérêt de l'exercice physique pour limiter les conséquences nocives tant de l'utilisation de tabac (39) que des surcharges pondérales. Sur le plan diététique, beaucoup de documents d'aide sont publiés par des organismes publics ou privés qui conseillent les patients. Mais il est très difficile pour ces derniers de suivre des règles diététiques souvent strictes et contraignantes. N'oublions pas que, dans la majorité des cas, l'obésité est la conséquence d'une forme d'addiction à la nourriture, une autre addiction à traiter.

## Conclusion

La dépendance au tabac est une dépendance extrêmement forte et difficile à soigner. Le tabagisme chronique a des conséquences morbides graves sur le plan somatique. Ces conséquences somatiques sont bien connues dans la population générale. Elles se trouvent considérablement aggravées chez les schizophrènes du fait du tabagisme très important chez ces malades, et aussi parce qu'il existe des effets pathogènes cumulatifs du tabac, du manque d'exercice physique, de la mauvaise hygiène alimentaire et des effets indésirables des antipsychotiques, qui contribuent, chacun à leur manière, à produire des anomalies métaboliques. Il est très important de poursuivre les efforts pour amener les patients à arrêter de fumer. ■

## Références bibliographiques

1. Beck F, Legleye S, Spilka S et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. *Tendances* 2006;48, OFDT, 6 p., [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
2. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1691-715.
3. 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.
4. Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000;20:299-306.
5. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155:1490-501.

6. De Beaupaire R. Do psychiatric patients smoke to self-medicate, or is it for other reasons? *Intervention au congrès annuel de l'American Psychiatric Association, La Nouvelle-Orléans, 20 mai 2010.*
7. De Beaupaire R, Lukaszewicz M, Beauverie P et al. Comparison of self-reports and biological measures for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in psychiatric inpatients. *Eur Psychiatry* 2007;22:540-8.
8. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. [www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=smekeuse&blobtype=pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=smekeuse&blobtype=pdf)
9. Berlin I. Smoking-induced metabolic disorders: a review. *Diabetes Metab* 2008;34:307-14.
10. Lu L, Zavitz CC, Chen B et al. Cigarette smoke impairs

NK cell-dependent tumour immune surveillance. *J Immunol* 2007;178:936-43.

11. Yuan H, Shyy JY, Martins-Green M. Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. *J Hepatol* 2009;51:535-47.
12. Lin J, Zhang M, Song F et al. Association between C-reactive protein and pre-diabetic status in a Chinese Han clinical population. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:219-23.
13. Shimada T, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Dual suppression of adipogenesis by cigarette smoke through activation of the aryl hydrocarbon receptor and induction of endoplasmic reticulum stress. *J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E721-30.
14. O'Shea D, Cawood TJ, O'Farrelly C et al. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS ONE* 2010;5(1):e8660.