

## Schizophrénie et toxicomanie : l'héritage du psychiatre

Jean-Yves Roy

Schizophrenia and substance abuse: The legacy of Dr Jean-Yves Roy, psychiatrist

Esquizofrenia y toxicomanía: la herencia del psiquiatra

Jean-Yves Roy

Esquizofrenia e toxicomania: herança do psiquiatra Jean-Yves Roy

Stéphane Potvin and Emmanuel Stip

Volume 32, Number 2, Fall 2007

Mosaïques de recherche (1) et Windigo II (2)

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/017804ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/017804ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Potvin, S. & Stip, E. (2007). Schizophrénie et toxicomanie : l'héritage du psychiatre Jean-Yves Roy. *Santé mentale au Québec*, 32(2), 177–190. <https://doi.org/10.7202/017804ar>

Article abstract

On April 27th 2004, Dr Jean-Yves Roy passed away, leaving unachieved research projects on the schizophrenia — substance abuse comorbidity, which we were able to complete over the last few years at the Fernand-Seguin Research Center. It is these developments that we summarize in the current review of literature. First, we present a series of studies evaluating the self-medication hypothesis, using diverse scientific techniques (meta-analysis, brain imaging and neuropsychology). The results of these studies strongly suggest that patients with schizophrenia and substance abuse have less negative deficits and less cognitive deficits, compared to non-abusing patients. However, these dual diagnosis patients suffer from more extrapyramidal symptoms. In particular, our results demonstrate that dual diagnosis patients show less anhedonia, which emphasizes the key role of pleasure in comorbid patients, as anticipated by Dr Roy. We also present preliminary results from an open-label study suggesting a potential beneficial effect of quetiapine among patients with schizophrenia and substance abuse. This study also allowed to highlight intriguing relationships between endogenous cannabinoids, cytokines, schizophrenia and substance abuse. Being promising, these results have paved the way to a broader study evaluating, in the same conditions and using the same parameters, non-abusing patients with schizophrenia and non-psychosis substance abusers.



## Schizophrénie et toxicomanie : l'héritage du psychiatre Jean-Yves Roy

---

Stéphane Potvin\*

Emmanuel Stip\*\*

Cher Jean-Yves, le 27 avril 2004, tu nous as quitté sur la pointe des pieds, laissant inachevés des projets de recherche portant sur la comorbidité schizophrénie — toxicomanie, que nous avons eu l'occasion de compléter au cours des dernières années au Centre de recherche Fernand-Seguin. Ce sont ces développements que nous souhaitons ici te raconter. Nous te présentons d'abord une série de travaux qui évaluent la validité de l'hypothèse de l'auto-médication, impliquant diverses techniques scientifiques (méta-analyse, imagerie cérébrale et neuropsychologie). Les résultats de ces travaux suggèrent fortement que les patients souffrant à la fois de schizophrénie et de toxicomanie ont moins de symptômes négatifs et de déficits cognitifs que les patients non toxicomanes. Ils présentent toutefois davantage de symptômes extrapyramidaux. En particulier, les résultats montrent que les patients avec un double diagnostic ont moins d'anhédonie, ce qui place la notion de plaisir au cœur de l'enjeu de la comorbidité, comme tu l'anticipais justement. Nous présentons ensuite les résultats préliminaires d'une étude ouverte qui suggère un potentiel effet bénéfique de la quétiapine chez les patients schizophrènes et toxicomanes, une étude qui nous également permis, comme tu l'espérais, de mettre en lumière des relations intrigantes entre les cannabinoïdes endogènes, les cytokines, la schizophrénie et la toxicomanie. Le caractère prometteur de ces résultats a fait en sorte que nous venons d'obtenir un financement où nous pourrions évaluer, dans les mêmes conditions et selon les mêmes paramètres, des patients schizophrènes non toxicomanes et des patients toxicomanes qui ne souffrent pas d'un trouble psychotique.

### Métaphysique du plaisir

**C**her Jean-Yves, le 27 avril 2004, tu nous as quitté sur la pointe des pieds, laissant inachevés quelques projets auxquels tu tenais de tout cœur : D'abord, la Clinique Cormier-Lafontaine, spécialisée dans les comorbidités « psychiatrie et toxicomanie », dont tu as été le fondateur, mais également une plate-forme de recherche brisant les habituels critères d'exclusion des études sur la schizophrénie et la toxicomanie. Reconnu pour tes qualités cliniques, ton écoute rassurante, reconnu pour

\* Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H Lafontaine ; Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal.

\*\* Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H Lafontaine ; Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

le caractère visionnaire de tes présentations scientifiques, tu as fait preuve d'un réel talent de bâtisseur pour convaincre les instances gouvernementales, et les administrateurs en milieu hospitalier, de la pertinence de la toxicomanie en psychiatrie. Cela, malgré la réticence du champ de la toxicomanie à se médicaliser; cela, malgré la relative indifférence de la confrérie des psychiatres face à la toxicomanie. En plus de mener cette bataille de front, tu venais à peine de reprendre le goût de la recherche, toi qui avais incidemment débuté ta carrière dans le domaine (Roy et al., 1976). Pour toi, l'intérêt de la toxicomanie résidait en ceci que sa haute prévalence chez les patients psychiatriques signale l'importance de la recherche du plaisir dans notre équilibre psychologique. Le plaisir, dans ses formes multiples et ses vicissitudes, fut la dernière grande thématique qui devait hanter tes réflexions. Tu étais un métaphysicien forçant la porte d'entrée de la science, davantage à l'aise à jeter des ponts abstraits entre des domaines apparemment lointains, que dans l'étude des mécanismes pointus de la neurobiologie moléculaire. Au moment de nous quitter, tu étais sur une lancée, alors que plusieurs projets de recherche se pointaient à l'horizon. Dans la foulée de ces projets, nous avons réalisé une série d'études au cours des dernières années au Centre Fernand-Seguin sur la comorbidité «schizophrénie — toxicomanie». Ces travaux ne répondent pas directement à tes interrogations les plus existentielles, leurs résonances anthropologiques, leur portée éthique. Mais ils ont au moins le mérite de répondre à la promesse que nous avons tenue à ton endroit : celle de poursuivre tes projets dans le respect de ta mémoire. Ce sont ces développements que nous souhaitons te raconter.

### **L'automédication ?**

La prévalence à vie d'une toxicomanie (abus/dépendance) est près de 50 % chez les personnes schizophrènes. Dans un ordre décroissant, celles-ci consomment de l'alcool, du cannabis et des stimulants, si on exclut le tabac. La toxicomanie chez les personnes schizophrènes interfère défavorablement avec le cours de la pathologie, avec son lot de rechutes psychotiques, d'épisodes dépressifs, d'actes de violence, de conduites criminelles, et de problèmes socio-sanitaires (Potvin et al., 2003a).

Alors que les conséquences de la toxicomanie chez les personnes schizophrènes sont relativement bien documentées, les raisons qui incitent celles-ci à consommer demeurent largement inconnues. Parmi les modèles étiologiques formulés jusqu'ici, l'hypothèse de l'automédication est celle qui a principalement retenu l'attention des cliniciens et

des chercheurs. Selon cette hypothèse, les personnes schizophrènes auraient recours aux substances psychoactives (SPA) en vue de soulager certains symptômes clés de la pathologie, comme les symptômes négatifs (anhédonie, affect plat, etc.) et les déficits cognitifs (Potvin et al., 2003a). Pour qu'une telle construction soit véridique, il importe de démontrer que les personnes schizophrènes toxicomanes présentent moins de symptômes négatifs/cognitifs, comparativement aux personnes schizophrènes non toxicomanes. À cette fin, nous avons entrepris quatre études : une méta-analyse, deux études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), et une étude transversale sur la cognition.

### ***Anhédonie***

Afin d'évaluer l'hypothèse de l'automédication, un certain nombre d'études cliniques transversales ont été réalisées. Elles mesurent l'intensité des symptômes négatifs chez les personnes schizophrènes avec ou sans toxicomanie. Les résultats de ces études n'étant pas uniformes, il nous est apparu opportun d'entreprendre une méta-analyse de ces dernières. Nous avons identifié 11 études transversales (total de 1135 patients) qui comparent la symptomatologie négative des personnes schizophrènes avec ou sans toxicomanie, à l'aide de la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Potvin et al., 2006a). En regroupant les données de ces études, nous avons démontré, de façon robuste, que la symptomatologie négative des personnes schizophrènes toxicomanes est effectivement moins sévère que celle des personnes schizophrènes non toxicomanes.

Dans cette méta-analyse, nous avons également effectué un certain nombre d'analyses secondaires. L'une d'elles a révélé que l'anhédonie (absence de plaisir) est le symptôme négatif où les plus grandes différences entre les deux groupes émergent, un résultat compatible avec l'hypothèse de l'automédication. Un résultat qui place également la notion de plaisir au cœur des interrogations sur la comorbidité « schizophrénie — toxicomanie », comme tu l'anticipais justement, Jean-Yves.

### ***Le plat pays de l'affect***

Dans le prolongement de cette méta-analyse, nous avons cherché à démontrer si les différences de symptomatologie négative avaient un corollaire cérébral. Selon une hypothèse physiopathologique bien connue, la symptomatologie négative de la schizophrénie serait associée à un fonctionnement déficitaire du cortex préfrontal médian (CPFm) (Fahim et al., 2004). Dans la mesure où les personnes schizophrènes

toxicomanes ont moins de symptômes négatifs, notre attente était que ces patients auraient une réponse émotionnelle accrue lorsque soumis à des stimuli de nature émotionnelle, laquelle se traduirait par une activité accrue du CPFm.

Des stimuli de nature émotionnelle (extraits de film et images statiques) furent présentés à 12 personnes schizophrènes toxicomanes (cannabis et/ou alcool) et 11 personnes schizophrènes non toxicomanes alors qu'elles étaient examinées à l'aide de l'IRMf. Les extraits de film visaient à induire un sentiment de tristesse chez ces dernières. L'un des extraits montrait, par exemple, la réaction d'un fils apprenant la mort imminente de son père. Les images statiques furent quant à elles extraites d'une batterie d'images validées pour susciter des réactions aversives spontanées. Après l'examen d'IRMf, les sujets étaient invités à coter l'intensité de l'émotion induite par les deux types de stimuli, sur une échelle visuelle analogue (ÉVA) de 0 (pas d'émotion) à 8 (émotion la plus intense jamais vécue).

Conformément à notre hypothèse, les personnes schizophrènes toxicomanes ont rapporté une réponse émotionnelle plus intense que les personnes schizophrènes non toxicomanes, sur l'ÉVA, et ce, pour les deux types de stimuli (Mancini-Marië et al., 2006 ; Potvin et al., sous presse). Sur le plan cérébral, nous avons détecté une activité cérébrale accrue du CPFm chez les personnes schizophrènes toxicomanes, et ce, pour les deux types de stimuli (Mancini-Marië et al., 2006 ; Potvin et al., sous presse). En soit, ces résultats suggèrent que l'activité du CPFm, qui est déficiente chez les patients présentant des symptômes négatifs proéminents, serait davantage préservée chez les personnes schizophrènes toxicomanes, indépendamment du stimulus émotionnel utilisé. Fait intéressant : nous avons effectué une sous-analyse, départageant les personnes schizophrènes consommateurs de cannabis ( $n = 5$ ) et les patients consommateurs d'alcool et de cannabis ( $n = 5$ ), et nous avons observé une activité significative du CPFm dans ces 2 sous-groupes. Il se pourrait donc que nos résultats ne dépendent pas du type de SPA consommée.

### ***Le paradoxe cognitif***

Selon une variante de l'hypothèse de l'automédication, les personnes schizophrènes consommeraient des SPA pour amender leurs déficits cognitifs. Comme dans le cas des symptômes négatifs, il importe de démontrer, de façon contre-intuitive, que les personnes schizophrènes toxicomanes ont moins de déficits cognitifs que les personnes schizophrènes non toxicomanes...

Afin de mettre à l'épreuve cette hypothèse, nous avons comparé la cognition de 44 personnes schizophrènes toxicomanes (cannabis et alcool, surtout) et de 32 personnes schizophrènes non toxicomanes, à l'aide de deux tâches cognitives, soit un test de vitesse psychomotrice et un test de mémoire explicite visuospatiale. Dans cette étude transversale, nous avons démontré que les personnes schizophrènes toxicomanes présentaient une plus grande vitesse psychomotrice et une meilleure mémoire explicite (Potvin et al., 2005). Ainsi, conformément à notre attente, nos résultats suggèrent une relative préservation du fonctionnement cognitif des personnes schizophrènes toxicomanes.

Évidemment, ce ne sont pas toutes les équipes de recherche qui ont rapporté de tels résultats. D'autres groupes ont démontré, au contraire, que les personnes schizophrènes toxicomanes ont davantage de déficits cognitifs que les personnes schizophrènes non toxicomanes. Afin de résoudre ce paradoxe, nous avons entrepris une méta-analyse qui nous a permis de déterminer que l'âge des patients explique en bonne partie la nature paradoxale des résultats publiés jusqu'ici : alors que les personnes schizophrènes toxicomanes performant moins bien sur le plan cognitif que les personnes schizophrènes non toxicomanes en début de pathologie, elles présentent une plus grande détérioration cognitive lorsqu'elles sont plus âgées (résultats non publiés).

### ***L'œuf ou la poule ?***

Que les personnes schizophrènes toxicomanes aient moins de symptômes négatifs, une relative préservation préfrontale et un fonctionnement cognitif moins altéré sont certainement cohérents avec l'hypothèse de l'automédication. Ces résultats posent toutefois un problème d'interprétation. Selon l'hypothèse de l'automédication, les SPA procureraient aux personnes schizophrènes un soulagement de leurs symptômes négatifs/cognitifs. Mais rien n'interdit que ce soit l'inverse qui soit vrai, c'est-à-dire que les personnes schizophrènes qui présentent moins de symptômes négatifs/cognitifs soient davantage prédisposées à la toxicomanie (Potvin et al, 2005). Le mode de vie de la toxicomanie, aussi dysfonctionnel soit-il, requiert un minimum d'habiletés sociales et de capacités d'organisation, qui font précisément défaut aux personnes schizophrènes présentant de sévères symptômes négatifs/cognitifs.

### **La face cachée de la lune**

Si les cliniques spécialisées dans les comorbidités « psychiatrie et toxicomanie » ont leur justification, ce n'est pas parce que les personnes

schizophrènes toxicomanes ont moins de symptômes négatifs/cognitifs, mais parce qu'elles sont plus difficiles à traiter. En dépit d'une symptomatologie négative/cognitive moins sévère, ces patients rechutent plus souvent, ils sont davantage dépressifs et suicidaires, impulsifs et agressifs, et ils ont plus de problèmes socio-sanitaires. Dans cet esprit d'un effet additif de la toxicomanie chez les personnes schizophrènes, nous avons réalisé une étude transversale qui compare les symptômes extrapyramidaux (SEP: signes parkinsoniens, dystonie, dyskinésie et akathisie) de 24 personnes schizophrènes toxicomanes (cannabis, alcool et cocaïne) et de 17 personnes schizophrènes non toxicomanes. Dans cette étude, le groupe toxicomane présentait davantage de SEP, particulièrement les signes parkinsoniens (Potvin et al., 2006b). Ces résultats suggèrent que la consommation de SPA pourrait aggraver les SEP associés à la prise d'antipsychotiques.

Toujours dans cette même lignée, nous avons également réalisé une étude en imagerie structurale (appelée « voxel-based-morphometry ») qui démontre une plus grande densité de matière grise dans le striatum de 12 personnes schizophrènes toxicomanes, comparativement à 11 personnes schizophrènes non toxicomanes et 15 sujets sains (Potvin et al., Sous presse). Ces travaux ajoutent à la longue liste des conséquences néfastes de la toxicomanie chez les personnes schizophrènes.

## La pilule et l'ennui

En dépit de ces conséquences néfastes de la toxicomanie chez les personnes schizophrènes, peu d'études pharmacologiques ont été réalisées auprès des patients porteurs d'un double diagnostic, principalement pour des raisons méthodologiques. Récemment, des données préliminaires ont montré que la clozapine pourrait soulager les craving des personnes schizophrènes (Potvin et al., 2005b). Toutefois, en raison de dangers d'agranulocytose, un traitement à la clozapine semble peu pratique. La quétiapine est un analogue pharmacologique de la clozapine, qui partage certaines propriétés clés avec cette molécule (Potvin et al., 2003b): (i) ratio d'affinités similaires pour les récepteurs  $D_2$  de la dopamine et 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine; (ii) dissociation rapide des récepteurs dopaminergiques  $D_2$ ; et (iii) agonisme partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. La quétiapine a aussi des propriétés cliniques similaires à la clozapine, qui ont leur importance dans le cadre d'un traitement offert à des personnes schizophrènes toxicomanes. Dans la mesure où les personnes schizophrènes consomment des SPA en guise d'automédication, il est pertinent d'observer que la clozapine et la quétiapine induisent peu ou pas de SEP; qu'ils ont des effets thymorégulateurs et anxiolytiques;

et qu'ils présentent une certaine efficacité dans le traitement des symptômes négatifs/cognitifs (Potvin et al., 2003b).

Pour la toxicomanie, des résultats préliminaires suggèrent que la quétiapine, tout comme la clozapine, pourrait soulager les craving des personnes schizophrènes (Potvin et al., 2004).

Partant de ce rationnel, nous avons réalisé une étude ouverte d'une durée de 12 semaines auprès de 24 personnes schizophrènes toxicomanes (cannabis > alcool > cocaïne), en collaboration avec l'équipe du psychiatre Roch-Hugo Bouchard de la Clinique Notre-Dame-des-Victoires à Québec. À intervalles réguliers, une évaluation exhaustive de la toxicomanie était effectuée, comprenant : (i) l'intensité des craving pour la substance de choix ; (ii) les quantités de toutes les SPA consommées au cours de la dernière semaine ; et (iii) une évaluation psychiatrique de la sévérité de la toxicomanie. L'étude comprenait également une évaluation clinique exhaustive, répétée à intervalles réguliers, comprenant les variables suivantes : (i) les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie ; (ii) les symptômes dépressifs ; (iii) les SEP ; et (iv) la cognition (mémoire de travail, de mémoire explicite visuospatiale et vitesse psychomotrice).

Sur le plan de la toxicomanie, nous avons observé une diminution de l'argent dépensé à la consommation, une diminution des craving pour le cannabis, de même qu'une amélioration de la sévérité de la toxicomanie [Note : Aucun changement ne fut noté pour le tabagisme (Légaré et al., dans le présent numéro, p. 165)]. Sur le plan clinique, nous avons noté une amélioration de la symptomatologie positive, négative et dépressive. À la fin d'étude, les patients avaient également moins de SEP. Les patients se sont également améliorés sur le plan cognitif (mémoire de travail et mémoire explicite). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la quétiapine pourrait soulager la toxicomanie des personnes schizophrènes, tout en conservant ses habituelles propriétés cliniques (Potvin et al., 2006c). Ils justifient de mieux tester cette hypothèse, à l'occasion d'études bien contrôlées impliquant un grand échantillon de patients.

Par ailleurs, nous étions intéressés à déterminer si les variables cliniques à l'entrée de l'étude prédisaient l'évolution de la toxicomanie dans le temps, et vice-versa. Pour cette analyse, nous avons ajouté comme variables cliniques l'adaptation sociale et certains traits de personnalité (recherche de sensations fortes et impulsivité), des variables inspirées par des modèles autres que le traditionnel modèle d'automédication. Cette analyse a mis en relief l'adaptation sociale et l'anhédonie comme variables prédictives de l'évolution de la



toxicomanie. En retour, les quantités initiales de SPA consommées se sont avérées prédictives de l'évolution des symptômes positifs et dépressifs. Ces résultats suggèrent que la sévérité de la toxicomanie constitue un obstacle au traitement symptomatique. Inversement, l'évolution de la toxicomanie semble dépendre de l'anhédonie et de l'adaptation sociale des patients. En plus d'identifier les caractéristiques des personnes schizophrènes toxicomanes qui risquent d'obtenir une meilleure réponse au traitement (pharmacologique ou psychosocial), ces derniers résultats cadrent bien avec l'hypothèse de l'automédication, et avec la notion de la toxicomanie comme un reflet des problèmes d'adaptation sociale des personnes schizophrènes.

### **Le cerveau, « pusher » naturel...**

Parmi les facteurs communs à la psychose et la toxicomanie, il y aurait des perturbations de certains neurotransmetteurs, tels que la dopamine. Dans cette optique, nous avons formulé une hypothèse qui implique les cannabinoïdes endogènes (CBE). Découvert au cours de la dernière décennie, le système des CBE relaie dans le cerveau les effets du cannabis, et il semble dysfonctionnel dans la schizophrénie (Potvin et al., 2004b). Notre attente générale était que le fonctionnement anormal de ce système pourrait rendre compte, du moins en partie, de la sensibilité particulière des personnes schizophrènes aux SPA. Au cours du projet pharmacologique avec la quétiapine, nous avons effectué un dosage plasmatique des CBE (anandamide et 2-arachidonyleglycérol), chez les patients comorbides, à intervalles réguliers, et chez des sujets sains (Potvin et al., soumis). En collaboration avec l'équipe de Daniele Piomelli à l'Université de Californie à Irvine, nous avons découvert une élévation de l'anandamide chez les patients, comparativement aux sujets sains. Ces résultats s'ajoutent aux données préliminaires qui impliquent les CBE dans la pathophysiologie de la schizophrénie. Par ailleurs, la quétiapine n'a eu aucun effet sur les CBE dans le temps. Aussi, il est probable que les effets potentiellement bénéfiques de la quétiapine chez les personnes schizophrènes toxicomanes ne dépendent pas d'un effet modulateur sur les CBE. À la fin du traitement, l'élévation de l'anandamide est demeurée significative chez les patients, malgré une diminution significative de leur consommation de SPA. Il est improbable que les élévations observées en début d'étude aient uniquement été le produit des effets aigus des SPA. Enfin, nous avons observé que les taux d'anandamide en début d'étude prédisaient les scores de toxicomanie des patients en fin d'étude. Ce dernier résultat est compatible avec notre hypothèse de départ, voulant que la sensibilité des personnes schizophrènes aux SPA soit en lien avec des perturbations des CBE. De plus,

ce résultat laisse présager que des médicaments modulant l'activité de l'anandamide puissent soulager la toxicomanie de patients souffrant ou non de schizophrénie.

### **L'inflammation psychotique**

Les causes de la schizophrénie continuent de nous échapper. Mise à part l'hypothèse dopaminergique, qui a une valeur pathophysiologique, les hypothèses alternatives de la schizophrénie sont généralement mal étayées empiriquement. L'une des hypothèses les plus originales implique les cytokines, qui font la jonction entre le système immunitaire et le cerveau. Il y aurait, selon cette hypothèse, un déséquilibre entre les cytokines de type Th1 et Th2 dans la schizophrénie, avec une prédominance des cytokines Th2. Afin de tester cette hypothèse, nous avons regroupé 62 études publiées sur le sujet, à l'occasion d'une méta-analyse exhaustive, dans laquelle nous avons évalué une dizaine de cytokines. Nous avons démontré une élévation de l'interleukine-6 (IL-6) (cytokine de type Th2) et une augmentation de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1RA) (cytokine de type Th1) (Potvin et al., Sous presse; Potvin et al., 2006d). Parallèlement à cette méta-analyse, un dosage de l'IL-1RA et de l'IL6 a été effectué au laboratoire d'Édouard Kouassi à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, à partir d'échantillons plasmatiques recueillis chez les personnes schizophrènes toxicomanes et des sujets sains (Bah et al., 2006). Nos résultats ont corroboré ceux de la méta-analyse. La signification exacte de ces perturbations immunitaires dans la schizophrénie demeure à clarifier. Il est prudent de penser qu'elles signalent la présence de phénomènes inflammatoires dans la pathologie.

### **De la bonne Chaire**

Avant ton départ, Jean-Yves, il était question de mettre sur pied des groupes de comparaison (personnes schizophrènes non toxicomanes, toxicomanes non psychotiques et volontaires sains présentant des troubles du sommeil), traités à la quétiapine et évalués selon les mêmes paramètres (cognition, SEP, endocannabinoïdes, cytokines, etc.) qui furent utilisés chez les personnes schizophrènes toxicomanes. Grâce à l'enthousiasme d'Alain Gendron, AstraZeneca vient de décerner un généreux financement en ce sens. Jumelé à un financement de la Fondation Louis-H Lafontaine, un vaste projet de recherche sera mis sur pied au cours des prochaines années, constituant l'équivalent d'une Chaire de recherche. Avec la mise sur pied de ces groupes de comparaison, nous déterminerons si les résultats obtenus au Centre au cours des dernières années sont attribuables à la schizophrénie, à la toxicomanie, ou à un effet combiné de deux conditions

À cet important volet clinique se greffera un volet en imagerie cérébrale (IRMf), qui évaluera les corrélats neurophysiologiques de l'effet de la quétiapine sur le traitement émotionnel et cognitif dans la schizophrénie. Enfin, un volet animal sera également mis sur pied, au laboratoire de recherche pré-clinique de Pierre-Paul Rompré, qui investiguera l'effet de la quétiapine sur la consommation d'amphétamines et sur certains symptômes clés à nos travaux, tels que l'anhédonie.

### Savoir et sensibilité

Comme tu le vois Jean-Yves, ton retour tardif à la recherche n'aura pas été vain. Ton bébé prend de la maturité, et il songe maintenant à se reproduire. À travers ces travaux, se perpétuent ta mémoire et une parcelle de tes idées, qui continuent de nous inspirer, comme ces mots en préface à *Être psychiatre* — ton premier livre —, qui demeurent intacts dans leur actualité (Roy, 1977) :

On écrit, la plupart du temps, pour convaincre les autres du bien-fondé de sa dissidence... Pour forcer l'entrée de notre raison, l'homme de science accumule les faits, additionne les preuves et nous montre finalement l'évidence. Le poète, au contraire, s'attache à nous emporter avec lui dans l'élan de son lyrisme transcendant... Entre savoir et sensibilité, je me fraie chaque jour un univers-mélange où ces registres, divers en apparence, tentent de s'amalgamer... Les faits et l'intuition s'y mêlent, comme dans la vie, les uns ne sachant pas toujours bien tout ce qu'ils doivent à l'autre. L'auteur sachant seulement que c'est à travers ce mélange, à la condition expresse de ce mélange, qu'il re-choisit à chaque jour d'être psychiatre.

### RÉFÉRENCES

- BAH, R., POTVIN, S., LIPP, O., DIALLO, O.N., DAMIENS, K., BOUCHARD, R. H., STIP, E., KOUASSI, É., 2006, Concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 et d'IL-1RA chez les patients personnes schizophrènes et toxicomanes, *Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont*, Montréal, Juin 2006.
- FAHIM, C., STIP, E., MANCINI-MARIÉ, A., MENSOUR, B., MALASPINA, D., BEAUREGARD, M., 2004, Negative socio-emotional resonance in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging hypothesis, *Med Hypotheses*, 63, 3, 467-75.
- KOUASSI, É., POTVIN, S., BAH, R., BOUCHARD, R. H., LIPP, O., GENDRON, A., STIP, E., 2005, Elevated interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and drug addiction, *International Society of Psychoneuroendocrinology*, Montréal.
- LÉGARÉ, N., POTVIN, S., MANCINI-MARIÉ, A., BARABÉ, P., LIPP, O., BOUCHARD, R. H., STIP, E., 2007, Améliorer les symptômes et le tabagisme chez les

personnes souffrant de schizophrénie : un manque d'effet synergique du médicament antipsychotique, *Santé mentale au Québec*, dans le présent numéro, 165.

- MANCINI-MARIÉ, A., POTVIN, S., FAHIM, C., MENSOUR, B., BEAUREGARD, M., ROY, J.Y., STIP, E., 2006, Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with a substance use history : a functional magnetic resonance imaging study, *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3, 342-50.
- POTVIN, S., SEPEHRY, A. A., STIP, E., 2006a, Negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia : a meta-analysis, *Psychological Medicine*, 36, 4, 431-40.
- POTVIN, S., PAMPOULOVA, T., MANCINI-MARIÉ, A., LIPP, O., BOUCHARD, R. H., STIP, E., 2006b, Increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia patients with a comorbid substance use disorder, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 6, 796-8.
- POTVIN, S., STIP, E., LIPP, O., MANCINI-MARIÉ, A., ÉLIE, R., ROY, M. A., ROMPRÉ, P. P., BOUCHARD, R. H., GENDRON, A., 2006c, The impact of quetiapine on the substance use patterns of addicted schizophrenia patients, *Current Medical Research Opinion*, 22, 7, 1277-85.
- POTVIN, S., STIP, E., SEPEHRY, A. A., GENDRON, A., BAH, R., KOUASSI, É., sous presse, Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia : a systematic quantitative review, *Biological Psychiatry*.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Pampoulova, T., Kouassi, É., 2006d, A meta-analysis of interleukin-6 in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 18, Suppl 1, 201.
- POTVIN, S., BRIAND, C., PROUTEAU, A., BOUCHARD, R. H., LIPP, O., LALONDE, P., NICOLE, L., LESAGE, A., STIP, E., 2005a, CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients, *Brain and Cognition*, 59, 38-42.
- POTVIN, S., STIP, E., ROY, J. Y., 2005b, Chapter 7: Hedonic dysfunctions in schizophrenia : l'ennui à la folie, in Lang, M.V., ed., *Trends in Schizophrenia Research*, New York, Nova Science Publishers, 119-149.
- POTVIN, S., STIP, E., ROY, J. Y., 2004a, The effect of quetiapine on cannabis use in eight psychosis patients with drug dependency, *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 10, 711.
- POTVIN, S., STIP, E., ROY, J. Y., 2004b, Schizophrénie et cannabinoïdes : données cliniques, expérimentales et biologiques, *Drogues, Santé et Société*, 2, 2, 61-97.
- POTVIN, S., STIP, E., ROY, J. Y., 2003b, Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients : towards testable hypotheses, *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 3, 121-32.

- POTVIN, S., STIP, E., ROY, J. Y., 2003a, Schizophrénie et toxicomanie: une relecture du concept d'auto-médication, *L'Encéphale*, XXIX, 193-203.
- POTVIN, S., MANCINI-MARIÈ, A., FAHIM, C., MENSOUR, B., STIP, E., sous presse, A fMRI study of social emotion in schizophrenia patients with and without comorbid substance use disorder, *Social Neuroscience*.
- POTVIN, S., MANCINI-MARIÈ, A., FAHIM, C., LÉVESQUE, J., KARAMA, S., MENSOUR, B., BEAUREGARD, M., ROMPRÉ, P. P., STIP, E., 2007, Increased grey matter densities in the reward system of patients with schizophrenia and substance use disorder: a VBM study, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154, 3, 275-279.
- POTVIN, S., STIP, E., LIPP, O., ROY, M. A., BOUCHARD, R. H., GENDRON, A., soumis, Predictors of substance abuse and psychiatric symptoms in addicted schizophrenia patients during quetiapine therapy, *Psychopathology*; Soumis
- POTVIN, S., STIP, E., KOUASSI, E., LIPP, O., ROY, M. A., DEMERS, M. F., BOUCHARD, R. H., ARISTA, PIOMELLI, D., GENDRON, A., sous presse, Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder: preliminary results, *Journal of Psychopharmacology*.
- ROY, J. Y., 1977, *Être psychiatre*, Montréal, Éditions de l'Étincelle.
- ROY, J. Y., PINARD, G., HILLEL, J., GAGNON, M. A., TÉTREAULT, L., 1973, Comparative study of dibencycladine (Ludiomil) and imipramine in the treatment of psychotic depression, *International Journal of Pharmacology*, 7, 1, 54-61.

## ABSTRACT

### **Schizophrenia and substance abuse: The legacy of Dr Jean-Yves Roy, psychiatrist**

On April 27th 2004, Dr Jean-Yves Roy passed away, leaving unachieved research projects on the schizophrenia — substance abuse comorbidity, which we were able to complete over the last few years at the Fernand-Seguin Research Center. It is these developments that we summarize in the current review of literature. First, we present a series of studies evaluating the self-medication hypothesis, using diverse scientific techniques (meta-analysis, brain imaging and neuropsychology). The results of these studies strongly suggest that patients with schizophrenia and substance abuse have less negative deficits and less cognitive deficits, compared to non-abusing patients. However, these dual diagnosis patients suffer from more extrapyramidal symptoms. In particular, our results demonstrate that dual diagnosis patients

show less anhedonia, which emphasizes the key role of pleasure in comorbid patients, as anticipated by Dr Roy. We also present preliminary results from an open-label study suggesting a potential beneficial effect of quetiapine among patients with schizophrenia and substance abuse. This study also allowed to highlight intriguing relationships between endogenous cannabinoids, cytokines, schizophrenia and substance abuse. Being promising, these results have paved the way to a broader study evaluating, in the same conditions and using the same parameters, non-abusing patients with schizophrenia and non-psychosis substance abusers.

## **RESUMEN**

### **Esquizofrenia y toxicomanía: la herencia del psiquiatra Jean-Yves Roy**

Estimado Jean-Yves, el 27 de abril de 2004 te fuiste de puntitas, dejaste sin terminar los proyectos de investigación sobre la comorbilidad esquizofrenia – toxicomanía que pudimos completar en el curso de los últimos años en el Centro de Investigación Fernand-Seguin. Estos desarrollos son lo que deseamos contarte. Te presentamos primero una serie de trabajos que evalúan la validez de la hipótesis de automedicación, que implica diversas técnicas científicas (metanálisis, imágenes cerebrales y neuropsicología). Los resultados de estos trabajos sugieren fuertemente que los pacientes que sufren a la vez de esquizofrenia y toxicomanía tienen menos síntomas negativos y déficits cognitivos que los pacientes que no son toxicómanos. Sin embargo, presentan más síntomas extrapiramidales. En particular, los resultados muestran que los pacientes con un diagnóstico doble tienen menos anhedonia, lo cual coloca la noción de placer en el corazón de las cuestiones de la comorbidad justamente como lo anticipabas. Enseguida presentamos los resultados preliminares de un estudio abierto que sugiere un potencial efecto benéfico de la quetiapina en los pacientes esquizofrénicos y toxicómanos, un estudio que también nos ha permitido, como lo esperabas, resaltar las relaciones intrigantes entre los cannabinoides endógenos, los citoquinas, la esquizofrenia y la toxicomanía. El carácter prometedor de estos resultados hace que hayamos obtenido un financiamiento con el que podremos evaluar, en las mismas condiciones y según los mismos parámetros, a los pacientes esquizofrénicos no toxicómanos y los pacientes toxicómanos que no sufren de un trastorno psicótico.

**RESUMO****Esquizofrenia e toxicomania: herança do psiquiatra Jean-Yves Roy**

Caro Jean-Yves, dia 28 de abril de 2004, você nos abandonou de mansinho, deixando inacabados os projetos de pesquisa que tratam sobre a comorbidade esquizofrenia-toxicomania, que tivemos a ocasião de concluir durante os últimos anos no Centro de pesquisa Fernand-Seguin. São estes desenvolvimentos que desejamos contar-lhe aqui. Queremos lhe apresentar primeiramente uma série de trabalhos que avaliam a validade da hipótese de automedicação, implicando várias técnicas científicas (metanálise, imagem cerebral e neuropsicológica). Os resultados destes trabalhos sugerem fortemente que os pacientes, que sofrem ao mesmo tempo de esquizofrenia e de toxicomania, têm menos sintomas negativos e déficits cognitivos que os pacientes não toxicômanos. Eles apresentam, entretanto, mais sintomas extrapiramidais. Principalmente, os resultados demonstram que os pacientes com um duplo diagnóstico têm menos anedonia, o que coloca a noção de prazer no centro da questão da comorbidade, justamente como você suspeitava. Apresentamos, em seguida os resultados preliminares de um estudo aberto que sugere um potencial efeito benéfico da quetiapina nos pacientes esquizofrênicos e toxicômanos, um estudo que também nos permitiu, como você esperava, esclarecer as relações intrigantes entre os canabinóides endógenos, as citocinas, a esquizofrenia e a toxicomania. O caráter promissor destes resultados fez com que obtivéssemos um financiamento que nos permitirá avaliar, nas mesmas condições e segundo os mesmos parâmetros, pacientes esquizofrênicos não toxicômanos e pacientes toxicômanos que não sofrem de um transtorno psicótico.