

CANNABIS ET SCHIZOPHRÉNIE

De l'euphorie à la psychose...

N. BERGER (1)

RÉSUMÉ : Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde. La prévalence de cette addiction est encore plus importante dans la population psychiatrique, et parmi celle-ci chez les patients souffrant de schizophrénie. Il semble dès lors justifié de s'interroger sur l'existence d'une explication à cette association : le cannabis joue-t-il un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie ? Modifie-t-il son mode d'expression ou son discours ? Quelle prise en charge proposer à ces patients ? Plusieurs études ont été réalisées afin d'essayer de donner une réponse à ces questions. Malgré les difficultés rencontrées dans ces travaux (études rétrospectives, échantillon souvent de taille moyenne, critères d'inclusion parfois difficiles à définir...), ils apportent un certain éclairage en ce qui concerne le lien entre une consommation de cannabis et le développement d'une schizophrénie.

CAS CLINIQUE

S. est admis pour la première fois en hôpital psychiatrique en mars 2002. Il y est adressé par l'intermédiaire d'une structure d'urgence où il a été amené par ses parents suite à un épisode d'agitation psychomotrice intense : au milieu de la nuit, S. s'est précipité hors de la maison familiale en hurlant, dans un état manifeste d'anxiété intense, tenant des propos incohérents, un discours à thème mystique.

S. a 21 ans, il est l'aîné d'une fratrie de trois enfants. Il n'a aucun antécédent personnel particulier. En ce qui concerne la famille, on relève des dépressions endogènes du côté paternel.

Depuis ses études supérieures, les parents de S. ont décidé de lui octroyer de pouvoir vivre en kot.

Depuis plusieurs mois, S. consomme du cannabis, d'abord de façon occasionnelle avec des copains, puis de plus en plus régulièrement depuis son "indépendance". Il se retrouve introduit dans un cercle "pseudo-théologique" emprunt de spiritisme, où l'on discute mort, réincarnation, esprit... le tout sous influence de cannabis.

La famille de S. est au courant de ses consommations, et adopte une attitude bienveillante : "il vaut mieux être en confiance et au courant de ce qu'il consomme... et puis ils ont été rassurés par un ami ayant des connaissances médicales : le cannabis n'est pas trop dangereux ...".

Durant les trois mois précédant son admission, S. présente un décrochage scolaire impor-

CANNABIS AND SCHIZOPHRENIA

SUMMARY : Cannabis is the most abused illicit drug in the world. Prevalence of this substance abuse is more frequent in psychiatric populations, particularly in persons with schizophrenia. This observation leads one to question a relationship of cause and effect between cannabis and schizophrenia and of impact of cannabis on the course of this disease. Several studies have been realised to give a response to this question.

KEYWORDS : *Schizophrenia - Cannabis - Illicit drugs*

tant, qui passe cependant inaperçu des parents. Tout son temps est dès lors occupé par la consommation de cannabis et par ces réunions.

La famille de S. a bien remarqué dernièrement quelques changements dans son attitude et son discours, mais rien de majeur. En tout cas, rien qui éveille leur inquiétude... avant cette fameuse nuit...

A son admission à l'hôpital, S. apparaît comme un jeune garçon calme, à l'aspect soigné. Il ne semble pas s'opposer à son hospitalisation.

Son discours est manifestement délirant, à thème mystique : il déclare comprendre "l'Absolu" depuis qu'il a lu et interprété la Bible, dit être mort et ressuscité et donc aurait acquis la maîtrise du concept de réincarnation ... Son discours est incohérent, rempli de raisonnements qui se veulent philosophiques, de digressions, de coq à l'âne, de paralogismes... Et S. lui-même finit par s'y perdre...

S. dit également se sentir influencé depuis quelques temps par des puissances extérieures. Il souffre d'hallucinations auditives, visuelles, surtout morphologiques lorsqu'il se regarde dans le miroir, et décrit des perceptions sensorielles étranges...

Il évoque sa "crise" de lui-même, et la décrit comme le moment de sa mort et de sa résurrection en un être intellectuellement et spirituellement supérieur.

Bien sûr, l'anosognosie est complète.

En bref, ce jeune patient présente, de façon brutale, un tableau marqué par un discours délirant, une dissociation de la pensée, des hallucinations visuelles, auditives et cénesthésiques, ainsi qu'un syndrome d'influence.

La famille est atterrée et apeurée par leur enfant qu'elle ne reconnaît plus.

Un traitement neuroleptique est instauré, d'abord par neuroleptique atypique, bientôt ren-

(1) Assistante en Psychiatrie.

forcé par un neuroleptique classique vu l'apparition d'une certaine agitation.

Des examens complémentaires sont réalisés : biologie (et dépistage urinaire, lequel confirme la présence de cannabis), ECG, EEG, scanner cérébral. Le tout se révèle être sans particularité. Le protocole du Rorschach s'avère typique d'un fonctionnement psychique de type psychotique.

Malgré un traitement important, la symptomatologie positive ne s'amende que très progressivement : il faudra plus de deux mois pour éteindre le délire, et à ce moment, S. décrit encore des hallucinations auditives. Reste un tableau grevé de symptômes négatifs et marqué de thèmes dépressifs.

S. évoque sa consommation de cannabis, sa difficulté à ne pas reconsommer, difficulté rendue encore plus ardue par son sentiment d'aboulie et d'abattement, mais semble disposé à l'abstinence. Il y est plus qu'encouragé par ses parents, qui ont beaucoup lu et fréquenté des associations telles que SIMILES depuis l'hospitalisation de leur fils aîné et qui ont établi un lien, peut-être exagéré, entre la maladie de leur enfant et sa consommation de cannabis.

Le diagnostic posé à la sortie est celui d'une probable entrée en schizophrénie paranoïde, avec une dépendance au cannabis surajoutée.

En ambulatoire, le traitement est progressivement adapté pour en arriver à un neuroleptique atypique seul (changé à deux reprises vu l'apparition de symptômes extra-pyramidaux importants) et un antidépresseur.

Après dix mois de traitement, S. est actuellement en rémission, au point de projeter reprendre des études. Cependant, durant ces deux derniers mois, est apparue en parallèle avec sa "reprise de contact avec l'extérieur", une consommation d'alcool régulière; et lors de sa dernière consultation, S. m'apprend qu'il s'est fourni du cannabis et a consommé à deux reprises, en cachette, "afin de retrouver cet état de détente et d'euphorie..."

QUELQUES RAPPELS CONCERNANT LE CANNABIS...

Le cannabis est issu d'une plante, la cannabis Sativa, aussi dénommée marijuana ou encore chanvre indien. Il est originaire d'Asie centrale et de Chine et est connu depuis des siècles pour ses vertus euphorisantes. Les principes actifs en cause sont multiples (plus de 60 dérivés nommés cannabinoïdes sont synthétisés par la plante) mais le principal, le plus psycho actif est le Δ -9-tétrahydrocannabinol, ou THC. La concentration

en est majeure au niveau des inflorescences, et moindre dans les feuilles puis dans la tige et enfin, dans les graines. Ainsi, la marijuana est obtenue à partir des inflorescences et des feuilles séchées et contient 0,5 à 5% de THC; le haschich consiste en de la résine faite sur base de la plante et contient 2 à 20% de THC. Enfin, l'huile de cannabis peut quant à elle contenir jusqu'à 80 % de THC (1).

La voie d'ingestion peut être diverse, la plus commune étant "le joint", mais d'autres méthodes peuvent être utilisées, allant même jusqu'à des préparations culinaires plus ou moins élaborées.

La technique d'absorption influence évidemment la biodisponibilité du principe actif.

L'effet obtenu est également tributaire du contexte dans lequel a lieu la prise de drogue : l'expérience du sujet, ses attentes envers le produit, la vulnérabilité individuelle, l'appartenance à un groupe...

Un effet se manifeste rapidement après ingestion par de l'euphorie puis de la relaxation. La perception de soi est altérée, ainsi que la perception temporelle. Des expériences sensorielles ordinaires peuvent être intensifiées telles que l'absorption de nourriture, la vision d'un film, l'écoute d'une musique, l'intérêt d'une discussion...

Les utilisateurs sont souvent gagnés de rires immotivés et communicatifs, et présentent une loquacité marquée (2).

A côté de ces effets que l'ont pourrait qualifier de positifs ou d'agréables, se manifestent une diminution de la mémoire à court terme, de l'attention, de l'habileté motrice, du temps de réaction. Peuvent également survenir des angoisses voire de réelles attaques de panique. Le rythme cardiaque s'accélère, et une hypotension orthostatique peut survenir. Une conjonctivite est constante, et souvent une pharyngite apparaît.

La toxicité du cannabis est cependant très faible. Aucun cas d'overdose mortelle n'aurait encore été décrit.

D'un point de vue plus chronique, différents effets secondaires sont observés, ou suspectés :

- une détérioration de l'immunité cellulaire et humorale est observée chez l'animal;
- un effet manifeste au niveau pulmonaire : symptômes de bronchite chronique, altération histopathologique des tissus pulmonaires (à remarquer un effet potentialisateur du tabac et du cannabis pour le cancer pulmonaire);

- risque de cancérisation des voies aérodigestives;
- chez l'animal, diminution du taux de testostérone, baisse de productivité du sperme, altération de la mobilité et de la viabilité des spermatozoïdes. Altération du cycle ovarien chez la femelle;
- si consommation pendant la grossesse, un effet est décrit au niveau du comportement et du développement des enfants durant les premiers mois de vie, voire même un déficit dans l'attention soutenue et la mémoire apparaissant entre l'âge de 4 et 9 ans;
- une dépendance psychique ainsi qu'une tolérance, et on peut éventuellement craindre l'apparition d'une appétence toxicophilique;
- symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal, tels que angoisse, nervosité, insomnie, perte de l'appétit;
- à long terme, altération cognitive, certes plus subtile que celle entraînée par une dépendance éthylique, mais présente (1).

En ce qui concerne plus spécifiquement le cannabis et les psychoses, peuvent s'observer ce qu'on appelle :

- la psychose toxique qui peut survenir lors d'abus aigus et/ou de fortes doses de cannabis. Elle se caractérise par des symptômes de confusion, désorientation, perte de mémoire et parfois hallucination, dépersonnalisation, idées délirantes paranoïaques. Cette "psychose" se résout spontanément en une semaine d'abstinence;
- la psychose aiguë fonctionnelle, similaire symptomatologiquement à une schizophrénie avec cependant plus de comportements violents, d'agitation et moins de perturbation de la pensée et avec la confusion et l'amnésie d'un syndrome toxique. Elle se résout comme la psychose toxique;
- à long terme peut survenir le syndrome amotivationnel, que certains auteurs considèrent comme une psychose organique chronique évoluant avec des rémissions partielles lors des périodes d'abstinence. Ce syndrome se présente comme un état d'indifférence, le sujet devient passif, perd le sens de l'initiative, refuse l'effort. Il peut parfois s'accompagner de troubles de l'humeur et du caractère, d'une insomnie et de trouble de la mémoire de fixation;
- enfin, le cannabis est considéré par beaucoup comme un facteur au moins précipitant, voire un facteur de risque à part entière, de la schizophrénie (3).

CANNABIS ET SCHIZOPHRÉNIE

Le cannabis est la drogue illicite la plus utilisée dans le monde. La prévalence de cette consommation est encore accrue dans la population psychiatrique, et, dans celle-ci, on relève un pic chez les patients présentant un trouble psychotique, et spécialement chez les schizophrènes. Une étude relève une prévalence 4,6 fois plus élevée chez les patients schizophrènes en comparaison à la population générale (Bersani et coll.) (4).

Face à cette prévalence nettement augmentée dans la population schizophrène, quatre hypothèses explicatives pourraient être posées.

Hypothèse causale : l'abus de cannabis pourrait précipiter ou même éventuellement causer une schizophrénie, tout au moins chez des sujets vulnérables.

Hypothèse d'un facteur commun : suggère l'existence d'une vulnérabilité influençant à la fois les mécanismes impliqués dans la psychose et dans l'abus de substance.

Hypothèse de l'automédication : c'est le malade qui tente de combattre les symptômes de sa maladie, ou même les effets secondaires de son traitement neuroleptique, par l'abus de cannabis.

Hypothèse de "non lien" : abus de cannabis et schizophrénie sont des événements tout à fait indépendants, il existe simplement un pic d'apparition à un âge similaire, et une prévalence voisine.

Les études réalisées pour répondre à cette question se penchent sur plusieurs points :

A. Association de la prévalence cannabis et schizophrénie

B. Chronologie d'apparition de ces deux problèmes

C. Effet du cannabis sur le mode d'expression de la schizophrénie

D. Effet du cannabis sur le décours de la schizophrénie

E. Existe-t-il une prise en charge plus spécifique de ces patients présentant une double pathologie ?

A. Association prévalence cannabis et schizophrénie

Zammit et coll. publient en 89 une étude d'envergure, portant sur le suivi à long terme (12 ans) de jeunes adultes consommateurs de cannabis. En fait, l'étude repose sur un sondage concernant les habitudes toxiques de jeunes conscrits, et l'étude de leur éventuel dossier psychiatrique par la suite. Il en ressort que le can-

nabis est associé à un risque accru de développer une schizophrénie, et ce, de manière dose dépendante (5).

Ce résultat est confirmé par d'autres études, notamment celle menée par Andreasson et coll., qui décrit un risque relatif augmenté à 2,1 pour une consommation modérée, pouvant atteindre 4,1 quand la consommation est majeure ! (6)

Ainsi, la plupart des auteurs semblent s'accorder sur une nette association entre une consommation régulière de cannabis et un risque accru de développer une schizophrénie.

B. Chronologie d'apparition.

La question de la chronologie d'apparition de l'abus de cannabis et des premiers signes de schizophrénie est d'un intérêt évident. Il est cependant difficile d'y répondre clairement, notamment suite aux biais liés aux types d'études qu'elle nécessite :

- études rétrospectives, avec des données souvent fournies par les patients,
- la schizophrénie est connue comme une maladie aux débuts insidieux, donc comment en définir le point de départ ?,
- il faut également s'accorder sur les critères diagnostiques de la schizophrénie et de l'abus de substance,
- échantillons de patients souvent de petites tailles,
- instruments d'évaluation non uniformes.

Il ressort cependant de la majorité des études que l'apparition des premiers signes de schizophrénie est postérieure à l'abus de cannabis (7, 8).

Pour illustration, Bühler et coll. montrent que dans une large proportion, l'abus de cannabis précède ou coïncide avec le début de la schizophrénie : dans 34,6 % des cas, on observe une simultanéité, sur le même mois, des débuts des deux pathologies. Dans 62,1 % des cas, l'abus de cannabis précède ou coïncide donc avec l'apparition de la schizophrénie (7).

Une autre étude, de Allebeck et coll. observe, elle, une prépondérance de 69 % d'un abus précédant la schizophrénie. Cet abus précéderait d'au moins 1 an, et souvent plus, les premiers signes (8)

A remarquer, que, dans le cas d'abus de cannabis, le mode d'entrée en schizophrénie est décrit comme plus soudain et plus marqué de symptômes positifs, ce qui facilite la détection du point de départ de la maladie.

Plusieurs autres points peuvent également appuyer l'hypothèse causale :

- si l'on se penche sur l'aspect biologique de la question, on sait que le Δ -9-tétrahydrocannabinol est le principal facteur psycho actif du cannabis, et qu'il agit comme un agoniste dopaminergique (notamment). Or les symptômes psychotiques de la schizophrénie sont généralement considérés comme étant liés à une hyperactivité dopaminergique, bien que, évidemment, d'autres neurotransmetteurs soient impliqués.

- De récentes études ont observé un taux accru d'anandamide et de palmitylethanolamide, qui sont les ligands endogènes des récepteurs aux cannabinoïdes, dans le LCR des sujets schizophrènes (4)

- L'abus de cannabis induit des détériorations cognitives et neurophysiologiques similaires à celles existants chez le schizophrène.

- La consommation régulière de cannabis induit une "up-régulation" des récepteurs CB-1 au niveau des aires motrices, ce qui est également observé dans le cortex préfrontal des schizophrènes (4).

C. Effet du cannabis sur le mode d'entrée en schizophrénie.

Aucun élément ne laisse à penser que le cannabis affecte l'intensité globale de la physiopathologie de la schizophrénie.

Cependant, en ce qui concerne le mode d'entrée, plusieurs constatations semblent se poser :

- Le début de la maladie serait plus précoce en cas d'abus de cannabis (6, 7, 9)

- Certains symptômes seraient retrouvés plus fréquemment lors d'abus de cannabis, tels que : comportements antisociaux, préoccupations magiques ou intérêt pour des pratiques occultes, difficultés dans les contacts sociaux, syndrome d'influence, dépression.... (9-11).

- Bien que toutes les études ne s'accordent pas sur ce fait, les symptômes positifs semblent souvent plus marqués, et les symptômes négatifs, moins. On remarque ainsi une plus grande incidence de délire et d'hallucination lors d'abus de substance, et moins de symptômes de la lignée négative, surtout en ce qui concerne l'alogie. Ces effets seraient dose-dépendant en ce qui concerne les symptômes positifs et non dose-dépendant pour les symptômes négatifs. Ce fait pourrait trouver une explication biologique. En effet, on sait que le THC augmente le niveau de dopamine cérébral et il diminuerait également celui de l'acétylcholine. Il agirait donc sur les mêmes neurotransmetteurs que ceux impliqués dans l'expression des symptômes psychotiques. Tandon et Greden ont développé un modèle neurobiochimique de la schizophrénie basé sur le

concept d'une balance dopamine-acétylcholine, dont dépendraient les symptômes positifs et négatifs. Ceux-ci seraient donc médiés par des mécanismes différents mais intriqués. Ainsi, selon ce modèle, les symptômes positifs seraient liés à une augmentation de l'activité dopaminergique, et les symptômes négatifs à une augmentation de l'activité muscarinique. Ceci expliquerait l'effet observé : l'augmentation des symptômes positifs causés par l'hyperactivité dopaminergique ou l'hypoactivité cholinergique, et la diminution des symptômes négatifs par l'effet anticholinergique du THC. Ceci expliquerait également que l'augmentation des symptômes positifs soit dose-dépendant, et que l'effet sur les symptômes négatifs soit indépendant de la dose de cannabis consommée (7, 8, 10, 12).

D. Effet du cannabis sur le décours de la schizophrénie.

La continuation d'une consommation de cannabis après le début d'une schizophrénie semble pouvoir causer des rechutes plus fréquentes et plus précoces, et ceci particulièrement chez les grands consommateurs (7, 12).

Ce fait pourrait être expliqué par l'augmentation dopaminergique causée par le THC, qui détruirait le "barrage" créé par les neuroleptiques au niveau des récepteurs dopaminergiques. Il est également possible que le cannabis influence le métabolisme des neuroleptiques, en diminuant la concentration plasmatique des métabolites actifs. Il faut également remarquer, dans un autre registre qu'il peut exister des différences entre le type de population (consommateurs et non consommateurs), notamment en ce qui concerne les comportements antisociaux, les décrochages scolaires...chez les toxicomanes, qui peuvent aussi influencer sur la compliance au traitement, et donc sur le déroulement d'une schizophrénie.

En ce qui concerne une consommation de cannabis à but d'automédication, il est vrai que certains patients tentent de réduire leurs symptômes négatifs tels que anxiété ou dépression, par l'utilisation de cannabis. Le cannabis aurait également un impact sur les effets secondaires, notamment extrapyramidaux, causés par les neuroleptiques.

Il est donc vraisemblable qu'une partie des patients consomment dans un but de soulagement, et on pourrait penser que ceux dont la consommation de cannabis succède au début de la schizophrénie font partie de ce groupe.

Cependant, malgré une possible impression de soulagement, surtout obtenue lorsque la consommation reste modérée, le cannabis est

reconnu comme facteur de risque de rechute pour un patient schizophrène.

E. Existe-t-il une prise en charge plus spécifique pour ces patients schizophrènes et toxicomanes ?

La prise en charge de ces patients n'est pas simple. Ils nécessitent de larges doses de neuroleptiques, et présentent régulièrement une non compliance au traitement médicamenteux. De plus, on observe plus souvent des symptômes de la lignée dépressive, ainsi que des tentatives de suicide.

Le traitement avec neuroleptiques typiques entraîne une action sur les symptômes positifs mais n'agit pas ou peu sur les symptômes négatifs, et qui plus est, contribue parfois à la consommation du patient (automédication).

Ainsi, l'usage des antipsychotiques atypiques semble plus approprié :

- effet sur les symptômes positifs équivalent aux neuroleptiques typiques;
- meilleur effet sur les symptômes négatifs;
- action anti-dépressive et stabilisatrice de l'humeur;
- moins d'effets extrapyramidaux, de dyskinésies tardives et d'hyperprolactinémie (à remarquer une incidence plus élevée de dyskinésies tardives dans les cas d'abus de cannabis);
- moins d'effets négatifs au niveau cognitif.

Les antipsychotiques atypiques semblent donc plus indiqués dans la prise en charge médicamenteuse de patient présentant ce double diagnostic (13-17).

Il n'en est pas moins important, après stabilisation du trouble psychotique, de se pencher avec le patient sur le problème de dépendance, et réaliser ainsi un traitement intégré, où sont considérés conjointement les deux pathologies.

Des programmes de psychoéducation, des thérapies de groupe, un accompagnement par la famille, une intervention des services sociaux sont autant d'atouts pour le patient afin de l'aider à maintenir l'abstinence (18).

CONCLUSION

Chez beaucoup, le fait de "fumer un joint" est devenu quelque chose d'anodin, voire même de moins nocif que de "boire un verre", et cette impression d'inocuité est encore renforcée par le projet de légalisation, certes peu clair mais très médiatisé, du cannabis dans notre pays.

Si les effets relaxants et euphorisants du produit sont bien connus, ses effets secondaires le sont nettement moins. Il est vrai que beaucoup en sont encore au stade de supposition, mais

d'autres sont cependant bien documentés : ainsi le cannabis est plus cancérigène que le tabac, par exemple.

De plus en plus, dans notre pratique quotidienne, nous sommes confrontés à ces patients présentant un double diagnostic de trouble psychotique et d'abus de cannabis. Se pose alors la question du diagnostic différentiel, mais aussi d'une prise en charge plus spécifique.

Enfin, s'il est vrai que rien n'a encore prouvé un rôle causal du cannabis dans la survenue de la schizophrénie, son rôle précipitant semble clair, ainsi que son influence sur le décours de cette maladie chronique.

Il me semble donc important de rappeler que l'usage de cannabis ne doit pas être une banalité, et que l'on se doit donc d'informer les patients de ses effets néfastes.

BIBLIOGRAPHIE

- Hall W, Solowij N.— Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 1998, **352**, 1611-16.
- Charles-Nicolas A.— Toxicomanies. *Encycl Med Chir*, 37-396-A-10.
- Johns A.— Psychiatric effects of cannabis. *Brit J Psychiatry*, 2001, **178**, 116-122.
- Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P.— Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, **252**, 86-92.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al.— Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *Brit Med J*, 2002, **325**, 1199-1201.
- Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U.— Schizophrenia in users and nonusers of cannabis: A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*, 1989, **79**, 505-510.
- Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, et al.— Precipitation and détermination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Res*, 2002, **54**, 243-251.
- Allebeck P, Adamsson C, Engström A, Rydberg U.— Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, **88**, 21-24.
- Hambrecht M, Häfner H.— Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia : an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry*, 2000, **34**, 468-475.
- Peralta V, Cuesta MJ.— Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*, 1992, **85**, 127-130.
- Mathers DC, Ghodse AH.— Cannabis and Psychotic illness. *Brit J Psychiatry*, 1992, **161**, 648-653.
- Linszen DH, Dingeman PM, Lenior ME.— Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 273-279.
- Littrell K, Petty RG, Hilligoss N, et al.— Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat*, 2001, **21**, 217-221.
- Conley RR, Kelly DL, Gale EA.— Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res*, 1998, **33**, 95-101.
- Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL.— Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 1999, **35**, S35-S49.
- Glaser WM.— Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. *J Clin Psychiatry*, 1997, **58**, Suppl 10, 18-21.
- Berck M, Brook S, Trandafir AI.— A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999, **14**, 177-180.
- Morel A, Herve F, Fontaine B.— *Soigner les toxicomanes*. Ed Dunod, Paris.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N. Berger, Rue Léon Berger, 5, 4300 Waremmme.