

Les troubles comorbides chez les patients souffrants de la schizophrénie Comorbid disorders in patients with schizophrenia

Medjber Mounia ^{1*}, Boumelik Mohamed Amine ², Merad Yacine ³

¹ Faculté de médecine, Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbés, Algérie, Mail :
mounia3med@yahoo.fr

² Faculté de médecine, Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbés, Algérie, Mail :
amineboumelik@yahoo.fr

³ Faculté de médecine, Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbés, Algérie, Mail :
yassinemerad8@gmail.com

Title : Comorbid disorders in patients with schizophrenia

Résumé : La schizophrénie est une maladie lourde en termes de souffrance pour la personne et ses proches, coûteuse pour les systèmes de santé vue son impact économique qui peut être expliqué par plusieurs facteurs tels que la prévalence, l'âge jeune de début de maladie, le caractère chronique de l'évolution, la gravité de la maladie marquée par des hospitalisations fréquentes et la dépendance sociale importante. D'ailleurs la schizophrénie est associée au plus haut risque de décès prématuré, avec une mortalité deux fois plus importante que dans la population générale. Dans la pratique Clinique la schizophrénie est un trouble rarement isolé. Elle est fréquemment associée soit à d'autres troubles somatiques (maladies cardiovasculaires, cancers...) soit à des troubles psychiatriques (anxiété, dépression...), soit aux addictions (alcool, tabac...).

De manière plus générale, si la schizophrénie est fréquemment associée à d'autres troubles psychiatriques, les pathologies associées (psychiatriques, addictives et/ou somatiques) sont, malheureusement pour la santé des personnes recevant ce diagnostic, peu évaluées (voire négligées) et peu prises en charge. Ceci est très préjudiciable pour la santé des patients et leur espérance de vie,

Mots clés : comorbidité, addiction, schizophrénie, affections somatiques.

Abstract: Schizophrenia is a heavy disease in terms of suffering for the person and their family, costly for health systems given its economic impact which can be explained by several factors such as prevalence, the young age of onset of the disease, the character chronic evolution, the severity of the disease marked by frequent hospitalizations and significant social dependence. Moreover, schizophrenia is associated with the highest risk of premature death, with mortality twice as high as in the general population.

In clinical practice schizophrenia is a rarely isolated disorder. It is frequently associated either with other somatic disorders (cardiovascular diseases, cancers...) or with psychiatric disorders (anxiety, depression...), or with addictions (alcohol, tobacco...).

More generally, if schizophrenia is frequently associated with other psychiatric disorders, the associated pathologies (psychiatric, addictive and/or somatic) are, unfortunately for the health of people receiving this diagnosis, little evaluated (even neglected) and little supported. This is very detrimental to the health of patients and their life expectancy,

Keywords: comorbidity, addiction, schizophrenia, somatic disorders.

Date de réception : 17/02/2023

Date d'acceptation:09/02/2023

Date de publication: 30/03/2023

* Auteur correspondant . MEDJBER Mounia / mounia3med@yahoo.fr

I- Introduction :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la schizophrénie comme la huitième cause d'handicape chez les sujets âgés entre 15 à 44 ans [1].

Par ailleurs, la schizophrénie est une maladie lourde en termes de souffrance pour la personne et ses proches, couteuse pour les systèmes de santé vue son impact économique qui peut être expliqué par plusieurs facteurs tels que la prévalence, l'âge jeune de début de maladie, le caractère chronique de l'évolution, la gravité de la maladie marquée par des hospitalisations fréquentes et la dépendance sociale importante. la schizophrénie serait, selon Meise et Fleischhacker (1996), la plus couteuse des maladies mentales [2] .

la schizophrénie est une affection multifactorielle [3],elle se caractérise par l'hétérogénéité de ses manifestations cliniques, parmi lesquelles on peut citer la présence d'idées délirantes hallucinations, un discours et un comportement désorganisés, ou catatonique, et des symptômes négatifs (émoussement affectif, anhédonie, retrait social)(critères Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [4].

II- Etiopathogenie :

la schizophrénie est une maladie plurifactorielle qui met en interaction les gènes et l'environnement de la personne[5].

Les 8 facteurs principaux augmentant la vulnérabilité et le risque de schizophrénie sont les suivants [6]:

- Les gènes de vulnérabilité : 40 à 60 % de risque pour des vrais jumeaux, 5 à 15 % pour faux jumeaux et la fratrie, 5 à 10 % si c'est l'un des parents, 2-3% si c'est un oncle ou une tante, 1-2% pour les cousins.
- L'âge du père au moment de la conception : s'il est supérieur à 40/45 ans.
- Les infections de la mère pendant la grossesse, notamment durant les deux premiers trimestres (toxoplasmose et grippe augmentant par deux ou trois le risque), mais aussi la prise de toxiques pendant la grossesse (alcool, médicament).
- Une mauvaise oxygénation du cerveau lors d'accouchement difficile, multiple le risque par deux ou trois.
- Un déficit en facteur neuro protecteur (vitamines B, NAC, oméga, par exemple).
- Le contact avec des substances neurotoxiques durant l'enfance ou l'adolescence : le risque est notamment multiplié par 3 chez les consommateurs chroniques de cannabis.
- Le stress aigu ou chronique pendant l'enfance ou l'adolescence : les abus sexuels par exemple, multiplie le risque de maladie mentale 5 à 20 fois.

III- Affections somatiques et schizophrénies :

Les comorbidités somatiques de la schizophrénie sont fréquentes, sous-évaluées et peuvent engager le pronostic vital des patients. D'ailleurs la schizophrénie est associée au plus haut risque de décès prématuré [7], avec une mortalité deux fois plus importante que dans la population générale [8] et qui n'est que partiellement attribuable à l'augmentation du taux de suicides et à la survenue plus fréquente d'accidents (38 % des décès). Cet excès de mortalité serait dû, au moins en partie, à diverses maladies somatiques (62 % des décès). La prévalence des comorbidités somatiques (incluant les troubles cardio-vasculaires, gastro-intestinaux, respiratoires, néoplasiques, infectieux et endocriniens) chez les schizophrènes varie de 19 à 57 % selon les études [9].

De multiples facteurs, intrinsèques (liés à la maladie) et extrinsèques (liés au patient et à sa prise en charge), contribuent à ce risque élevé.

Les patients schizophrènes ont un mode de vie particulier par rapport à la population générale, associant sédentarité, régime alimentaire déséquilibré et tabagisme important, ce qui favorise le risque de maladies somatiques.

Les patients traités par antipsychotiques développeraient un comportement alimentaire particulier lié à une modification de l'appétit, à l'origine d'une augmentation de la sensation de faim. Des habitudes alimentaires similaires ont été observées chez des patients schizophrènes non traités par antipsychotiques [10].

III.1 .Comorbidités cardio-vasculaires :

Les études épidémiologiques ont rapporté une incidence plus élevée (26,5%; odds-ratio [OR] = 1,76) de maladies cardio-vasculaires chez les patients schizophrènes que dans la population générale (17 %) et une surmortalité cardio-vasculaire avec un Standard Mortality Rate (SMR) spécifique de 1,79 [11].

Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont plus fréquents chez les patients schizophrènes que dans la population générale. Les prévalences respectives de l'obésité (45 à 55 %), du tabagisme (50 à 80 %), du diabète (10 à 15 %), de l'hypertension artérielle (19 à 58 %), de la dyslipidémie (25 à 69 %) et du syndrome métabolique (37 à 63 %) sont au moins deux fois plus importantes que celles observées en population générale [11].

Ces anomalies pourraient être liées à des facteurs socioéconomiques comme le chômage, mais pourraient également faire partie du processus pathologique de la schizophrénie, impliquant des facteurs biologiques ou génétiques

III.2 Comorbidité respiratoires :

Représentent une cause de mortalité importante chez les patients schizophrènes, avec 17 % des décès. Elles sont également la deuxième cause de recours à l'hospitalisation pour une maladie somatique chez ces patients, avec un taux de 14,7 %, soit 2 fois plus que pour la population générale [7]

III.3 Comorbidités digestives :

Les résultats des études concernant les comorbidités digestives ne sont pas clairs.

Pour les patients schizophrènes, seule une diminution significative du risque de survenue d'ulcère gastroduodéal est décrite, avec un risque relatif de l'ordre de 0,5[12].

Une récente revue de la littérature rapporte la survenue d'une constipation pendant le traitement par antipsychotiques[13].

La constipation a un effet péjoratif sur la qualité de vie et constituerait un facteur important de mauvaise observance du traitement.

III.4 Comorbidités endocriniennes :

Les pathologies endocriniennes les plus rapportées dans la littérature sont :

- **Le diabète :** Certaines études ont retrouvé des taux de diabète plus élevés chez les sujets schizophrènes que dans la population générale, même avant l'introduction d'un antipsychotique [10], Cependant les antipsychotiques augmenteraient le risque de diabète par le fait qu'ils induisent une prise de poids mais également par des effets directs sur la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance) et sur le transport du glucose [11].

- **L'hyperprolactinémie :** Les antipsychotiques sont connus pour induire une hyperprolactinémie. Cette élévation de la prolactinémie est positivement corrélée à la dose et à la durée du traitement . Le retentissement clinique concerne le plus la fonction reproductive, sont décrits: infertilité secondaire, galactorrhée, irrégularité des cycles menstruels, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile, ou encore anorgasmie. L'hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie favorise également l'ostéoporose chez la femme [14].

III.5 Comorbidités infectieuses :

Dans la littérature, les pathologies infectieuses sont parmi les affections somatiques les plus prédominantes chez les patients schizophrènes, un taux de 45% a été retrouvé au Maroc [15].

De nombreuses raisons peuvent être à l'origine de cette comorbidité tel que :

- Le non-respect des normes d'hygiène par le patient ; due à la maladie et ou à son environnement.
- Le comportement sexuel à risque.
- La fréquence élevée d'abus de substances psychoactives.
- Le manque d'information sur les risques infectieux.
- Le non intégration des actions de soins d'hygiène du psychotique dans les programmes de prise en charge.

La prévalence de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients schizophrènes est au moins doublée par rapport à celle de la population générale [16], et varie de 1,3 % à 22,9 %.

Les données issues d'études comparant la prévalence du virus de l'hépatite C (VHC) entre patients schizophrènes et population générale semblent plus contrastées [16], selon les études.

Au total, les comorbidités somatiques de la schizophrénie ont un impact sur la qualité de vie et la mortalité de ces patients, cependant ces comorbidités pourraient être évitées grâce à des interventions précoces. Une prise en charge adaptée et une surveillance régulière avant et après leurs apparitions.

IV- ADDICTION ET SCHIZOPHRENIE :

Des études épidémiologiques ont montré que l'abus de substance est la comorbidité la plus fréquemment associée à la schizophrénie. Près de la moitié des patients schizophrènes ont un trouble de consommation de substances à vie. En moyenne, la prévalence est estimée à 47% au cours de la vie entière chez les patients schizophrènes, contre 17% en population générale (étude CEA) [17].

Les substances les plus utilisées sont le tabac (71% des cas) l'alcool, (dans 47% des cas) et le cannabis (dans 42% des cas) [18].

Cependant, on sait depuis longtemps que l'abus de substance interfère avec le trouble de la schizophrénie, car la consommation concomitante de ces substances est associée à la forme positive de la schizophrénie, à un taux de rechute plus élevé et à une plus comorbidité médicale et psychiatrique, expose le patient schizophrène à un risque accru de violence, de suicide, pouvant entraîner des complications juridiques voir risque d'incarcération.

Les relations entre les deux pathologies ne sont pas clairement définies, on retrouve plusieurs hypothèses :

- L'hypothèse du «hasard» considère qu'il s'agit simplement d'une cooccurrence fortuite. Mais les données épidémiologiques et l'expérience clinique suggèrent qu'il ne s'agit pas simplement d'un «hasard» et qu'il est fréquent et dépasse la simple coïncidence.
- L'hypothèse de «l'automédication», qui postule que les individus abusent de substances pour soulager les affects douloureux, les émotions, les états de détresse ou d'autres symptômes psychotiques . est une hypothèse importante pour expliquer les conduites addictives chez les schizophrènes, bien que la théorie reste discutable.
- Une vulnérabilité accrue pour chaque trouble (par exemple, une défaillance dans la régulation des affects ou dans la gestion du stress).
- L'hypothèse est que l'alcool ou les drogues ont causé la schizophrénie et cela expliquerait la cooccurrence.

L'abus de substance chez les patients schizophrènes est une comorbidité associée à un mauvais pronostic en termes d'évolution clinique et fonctionnelle. En effet, il aggrave l'évolution de la schizophrénie et dégrade de façon significative les relations entre le patient et son entourage ou

l'équipe de soins. De plus, ces patients ont généralement un statut socio-économique plus précaire et des habiletés psychosociales moins performantes que les patients sans comorbidité addictive [19].

IV.1 Le tabac :

Les patients schizophrènes présentent des proportions élevées de consommation tabagique en comparaison avec la population générale, une étude quantitative de 42 études dans 20 pays, retrouve un taux moyen de prévalence du tabagisme chez les patients schizophrènes de 62%.

En effet, l'addiction à la nicotine concerne 60 à 90% des patients schizophrènes, contre 23 à 30% en population générale[20].

Les patients schizophrènes inhalent la fumée plus profondément, leur taux d'extraction de nicotine par cigarette est plus élevé que celui des sujets témoins. La dépendance tabagique est sévère dans cette population.

Comme en population générale, la consommation de tabac est liée aux autres dépendances, en particulier l'alcool dépendance et la dépendance au cannabis.

La réduction de l'espérance de vie liée au tabac chez les patients schizophrènes est principalement liée à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

De plus, certains constituants du tabac accélèrent le métabolisme et diminuent les taux sanguins de certains antipsychotiques, par la voie du cytochrome P450.

Il s'agit donc d'une problématique d'importance dans cette population, d'autant plus que le taux de sevrage est environ deux fois plus faible chez les patients schizophrènes qu'en population générale [20].

IV.2 Le cannabis

Il est montré une surreprésentation de sujets dépendants au cannabis dans la population des schizophrènes, jusqu'à 60 % dans certaines études versus moins de 15 % dans la population générale.[21]

Les interactions entre consommation du cannabis et symptômes psychotiques sont complexes. Les effets hallucinogènes du cannabis sont connus depuis le 19^{ème} siècle, on sait que le tétrahydrocannabinol (THC) induit intrinsèquement des délires, hallucinations, troubles de la perception, troubles de l'attention, déficit de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique qui sont consubstantiels à la schizophrénie.

Les études retrouvent que :

- Le premier épisode psychotique est souvent contemporain a une consommation plus élevée de cannabis
- la poursuite de la consommation de cannabis crée une résistance aux traitements antipsychotiques.
- La reprise de consommation de cannabis ou l'augmentation des doses induisent des rechutes psychotiques [21].

En outre une consommation régulière de cannabis avant l'âge de 15 ans augmente le risque de développer ultérieurement une schizophrénie.

IV.3 L'alcool :

Un taux de 20% à 50% des patients souffrant de schizophrénie présentent aussi une dépendance ou une utilisation abusive d'alcool durant toute leur vie [22].

Le profil d'utilisation de cette substance est fortement influencé par des facteurs culturels et sociétaux. Malheureusement, il y a peu d'études non occidentales dans la littérature à ce sujet. ; Comme celle de Haout et al a retrouvé un taux de 11% de schizophrènes addictes a l'alcool, avec notion d'abus dans 3,7% des cas. En Algérie, une étude réalisée à Tlemcen a révélé que 9% des schizophrènes sont consommateurs d'alcool[23].

Cette addiction pourrait être due à une automédication pour contrôler les symptômes déficitaires ; au début, elle peut avoir un effet anxiolytique puis euphorisant, et à la longue un effet délétère aussi bien sur les signes déficitaires que les fonctions cognitives.

V- autres troubles psychiatriques et schizophrénie :

V.1. Les troubles anxieux sont une troisième catégorie de troubles psychiatriques qui ont été examinés dans la schizophrénie.

Une méta-analyse récente réalisée par Amélie M. Achim et al, publiée en 2009 dans Schizophrenia Bulletin, a retrouvé des taux très divergents de la prévalence du trouble anxieux chez les patients souffrant de schizophrénie. 52 études furent retenues dans cette méta-analyse. La prévalence du trouble obsessionnel compulsif est entre 7% et 17,1% ; entre 8,1% et 21,8% pour la phobie sociale ; pour le trouble panique entre 4,3% et 15,4 ; 4% et 20,8% pour l'état de stress post-traumatique et pour le trouble anxieux généralisé entre 2,9% et 18,8% .

En Algérie une étude réalisée à Tlemcen entre 2010-2012 par dr Boucif retrouve Plus d'un tiers des sujets atteints de schizophrénie (28%) souffraient d'un trouble anxieux, 13% présentaient un trouble panique (7% avec agoraphobie et 6% sans agoraphobie), 5% un trouble obsessionnel-compulsif, 5% une anxiété sociale, 4% un état de stress post-traumatique, et 1% un trouble anxieux généralisé

L'anxiété chez les patients atteints de schizophrénie ; est un symptôme clinique dominant peut être retrouvée dans la phase prodromique "indice de progression vers la « décompensation psychotique »", et accompagne souvent le premier épisode de schizophrénie. A tous les stades de la maladie, l'anxiété et le stress associé sont des indicateurs d'une rechute[2].

Les difficultés résident dans le diagnostic clinique. Les troubles de la communication inhérents à la schizophrénie, comme la symptomatologie dissociative et délirante, masquent souvent la présence des symptômes anxieux, toutefois, on constate moins d'expressions somatiques, peu de verbalisation, et une expression plus particulièrement comportemental (agitation ou sidération).

Par ailleurs, aucun élément ne permet actuellement de dire s'il existe une différence de nature ou d'intensité entre l'angoisse psychotique et l'angoisse névrotique [24].

On retrouve selon les auteurs deux approches qui s'opposent quant à la nature des troubles anxieux chez les patients souffrant de troubles schizophréniques :

- l'une catégorielle, considérant les troubles anxieux comme des pathologies comorbides associées à la schizophrénie.
- l'autre dimensionnelle, considérant l'anxiété comme faisant partie intégrante de certaines dimensions cliniques de la schizophrénie.

De façon globale, les études qui se sont intéressées aux comorbidités anxieuses chez les patients schizophrènes mettent en évidence un impact négatif global avec une aggravation du pronostic fonctionnel.

Le traitement de l'anxiété chez le schizophrène est empirique, du fait de l'absence d'études contrôlées et d'échantillons suffisamment larges. Par ailleurs, il n'y pas d'approche spécifique pour la prise en charge de l'anxiété chez le schizophrène dans les recommandations professionnelles, bien que certains auteurs aient préconisé un traitement anxiolytique spécifique, en association avec des antipsychotiques, à l'image des antidépresseurs pour traiter les symptômes dépressifs [25]. Par ailleurs, certains antipsychotiques ont montré une action significative sur l'anxiété psychotique.

V.2. Trouble obsessionnel compulsif (TOC):

Une attention particulière a été accordée à la schizophrénie avec un trouble obsessionnel-compulsif comorbide, car de nombreuses données suggèrent un sous-type «schizo-obsessif».

Selon certains auteurs, il existerait des intrications considérables entre la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), que ce soit au niveau des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles mises en cause, du rôle que peuvent jouer les systèmes de neurotransmission dopaminergiques et sérotoninergiques, mais également en ce qui concerne certaines caractéristiques démographiques et cliniques [26].

La présence de TOC chez les patients schizophrènes constitue un indice de sévérité des troubles psychotiques, et des études récentes ont montré que ces derniers pouvaient être prédictifs d'un pronostic défavorable.

V.3. TROUBLES DEPRESSIFS :

Les patients schizophrènes seraient plus à même que la population générale de présenter des symptômes dépressifs, avec un risque 29 fois plus élevé de présenter au cours de leur vie un épisode dépressif majeur.

Les études internationales indiquent qu'environ 60% des patients atteints de schizophrénie développeraient au moins un épisode dépressif majeur tout au long de leur maladie. La prévalence de la dépression dans la schizophrénie varie de 7% à 70% avec une moyenne de 25% (Siris 2001, Sands 1999, McGlashan 1976) [27].

VI. CONCLUSION :

Les comorbidités de la schizophrénie sont fréquentes, sous-évaluées et peuvent engager le pronostic vital des patients. Lorsqu'elles sont constatées, elles doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée, si besoin à l'aide d'une consultation spécialisée. Les comorbidités somatiques peuvent être évaluées grâce à des mesures simples comme la pesée régulière du patient ou un bilan biologique (glycémie à jeun, cholestérolémie, prolactinémie).

L'éducation du patient est un élément qu'il ne faut pas négliger, même si les capacités d'insight sont faibles. L'amélioration des habitudes de vie (par l'arrêt des toxiques, l'exercice physique et un régime alimentaire mieux équilibré) pourrait également contribuer à réduire la morbidité et la mortalité des patients schizophrènes.

1. Organization, W.H., *The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope*. 2001: World Health Organization.
2. Missaoui, S., et al. *La schizophrénie à début précoce: caractéristiques cliniques et endophénotypiques*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2008. Elsevier.
3. Mäki, P., et al., *Predictors of schizophrenia—a review*. *British Medical Bulletin*, 2005. **73**(1): p. 1-15.
4. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.
5. Stilo, S.A. and R.M. Murray, *The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge*. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2010. **12**(3): p. 305.
6. Gourion, D., et al., *L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie*. *L'encéphale*, 2004. **30**(2): p. 109-118.

- 7 Bouza, C., T. López-Cuadrado, and J.M. Amate, *Hospital admissions due to physical disease in people with schizophrenia: a national population-based study*. *General hospital psychiatry*, 2010. **32**(2): p. 156-163.
- 8 Fleischhacker, W.W., et al., *Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008. **69**(4): p. 514.
9. Sim, K., et al., *Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: a 24-month, longitudinal outcome study*. *Schizophrenia research*, 2006. **88**(1): p. 82-89.
10. Samele, C., et al., *Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis*. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2007. **42**(2): p. 117-124.
11. De Hert, M., et al., *Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)*. *European psychiatry*, 2009. **24**(6): p. 412-424.
12. Lorabi, O., L. Samalin, and P. Llorca, *Comorbidités somatiques et schizophrénie: une interaction multifactorielle complexe*. *Lettre Psychiatre*, 2010. **6**: p. 200-206.
13. De Hert, M., et al., *Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: a retrospective descriptive study*. *BMC gastroenterology*, 2011. **11**(1): p. 17.
14. Meaney, A. and V. O'Keane, *Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables*. *Schizophrenia research*, 2007. **93**(1): p. 136-143.
15. De Hert, M., et al., *Prevalence of HIV and hepatitis C infection among patients with schizophrenia*. *Schizophrenia research*, 2009. **108**(1-3): p. 307-308.
16. Leucht, S., et al., *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007. **116**(5): p. 317-333.
17. Ziaaddini, H., A. Kheradmand, and M. Vahabi, *Prevalence of Cigarette Smoking in Schizophrenic Patients Compared to Other Hospital Admitted Psychiatric Patients*. *Addict Health*, 2009. **1**(1): p. 38-42.
- 107.18 Buckley, P.F., et al., *Psychiatric comorbidities and schizophrenia*. *Schizophrenia bulletin*, 2008. **35**(2): p. 383-402.
19. de Leon, J. and F.J. Diaz, *A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors*. *Schizophrenia research*, 2005. **76**(2): p. 135-157.
20. Costentin, J., *Cannabis et schizophrénie*. *Tribune Médicale*, 2006(50-52).
21. D'Souza, D.C., et al., *The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis*. *Neuropsychopharmacology*, 2004. **29**(8): p. 1558.
22. Koskinen, J., et al., *Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009. **120**(2): p. 85-96.
- 121.23 BOUCIF, H., *Schizophrénies et troubles anxieux Etude épidémiologique et clinique d'une population de schizophrènes suivis au niveau du service de psychiatrie du CHUTlemcen entre 2010-2012*. 2015.
24. Baylé, F.-J., et al., *Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie*. *L'Encéphale*, 2011. **37**: p. S83-S89.
25. Strasburger, A.M. and L.F. Brown, *Mindfulness: an intervention for anxiety in schizophrenia*. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services*, 2007. **45**(11): p. 23.
26. Poyurovsky, M., A. Weizman, and R. Weizman, *Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia*. *CNS drugs*, 2004. **18**(14): p. 989-1010.
27. Majadas, S., et al., *Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia*. *Comprehensive Psychiatry*, 2012. **53**(2): p. 145-151.