

Tabac et schizophrénie

Michel Underner
Pneumologue – Tabacologue
Unité de Recherche Clinique (Pr N. Jaafari)
C.H. Henri Laborit Poitiers
mike.underner@orange.fr

L'auteur déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et qu'il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique. *Liens d'intérêts* : collaborations pour participation à des congrès ou symposium sur invitation avec Pfizer, Pierre Fabre, Novartis.

« Tabac et schizophrénie (SZ) »

- ✓ Il existe **une forte association entre SZ et tabagisme (OR = 5,9)**, association encore plus forte chez les H (OR = 7,2) que chez les F (OR = 3,3)
- ✓ On note également **une importante prévalence du tabagisme vie entière (62%)**, plus élevée chez les H (71%) que chez les F (44%)

de Leon J, Diaz FJ. Schizophr Res 2005; 76: 135-57.

Quel est le profil tabagique des fumeurs souffrant de SZ ? (1)

- Ce sont des « *Hard-core smokers* », avec :
 - ✓ Une forte consommation quotidienne (20 à 30 c/j)
 - ✓ Une consommation > 30 c/j chez 29 à 46% d'entre eux (vs. 6 à 29% dans les populations témoins)
 - ✓ Un Nb de bouffées / cig. plus ↗, avec inhalation plus intense et plus profonde
 - ✓ Une forte dépendance tabagique (scores ↗ au Fagerström : 6 à 7 sur 10)

Dervaux A, et al. Psychiatry Res 2004; 128: 229-34. - de Leon J, Diaz FJ. Schizophr Res 2005; 76: 135-57.

Profil tabagique (2)

Les fumeurs souffrant de SZ :

- ✓ Souhaitent arrêter de fumer mais leur taux d'échec du sevrage du tabac est 2 fois plus ↗ qu'en population générale
- ✓ Ils ont un risque ↗ de MCV, de BPCO, de cancers et de mortalité prématurée
- ✓ Selon une étude américaine ^[1], le décès survient en moyenne 28 ans plus tôt qu'en population générale
- ✓ La précarité sociale et la consommation d'autres produits (alcool, cannabis...) favorisent le tabagisme et rendent le sevrage encore plus difficile

[1] Cather C, et al. CNS Drugs 2017; 31: 471-81.

Dervaux A, Laqueille X. L'Encéphale 2008; 34: 299-305. - Thomas P, et al. L'Encéphale 2016; 42: S18-S22.

Quelles sont les raisons à poursuivre ou à arrêter la tabagisme ?

Raisons à continuer de fumer	Raisons à arrêter de fumer
Plaisir de l'acte de fumer	Conséquences du tabac sur la santé
Stimulation psychomotrice	Pression sociale
Diminution des affects négatifs	Un arrêt du tabac perçu comme valorisant
Diminution de l'ennui	
Facilitation des relations sociales	

**Ainsi, il existe chez ces patients un désir d'arrêter
...mais une faible confiance en leur capacité à réussir cet arrêt**

Underner M, Perriot J, Brousse G, de Chazeron I, Schmitt A, Peiffer G, et al. L'Encéphale 2019;45:345-56.

Quelles sont les spécificités de la PEC du sevrage du tabac ? (1)

- Globalement, l'aide au sevrage est celle de tout fumeur
- De Nb études montrent que le sevrage ne s'accompagne pas de risque :
 - De décompensation psychotique
 - Ni de risque suicidaire
- **Le sevrage associe l'aide psychologique (au mieux avec les TCC [individuelles ou en groupe]) et les médicaments du sevrage du tabac**

Dervaux A, Laqueille X. L'Encéphale 2007; 33: 629-33.

Cather C, et al. CNS Drugs 2017; 31: 471-81.

Quelles sont les spécificités de la PEC du sevrage du tabac ? (2) Toutefois, plusieurs éléments sont à signaler :

- ✓ Les périodes de **stabilisation de l'état psychiatrique** sont plus favorables au sevrage, aux activités éducatives et aux activités de groupe (par ex: le sevrage du tabac en groupe)
- ✓ **Le groupe permet de rompre l'isolement social** (fréquent en institutions) **et de développer les habiletés sociales**
- ✓ **Le soutien doit être prolongé** en raison des difficultés du sevrage et du risque de rechute (ex: un entourage fumeur, l'isolement social, l'usage d'autres produits, un «*craving*» persistant...)

Dervaux A, Laqueille X. L'Encéphale 2007; 33: 629-33. - Dervaux A, Laqueille X. L'Encéphale 2008; 34: 299-305.
Thomas P, et al. L'Encephale 2016; 42: S18-S22.

Quelle sont les interactions entre le tabac et le métabolisme des antipsychotiques ?

- ✓ D'une part, **les hydrocarbures aromatiques polycycliques** de la fumée de tabac sont des inducteurs enzymatiques hépatiques (au niveau du cytochrome P450)
 - Ainsi, ils \nearrow **le métabolisme de certains antipsychotiques (comme la clozapine, l'olanzapine, l'halopéridol)** et \searrow leurs taux plasmatiques, ce qui **nécessite des adaptations posologiques lors du sevrage du tabac**
- ✓ D'autre part, **les antipsychotiques atypiques doivent être préférés lors du sevrage**
 - Par ex: la clozapine => une \searrow dose-dépendante de la consommation de tabac

Dervaux A, Laqueille X. L'Encéphale 2007; 33: 629-33.

Quelle est l'efficacité des médicaments du sevrage du tabac ?

La méta-analyse récente de Siskind (de 2020)

- ✓ Incluaient 18 ECR chez des patients souffrant de **SZ, de troubles schizo-affectifs ou de troubles psychotiques** :
- ✓ **Patchs de nicotine** : 3 ECR (soit 561 participants)
 - **Patchs > PCB à la fin du Tt** (RR = 4,27 ; IC95% : 1,71-10,65 ; p = 0,0002)
- ✓ **Varénicline** : 4 ECR (soit 394 participants)
 - **Varénicline > PCB à la fin du Tt** (RR = 3,75 ; IC95% : 1,96–7,19 ; p < 0,0001)
- ✓ **Bupropion** : 4 ECR (soit 292 participants)
 - **Bupropion > PCB à la fin du Tt** (RR = 3,40 ; IC95% : 1,58-7,34 ; p = 0,0002)

Siskind DJ, et al. Lancet Psychiatry. 2020;7(9):762-74.

Cette méta-analyse de 2020 compare également les médicaments entre eux

- ✓ **La varénicline est > au bupropion** (RR = 2,02 ; IC95% : 1,04-3,93 ; p = 0,038)
- ✓ Il n'y a pas de différence significative entre varénicline et patchs
- ✓ Ni entre bupropion et patchs
- ✓ Enfin, il n'est **pas observé de modification des symptômes psychiatriques** pour les 3 médicaments étudiés
- ✓ **Comme attendu, les nausées étaient plus fréquentes avec la varénicline, versus PCB**

Siskind DJ, et al. Lancet Psychiatry. 2020;7(9):762-74.

Quid de l'efficacité des médicaments du sevrage **après la fin du Tt** ?

- ✓ La méta-analyse de Siskind a étudié l'efficacité des médicaments uniquement à la fin du Tt
- ✓ Pour la **varénicline**, une méta-analyse récente ^[1] montre que la VAR est > au PCB pour l'abstinence à 3 mois (= la fin du Tt), **mais pas à 6 mois** (*3 mois : RR = 3,1 [1,3-7,1]; 6 mois : RR = 5,1 [0,7-38,2]*)
- ✓ Concernant le **bupropion**, les résultats sont discordants :
 - Une revue Cochrane de 2013 ^[2] montre que le BUP est > au PCB pour l'abstinence à 3 mois (= fin du Tt) et à 6 mois (*3 mois : RR=3,03 [1,69-5,42], 6 mois : RR=2,78 [1,02-7,58]*)
 - Toutefois, dans l'étude de George ^[3] et dans celle de Evins ^[4], menées chez des patients motivés pour arrêter de fumer, le bupropion était efficace pd le Tt, **mais pas à 6 mois**

[1] Pearsall R, et al. *BMJ Open* 2019;9:e027389. - [2] Tsoi DT. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Feb 28;(2):CD007253.

[3] George TP, et al. *Biol Psychiatry* 2002; 52:53-61. - [4] Evins AE, et al. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:218-25.

Quid de la cigarette électronique (CE) chez ces patients ? Dans l'étude de Caponnetto de 2013

- ✓ Menée en conditions de vie réelle chez 14 fumeurs ayant une SZ et non motivés pour arrêter de fumer, la CE était utilisée *ad libitum* pd 1 an
- ✓ Au cours des 30 derniers jours avant la visite à 1 an, on notait :
 - Une réduction de consommation > 50% : chez 50% des participants (avec une \searrow de consommation de 15 c/j et une \searrow du COE de 15 ppm, vs. visite d'inclusion)
 - Le taux d'abstinence tabagique était de 14,3%
- ✓ Il n'était pas noté d'EI grave, ni d'augmentation (a) des symptômes positifs/négatifs de la SZ et (b) des symptômes de sevrage du tabac au cours des 12 mois de Tt

Caponnetto P, et al. Int J Environ Res Public Health 2013; 10:446-61.

Cigarette électronique (CE) Dans l'étude de Miller de 2017 :

- ✓ Concernant l'usage de la CE, il était retrouvé 7% d'utilisateurs actuels, 37% d'ex-utilisateurs et 44% de jamais utilisateurs
- ✓ 34% des sujets pensaient que la CE était moins dangereuse pour la santé que la cig. de tabac.
- ✓ **Les avantages de la CE les plus souvent cités étaient**: les bénéfices pour la santé, la réduction de consommation et l'arrêt du tabac ; **l'inconvénient le plus souvent cité était le coût**
- ✓ **A noter que pour les utilisateurs actuels et ex-utilisateurs, les cig. de tabac étaient plus efficaces que la CE pour** ∩ l'anxiété, la dépression et les difficultés de concentrations intellectuelles

Miller BJ, et al. Ann Clin Psychiatry 2017; 29 :4-1.

Les psychothérapies de soutien doivent être associées à la pharmacothérapie

- ✓ Les **TCC** permettent d'améliorer l'observance des antipsychotiques, d'augmenter les habiletés sociales et de faciliter la gestion des situations de stress
- ✓ **La PEC psycho-sociale** (comme la psychoéducation, l'entraînement aux habiletés sociales) permet d'augmenter les compétences psycho-sociales (par ex: le sentiment d'efficacité personnelle) ainsi que les habiletés sociales

Naeem F, et al. Schizophr Bull 2014; 40:958-9. - Degan A, et al. Psychol Med 2018; 48:714-27.

Parmi les autres modalités d'accompagnement, citons :

- ✓ **La gestion (ou « management ») des contingences** : avec un renforcement financier pour favoriser l'abstinence tabagique
- ✓ **L'activité physique** qui facilite le sevrage du tabac (permettant l'amélioration de l'état de bien-être, la compensation des affects négatifs et le contrôle du *craving*)

Tidey JW, et al. Exp Clin Psychopharmacol 2002; 10: 241-7. - Bernard PP, et al. Arch Psychiatr Nurs 2013; 27: 23-31.

Pour la stimulation magnétique transcrânienne [cortex préfrontal dorso-latéral], les résultats des études sont discordants !

- Wing observe une ↘ du *craving* au cours de la 1^{ère} sem. de Tt, sans ≠ pour le taux d'abstinence
- Huang constate une ↘ de consommation au cours des 3 sem. après la fin du Tt
- Enfin, Smith ne retrouve pas d'effet sur la consommation de tabac et le *craving*

Wing VC, et al. Schizophr Res 2012; 139:264-6. - Huang W, et al. Shanghai Arch Psychiatry 2016; 28:309-317.
Smith RC, et al. Schizophr Res 2015; 168:260-6.

Pour conclure : En pratique, retenons :

- L'efficacité et la sécurité des Tt du sevrage du tabac dans la SZ
- La nécessité d'associer une pharmacothérapie et un soutien psychologique
- La durée du Tt d'au moins de 12 sem. et souvent davantage car le risque de rechute est élevé
- L'importance du suivi
- Les taux élevés de rechute après l'arrêt des Tt du sevrage du tabac
- Enfin, penser à vérifier les concentrations sanguines des antipsychotiques en cas de réduction du tabagisme > 50 %

Cather C, et al. CNS Drugs 2017;31(6):471-81.

Merci de votre attention

Remerciements :

- Jean Perriot (Clermont-Ferrand)
- Ingrid de Chazeron (Clermont-Ferrand)
- Audrey Schmitt (Clermont-Ferrand)
 - Gérard Peiffer (Metz)



Pour en savoir plus : Underner M, Perriot J, Brousse G, de Chazeron I, Schmitt A, Peiffer G, et al.
Arrêt et réduction du tabac chez le patient souffrant de schizophrénie. **L'Encéphale** 2019;45:345-56.

Annexes

Quelles sont les différentes hypothèses physiopathologiques ? (résumé)

Hypothèses	Effets possibles du tabac et/ou de la nicotine
Hypothèse de l'automédication	Amélioration de certains troubles de la SZ (ex: troubles de l'attention - troubles du Tt de l'information auditive)
Antipsychotiques (AP) et tabagisme	Halopéridol => ↗ du tabagisme Certains AP atypiques (ex: clozapine) => ↘ du tabagisme
Le tabagisme ↘ les EI des AP	Ex : symptômes extrapyramidaux [halopéridol]
Facteurs génétiques	Prévalence du tabagisme plus ↗ chez les sujets apparentés aux patients SZ et chez les jumeaux sains de patients SZ
Facteurs de personnalité	Association positive entre certains traits de personnalité (recherche de sensation et de nouveauté, impulsivité) et ↗ du tabagisme
Facteurs culturels	Mais aussi ethniques, économiques et législatifs => faible prévalence du tabagisme chez les SZ dans certains pays (Japon, Chine, Inde, Turquie, etc.)

Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie. L'encéphale 2008;34:299-305.

Physiopathologie (anomalies génétiques)

Hypothèses	Arguments
Facteurs génétiques	<ul style="list-style-type: none">- Anomalies génétiques communes au tabagisme et à la SZ-Gènes candidats :<ul style="list-style-type: none">➤ Récepteur nicotinique α-7 ;➤ Récepteur opioïde μ ;➤ Récepteur à la dopamine DRD2 (femmes)

Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie. L'encéphale 2008;34:299-305.

Substituts nicotiniques (SN)

Etude Effectif	Protocole	Résultat
Dale Horst (USA) N = 50	Patchs nicotine (12 sem.) [doses adaptées / cotinine salivaire] Puis (si abstinence pd ces 12 sem.) : patchs nicotine ou PCB (6 mois)	Taux de rechutes à 6 mois plus ↗ avec les patchs PCB vs. patchs nicotine (100% vs. 33,3% ; p = 0,009).
Chou (Taiwan) N = 68	Groupe patchs : P14 mg, 6 sem. + P7 mg, 2 sem. Groupe témoin : pas de patchs	Abstinence continue à 3 mois : plus ↗ avec patchs vs. pas de patchs
Chen (Taiwan) N = 184	Patchs (8 sem.) Dosage « fort » (31,2 mg, 4 sem. puis 20,8 mg, 4 sem.) ou dosage « faible » (20,8 mg, 8 sem.)	A 8 sem. : ≠ NS pour la PPA et la réduction de consommation entre les 2 dosages de patch

Dale Horst W, et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1:349-55.

Chou KR, et al. Int J Nurs Stud 2004; 41:321-30. Chen HK. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:75-82.

Sevrage tabagique et SZ : substituts nicotiniques

Une conclusion inattendue de la Revue Cochrane de 2013

- Absence d'effets bénéfiques des patchs de nicotine pour aider les fumeurs souffrant de SZ à arrêter de fumer ou réduire leur consommation de tabac

Tsoi DT. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28;(2):CD007253.

Varénicline (VAR) : ECR

3 études = varénicline > placebo pd le Tt

Etude - Effectif	Protocole : VAR ou PCB	Résultat : VAR vs. PCB
Patients motivés pour arrêter de fumer		
Williams (USA, Canada) N = 127	VAR (2 mg/j) ; 12 sem.	PPA : plus ↗ avec la VAR à la fin du Tt Sans différence à 6 mois entre VAR et PCB
Patients motivés pour réduire leur consommation (mais pas pour arrêter de fumer)		
Smith (USA) N = 87	VAR (2 mg/j) ; 8 sem.	Fin du Tt : VAR > PCB pour la ↘ : consommation, COE, nicotine et cotinine (plasmatique) ; ↘ du <i>craving</i> Sans différence de la PPA entre VAR et PCB
Jeon (Corée du Sud) N = 60		Fin du Tt : VAR > PCB pour la ↘ : consommation et COE

Williams JM, et al. J Clin Psychiatry 2012; 73:654-60. - Smith RC, et al. PLoS One 2016; 11:e0143490.
Jeon DW, et al. Schizophr Res 2016; 176:206-211.

Varénicline (VAR)

- **Patients motivés pour arrêter de fumer : Williams**
 - ✓ PPA plus ↗ avec la VAR (2 mg/j ; 12 sem.) vs. PCB à la fin du Tt, **sans ≠ à 6 mois**
- **Patients motivés pour réduire leur consommation (mais pas pour arrêter) : 2 ECR (Smith et Jeon)**
 - ✓ Fin du Tt : VAR > PCB pour la ↘ consommation, COE, nicotine et cotinine (sang) et ↘ du *craving*
 - ✓ **Sans ≠ de la PPA entre VAR et PCB**

Au total (3 ECR) : varénicline > placebo pd le Tt

Williams JM, et al. J Clin Psychiatry 2012; 73:654-60. - Smith RC, et al. PLoS One 2016; 11:e0143490.
Jeon DW, et al. Schizophr Res 2016; 176:206-211.

Bupropion (BUP)

Toutefois, 2 études chez des patients motivés pour arrêter de fumer montrent que le bupropion est efficace pd le Tt, **mais pas à 6 mois**

Etude	Protocole	Durée Tt	Résultat : BUP vs. PCB
George	BUP (300 mg/j) ou PCB	10 sem.	PPA : plus ↗ avec le BUP à la fin du Tt Sans différence entre BUP et PCB à 6 mois
Evins		12 sem.	

George TP, et al. Biol Psychiatry 2002; 52:53-61.

Evins AE, et al. J Clin Psychopharmacol 2005; 25:218-25.

Varénicline *versus* placebo Une revue très critiquée !

- Revue systématique et méta-analyse de Kishi et Iwata : pas de \neq significative du taux d'abstinence entre varénicline et placebo (RR = 0,79 ; IC 95% : 0,58-1,08 ; p = 0,14)

Kishi T, Iwata N. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265:259-68.

Stimulation magnétique transcrânienne (SMT) [cortex préfrontal dorso-latéral]

- Wing (2012) [1]: 15 SCZ ; SMT active ou fictive (même son produit par le générateur pour simuler une séance active) + séances d'aide au ST + patchs 21mg pour tous les patients (après 2 sem. de SMT)
- SMT active (*versus* fictive) : \searrow du *craving* ($p < 0,02$) au cours de la 1^{ère} sem. de Tt (sem. sans patch), sans \neq significative pour le taux d'abstinence
- Smith [2] : 37 SCZ ; SMT active (*versus* fictive) : pas de \neq significative pour la consommation quotidienne et le *craving*
- Huang [3] : 37 SCZ (H) ; SMT active (*versus* fictive) : \searrow significative du Nb de cig. fumées au cours des 3 sem. après la fin du Tt (sem. 1 après Tt : 19,9 vs. 22,3 c/j ; $p < 0,05$; sem. 2 : 17,9 vs. 21,8 c/j ; $p < 0,05$; sem. 3 : 15,6 vs. 21,4 c/j ; $p < 0,05$).
- Ainsi, la consommation quotidienne continuait à diminuer entre la 1^{ère} et la 3^{ème} sem. après la fin du Tt

Activité physique (AP)

- Bernard [1] : 12 SCZ hospitalisés ; conseils d'aide à l'arrêt ou à la réduction + 3 séances d'AP d'intensité modérée
 - ↘ de consommation de cig. ($p = 0,04$) et du COE ($p = 0,003$) à la fin de l'étude mais pas à 6 sem. de suivi
 - ↗ de la motivation à l'arrêt du tabac au cours de l'étude ($p < 0,05$)
- Vancampfort [2] : 80 SCZ : un programme de réhabilitation spécifique afin d'améliorer la forme physique est bénéfique chez les SCZ fumeurs ayant :
 - Un faible niveau d'activité physique
 - Et/ou des symptômes négatifs, des symptômes dépressifs ou des troubles cognitifs importants

[1] Bernard PP. *Arch Psychiatr Nurs* 2013;27:23-31. – [2] Vancampfort D. *Psychiatry Res* 2013;207:25-32.

Interventions psychosociales et TCC

▪ Interventions psychosociales

- Ex : psychoéducation, entraînement aux habiletés sociales
- Sont efficaces, notamment pour augmenter le sentiment d'efficacité personnelle et les habiletés sociales [1-4]. Ces interventions sont associées aux traitements pharmacologiques du ST.

▪ Thérapies cognitives et comportementales (TCC)

- Les TCC associées aux traitements antipsychotiques sont efficaces, notamment pour améliorer l'observance des antipsychotiques et les habiletés sociales et pour diminuer la sévérité des symptômes de la SCZ [1-4]
- L'association d'un traitement pharmacologique et des TCC est un facteur prédictif de l'abstinence tabagique [5]

[1] De Silva M]. *Br J Psychiatry* 2013;202:253-60. – [2] Wood L. *Schizophr Res* 2016;176:291-303.

[3] Asher L. *BMC Psychiatry* 2017;17:355. – [4] Degnan A. *Psychol Med* 2018;48:714-727.

TCC : [1] Turkington D. *J Psychiatr Pract* 2004;10:5-16. – [2] Rathod S. *J Psychiatr Pract* 2008;14:22-33. – [3] Zaarour Z. *Rev Med Brux* 2008;29:95-101. – [4] Naeem F. *Schizophr Bull* 2014;40:958-9. – [5] Weinberger AH. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:601-3.

Management (gestion) des contingences (MC) (1)

- Tidey : 14 SCZ participaient à chacune des 3 conditions suivantes (durée : 5 jours) : (1) renforcement financière des contingences (CM) + patchs nicotine 21mg, (2) CM et patchs placebo et (3) pas de CM + patchs placebo
- Le MC permettait de réduire la consommation de tabac mais les patchs de nicotine n'augmentaient pas ce bénéfice

Tidey JW. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:241-7.

Management (gestion) des contingences (MC) (2)

Tidey : étude de 22 jours ; patients envisageant d'arrêter de fumer dans les 6 mois mais pas dans les 30 jours (stade d'intention)

- Randomisation 1 : bupropion (300mg/j) ou placebo - Randomisation 2 : avec ou sans MC
- MC = une preuve objective de l'abstinence ou de la réduction de la consommation (cotinine urinaire) pour renforcer la motivation à arrêter ou réduire le tabagisme
- 25 \$ pour leur participation à chaque visite + un bonus si \searrow de la cotinine urinaire de 25% *versus* visite précédente ou si la cotinine se maintenait au dessous du seuil de 80 ng/mL
- Groupe sans MC = 25 \$ à chaque visite, quel que soit le taux de cotinine urinaire
- La cotinine urinaire diminuait dans les 2 groupes avec MC (vs. les 2 autres groupes sans MC ; $p < 0,01$)

Tidey JW. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;217:279-87.