

Symptômes négatifs dans la schizophrénie et addiction

Negative symptoms in schizophrenia and substance-related disorders

N. Simon^{a,b,*}, R. Belzeaux^c, M. Adida^c, J.-M. Azorin^c

^aAix-Marseille Université, INSERM U912 (SESSTIM), 13006 Marseille, France

^bAPHM, Service de Pharmacologie clinique, CAP-TV, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

^cAPHM, Service de psychiatrie adulte, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

MOTS-CLÉS

Schizophrénie ;
Symptômes négatifs ;
Addiction ;
Alcool

KEYWORDS

Schizophrenia;
Negative symptoms;
Addiction;
Alcohol

Résumé Les troubles liés à l'usage de substance sont plus fréquents dans la population de patients schizophrènes que dans la population générale. Ce fait n'est pas sans conséquence sur la présentation clinique des patients ni sur l'évolution de la pathologie psychiatrique. En effet chaque trouble nécessite une prise en charge spécifique car l'amélioration des symptômes psychotiques peut être sans effet sur les troubles addictifs. Il est donc essentiel que le psychiatre soit informé des variations attendues et mette en place une double prise en charge psychiatrique et addictologique. Des études publiées ces dernières années, il ressort que les patients comorbides ont moins de symptômes négatifs que ceux ne consommant pas de substances. La raison tient en partie à certains symptômes négatifs eux-mêmes qui ne favorisent pas l'acquisition des substances. A contrario, certaines substances peuvent atténuer l'expression de certains symptômes comme l'anhédonie. En revanche, il est peu vraisemblable que la vulnérabilité génétique de ces deux troubles soit commune.

© L'Encéphale, Paris, 2015. Tous droits réservés.

Abstract Dual diagnosis of schizophrenia and substance-related disorders is common in psychiatric practice. Epidemiologic studies and report have established that the risk of a substance-related disorder was 4 to 5 times higher in a population of psychiatric patients than in the general population. However, little is known on the reason of this relationship and the treatments required. It's well known that a family history of psychosis is a risk factor of schizophrenia. Similarly a family history of substance use disorders increases the risk of using substances. Because the two disorders often occurred together, it could be hypothesized that a genetic risk factor is common. However, recent studies did not confirm this hypothesis and it seems that their genetic risks factor would be unrelated. Evidence now exists describing the different profiles of patients whether they used substance or not. Concerning negative symptoms clinical studies and meta-analyses have described fewer symptoms in schizophrenia patients with a substance use disorder. Among the different explanations that have been addressed, it seems that a lower capability of obtaining the substance could partly explain this relationship. Perhaps because patients with social withdrawal have more difficulties to find and spend the time required to obtain abused substances. At the opposite some products such as cocaine may relieve some symptoms especially anhedonia and alogia. However the link between substance-related disorders and negative symptoms is weak and decreases in

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.simon@ap-hm.fr (N. Simon).

more recent studies, probably because negative symptoms as well as addiction disorders are better characterized. Considering that treating psychiatric symptoms may not always lead to a decrease in the substance-related disorders but that patients who give up substances improve their psychotic symptoms, a therapeutic strategy should be planned for these dual disorders patients combining psychiatry and addiction interventions.

© L'Encéphale, Paris, 2015. All rights reserved.

Introduction

La conduite à tenir face à un trouble lié à l'utilisation d'une substance chez un patient schizophrène est une question récurrente pour tout psychiatre. En effet, cette comorbidité est suffisamment fréquente pour que nous soyons tous concernés. Toutefois, sa réelle prévalence est plus faible que celle observée par un médecin hospitalier. En effet, Berkson [1] a démontré depuis longtemps que les études épidémiologiques à partir de données hospitalières étaient biaisées et avaient tendance à surestimer la fréquence des comorbidités par rapport aux études en population générale. Il est donc préférable de se reporter à des études fondées sur des registres nationaux tels que ceux de la sécurité sociale. Nesvåg et al. [2] ont publié récemment une étude de ce type qui inclut tout individu ayant eu un contact avec le système de santé norvégien entre 2009 et 2013 (2 659 966 individus). Cette étude décrit la prévalence des troubles d'utilisation de substance chez des patients suivis pour des problèmes psychiatriques (tableau 1). Elle montre que la prévalence de cette comorbidité est de 25,1 % pour les patients schizophrènes, répartie en 30 % chez les hommes et 16,1 % chez les femmes. Le pic de prévalence était retrouvé chez les plus jeunes (24-28 ans) et diminuait progressivement

avec l'âge dans les deux sexes. Il est à noter que parmi les différentes pathologies psychiatriques relevées, la schizophrénie était celle avec la plus forte prévalence de troubles addictifs suivi par les délires (23,1 %), les dépressions étant en dernière position avec « seulement » 10,9 % de patients présentant une comorbidité. Tous les types de substance n'étaient pas recherchés, néanmoins l'alcool n'était retrouvé que chez 37,8 % des schizophrènes ayant une comorbidité (856 patients parmi les 2261). La majorité des troubles liés à une substance était donc due à des produits autres comme les opiacés (17,3 %), le cannabis (26,6 %), les sédatifs (13 %), les stimulants (30 %) ou une association de plusieurs d'entre eux. On peut y regretter l'oubli du tabac. Ce n'est pas le cas d'une étude portant sur une cohorte génomique américaine qui détient des informations sur 9142 patients suivis pour des troubles psychiatriques (5582 schizophrènes) et 10194 individus témoins [3]. La prévalence du tabagisme, défini comme une consommation quotidienne depuis plus d'un mois, était de 72 % chez les schizophrènes contre 29 % dans la population contrôle. Ce résultat conduisait à un odd ratio de prévalence du tabagisme de 5,11 chez ces patients (intervalle de confiance à 95 % : 4,78-5,46) [3]. Cette même étude retrouvait un odd ratio pour la consommation de plus de quatre verres par jour d'alcool de 3,96 (3,61-4,35).

Il semble donc qu'indépendamment de la substance concernée, les troubles liés à leur utilisation soient plus fréquemment observés chez les schizophrènes que dans la population générale. Ce constat n'est pas sans intérêt car l'existence de ce double diagnostic a des conséquences sur l'évolution de la pathologie psychiatrique donc sur la prise en charge du patient. En effet, il a été démontré que ces patients étaient plus à risque de mauvaise réponse thérapeutique [4], de mauvaise compliance initiale [5], de rechutes [6], d'hospitalisations [7], de complications infectieuses [8], de suicides [9], d'accès de violences et d'agressivité [10], d'incarcérations [11] et de difficultés familiales [12]. Même si le biais décrit par Berkson [1] est vraisemblablement responsable d'une surestimation des résultats pour une partie de ces études, nous ne pouvons qu'être frappés par l'importance de cette énumération. Les conséquences potentielles d'un trouble lié à une substance sur la prise en charge de la schizophrénie justifient donc la préoccupation des psychiatres. Inversement, il a été montré que la prise en charge des symptômes schizophréniques pouvait être sans effet sur la sévérité des addictions [5]. En effet, Margolese et al. ont suivi sur 1 an des patients schizophrènes avec ou sans troubles addictifs [5]. Ils ont pu observer que les scores composites de sévérité des addictions n'étaient pas significativement différents alors même que les scores de PANSS s'amélioraient du fait du traitement psychiatrique. De façon intéressante, ils ont noté que les symptômes positifs et négatifs évoluaient différemment selon que le patient

Tableau 1. Prévalence de la comorbidité trouble d'utilisation de substance et troubles psychotiques ou affectifs [1]

Diagnostic	Total	Trouble d'utilisation de substances
	N	%
Schizophrénie	9002	0,34
Troubles délirants (delusional)	2357	0,09
Troubles schizoaffectifs	1631	0,06
Troubles Bipolaires	15540	0,58
Dépression avec symptômes psychotiques	1493	0,06
Dépression	87540	3,29
Population totale	2659966	100

avait une comorbidité addictive ou pas. Les symptômes positifs étaient significativement plus diminués chez les patients comorbides (de 15,22 +/- 6,16 à 12,72 +/- 5,16) que chez ceux uniquement suivis pour une schizophrénie (de 14,01 +/- 5,36 à 12,16 +/- 5,45) ($F(1,140) = 47,5$, $p = 0.0001$). Alors que les symptômes négatifs ne semblaient pas avoir de différence significative selon le groupe. Si la prise en charge de la pathologie psychiatrique n'est pas toujours suffisante pour traiter le trouble addictif, il a inversement été montré que les patients arrêtant de consommer des substances avaient des symptômes psychiatriques moins sévères [13] et que cette diminution du recours à des substances était assez fréquente au cours de l'évolution de la pathologie schizophrénique [14]. D'où l'intérêt de proposer à ces patients une double prise en charge psychiatrique et addictive.

La prévalence des troubles liés à l'utilisation d'une substance chez les patients schizophrènes soulève de nombreuses questions et hypothèses. Il a notamment été suggéré que la prise de substance par les patients relevait d'une recherche d'automédication afin de réduire les symptômes de la pathologie, notamment les symptômes négatifs, voire de diminuer des effets indésirables médicamenteux [15, 16]. De même, certains auteurs ont cherché à savoir si tous les patients schizophrènes étaient susceptibles de présenter cette comorbidité ou si certaines catégories étaient plus à risque [17].

L'objectif de cette revue a été la recherche de liens potentiels entre la symptomatologie schizophrénique, notamment les symptômes négatifs, et la présence de troubles de l'utilisation d'une substance. Une analyse critique de la littérature a donc été réalisée à la recherche de données informatives.

Antécédents familiaux de schizophrénie et de trouble lié à l'usage de substance

Il est classiquement reconnu que la schizophrénie et les troubles liés à l'usage de substance ont des facteurs de risque génétique importants. Ainsi, des antécédents familiaux de schizophrénie sont un facteur de risque notable de schizophrénie [18] ; d'autre part, des antécédents familiaux d'addiction [19, 20] entraînent un risque élevé de développer un trouble lié à l'usage de substance. Comme les troubles addictifs sont plus fréquents chez les patients schizophrènes que dans la population contrôle, il est légitime de chercher si des facteurs de risque génétique sont communs ; si des antécédents de troubles liés à des substances sont un facteur de risque de schizophrénie et inversement. Ces hypothèses ont d'ailleurs été suggérées dans différents rapports [21] mais avaient besoin d'être confirmées. Récemment, une étude publiée par Kerner a évalué la relation entre l'existence d'un trouble lié aux substances et des antécédents familiaux de psychose chez des patients schizophrènes [22]. À partir d'un échantillon de 1219 patients, Kerner a pu montrer que l'utilisation de substances était reliée au sexe masculin, à une évolution plus sévère de la schizophrénie, à des symptômes plus aigus lors de l'évaluation mais pas à un âge plus précoce de début de la pathologie psychiatrique ni à un type de symptomatologie particulier. Surtout, l'utilisation de substances chez les schizophrènes était un facteur de risque indépendant de la sévérité et de l'âge de début. En outre, une histoire familiale de schizophrénie n'était pas reliée à un risque plus élevé d'utilisation de substances. Les résultats

de cette étude suggèrent donc que les facteurs de risque génétique à la schizophrénie et à l'utilisation de substances sont indépendants. Il est à noter qu'une étude plus ancienne suggérait déjà des résultats identiques [23].

Trouble lié à l'usage de substance et risque de développer une schizophrénie

Parmi les substances étudiées comme susceptibles d'être responsables d'un âge plus précoce de début de schizophrénie, le cannabis est la plus souvent évaluée. Dans une étude portant sur les premiers épisodes psychotiques, Donoghue et al. [24] ont recherché si l'âge de survenue était dépendant du sexe et de l'usage de cannabis. À partir des données épidémiologiques recueillies chez 511 participants, ils ont pu démontrer que les patients fumeurs de cannabis présentaient leur premier épisode psychotique à un âge significativement plus jeune et avec des différences selon le sexe. L'âge moyen de survenue du premier épisode était de 27,07 +/- 7,23 ans pour les hommes et de 30,76 +/- 8,15 ans pour les femmes non consommateurs. En revanche, pour les consommateurs de cannabis, l'âge moyen était de 25,52 +/- 6,62 ans pour les hommes et de 26,03 +/- 5,56 ans pour les femmes. L'usage de cannabis, non seulement diminuait l'âge du premier épisode mais gommait les différences entre les hommes et les femmes. Ces dernières, qui ont normalement un âge de survenue plus tardif, se retrouvent avec un âge similaire à celui des hommes qui fument comme elles du cannabis. Des études plus anciennes suggéraient les mêmes conclusions [25]. Chez 517 patients présentant un premier épisode psychotique, Tosato et al. [25] montraient que l'usage préalable de cannabis est responsable d'un âge de survenue du premier épisode plus précoce, d'un plus faible contrôle de l'impulsivité mais de symptômes dépressifs moins sévères. En revanche, ils n'avaient pas retrouvé de différences entre la symptomatologie positive et/ou négative de la schizophrénie. Ces études suggèrent fortement un rôle du cannabis comme agent déclenchant du premier épisode psychotique chez des patients vulnérables. Elles sous-entendent qu'une réduction ou un arrêt de la consommation de cannabis pourrait retarder le début de la symptomatologie.

Prévalence des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de substance

Le débat concernant les éventuelles variations de symptomatologie prédominante de la schizophrénie selon que les patients, associent ou non, des troubles liés à l'usage de substance, date des années 1980 avec l'hypothèse d'automédication soulevée par Khantzian [15, 16]. Depuis, de nombreuses études ont cherché à savoir si les symptômes positifs et négatifs étaient exprimés avec la même fréquence et la même intensité selon la présence ou pas d'une comorbidité addictive. Les résultats sont contradictoires avec des études ne retrouvant pas de différence d'expression des symptômes [25, 26] et d'autres en mettant en évidence seulement pour une substance, la cocaïne [27] ou pour un groupe de produits [28].

Les raisons de ces contradictions sont nombreuses et tiennent à des difficultés et et/ou erreurs méthodologiques aussi bien pour les évaluations psychiatriques qu'addictologiques. Concernant les évaluations des symptômes de la schizophrénie, les modifications de la définition même des symptômes positifs/négatifs apportées par les changements des différentes versions du DSM n'aident pas à une analyse pérenne. Les critères retenus hier pour qualifier un trouble négatif n'étant pas les mêmes que ceux du DSM-5, la synthèse des résultats provenant d'études étalées dans le temps est rendue difficile voire impossible. D'autre part, le choix des échelles utilisées par les auteurs est évidemment variable d'une étude à l'autre avec des scores plus ou moins spécifiques ce qui complique encore une vision synthétique. Mais les problèmes les plus importants sont sans doute liés à l'évaluation des troubles liés à l'usage de substance. Dans ce domaine également les versions successives du DSM n'aident pas à la pérennité des résultats mais surtout les auteurs évaluent un groupe hétérogène de substances, regroupent des produits qui ont peu de points communs, ignorent le plus souvent les problèmes liés au tabagisme et, pour une même substance, méconnaissent les différences d'expressions cliniques. Ainsi, regrouper un patient aux antécédents de *binge drinking* avec un patient consommateur actuel et régulier de plus de 60 g. d'alcool par jour, comme s'il s'agissait d'un même trouble, présente en soi un biais clinique. En outre, ne pas tenir compte de la sévérité d'un trouble lié à l'usage d'alcool et mélanger des patients ayant des troubles légers, modérés ou sévères entraîne une perte de précision des résultats donc une étude avec des conclusions peu spécifiques. Enfin, dans les études réalisées, les patients aux antécédents de troubles addictifs mais abstinents étaient tantôt inclus dans le groupe ayant une comorbidité et parfois dans le groupe sans utilisation de substance. Ce problème fragilise les tentatives de méta-analyses en entraînant de fortes hétérogénéités entre les études retenues [29, 30]. Néanmoins, les résultats de la méta-analyse de Potvin et al. [29] montrent que les patients schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de substance auraient moins de symptômes négatifs que ceux n'ayant pas cette comorbidité. Une seconde méta-analyse [30] est venue confirmer ces résultats même si des défauts méthodologiques ont pu lui être reprochés [31]. En effet, cette revue conclue également que les patients comorbides ont moins de symptômes négatifs. En outre, elle montre que ces patients auraient plus de symptômes positifs et seraient plus souvent des hommes. Ces derniers résultats n'étaient pas retrouvés dans la méta-analyse de Potvin [29]. Concernant le détail des symptômes négatifs (évalués par la SANS), il semble que toutes les dimensions soient diminuées même si l'anhédonie avait la taille d'effet la plus importante, suivie de l'alogie et de l'avolition [29]. Dans la méta-analyse de Potvin, l'intérêt des évaluations en sous-groupes selon le type de substance est limité en raison des faibles effectifs concernés [29]. Toutefois, l'usage de cocaïne et de cannabis diminuait significativement les symptômes négatifs. En revanche, pour l'alcool, la diminution n'atteignait pas la significativité. Depuis cette méta-analyse, d'autres études ont abordé cette question. Batki et al. [32], dans un essai comprenant 80 patients avec soit une schizophrénie soit des troubles schizoaffectifs et évaluant un traitement à base de naltrexone, ont retrouvé un lien entre symptômes négatifs et addiction à l'alcool. Ils ont observé que les symptômes négatifs étaient associés à une consommation d'alcool moins importante, un craving

plus faible et une diminution de l'euphorie liée à la prise d'alcool (*high*). En outre, les auteurs retrouvaient que le lien négatif entre le score global de sévérité d'addiction à l'alcool et la symptomatologie négative (PANSS) était essentiellement dû au retrait social. Autrement dit, les patients schizophrènes ayant une addiction à l'alcool sévère étaient ceux qui présentaient moins de retrait social (*passive apathetic, social withdrawal*). Ces résultats semblent en contradiction avec l'hypothèse d'automédication avancée par Khantzian [15] et suggèrent plutôt que les patients ayant des symptômes négatifs exacerbés ont une diminution des capacités à se procurer des substances. Les résultats de l'étude de Batki [32] soulèvent une autre possibilité non exclusive, que les patients ayant des symptômes négatifs prédominants seraient moins à même de ressentir les effets euphorisants de l'alcool et n'auraient pas la même intensité de craving que les autres. Une méta-analyse plus récente [33] s'est davantage intéressée à la relation entre l'évolution de la pathologie selon l'existence ou non d'une comorbidité addictive actuelle et a donc exclu les patients abstinents. Cette étude ne retrouve pas de différence de symptômes négatifs entre les patients schizophrènes n'ayant jamais eu de troubles addictifs et ceux qui en avaient à l'inclusion. Cette disparité des résultats peut s'expliquer en partie par le type de substance évalué. Les méta-analyses de Potvin et al. [29] et de Talamo et al. [30], étaient plus focalisées sur l'alcool et la cocaïne alors que celle de Large et al. [33] est plus orientée sur le cannabis. Une autre différence tient au type de patients retenus, les deux anciennes méta-analyses concernaient tous les patients schizophrènes alors que la plus récente se limite aux premiers épisodes psychotiques. Toutefois, le résultat le plus significatif de la méta-analyse publiée par Large et al. était l'existence de scores de symptômes positifs plus élevés chez les patients utilisateurs actuels de substances [33].

Conclusion

Malgré les divergences retrouvées entre les études et même entre les méta-analyses, des tendances communes permettent de suggérer quelques conclusions sur les liens existants entre symptômes négatifs de la schizophrénie et troubles addictifs. D'abord, il semble que dans cette population comorbide, ces symptômes soient moins fréquents même si l'importance de ce lien diminue avec les études plus récentes. L'explication neurophysiologique de ce lien et notamment son sens n'est malheureusement pas tranché : est-ce la prédominance de symptômes négatifs qui diminue le risque de développement de troubles addictifs ou l'utilisation de substance qui atténue ces symptômes ? D'ailleurs, une explication n'exclue pas forcément l'autre. Par exemple, le retrait social d'un patient ne lui facilite sûrement pas l'acquisition d'une substance mais, l'utilisation de certaines, dont la cocaïne, peut atténuer une éventuelle anhédonie. En revanche, l'existence d'une vulnérabilité génétique commune à ces deux troubles semble peu vraisemblable.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics* 1946 Jun;2(3):47-53.
- [2] Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høye A, Ystrom E, Surén P, Reneflot A, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015 Aug;50(8):1267-76. doi: 10.1007/s00127-015-1025-2.
- [3] Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, Bierut LJ, Pato MT; Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014 Mar;71(3):248-54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726.
- [4] Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16(1):81-5.
- [5] Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res* 2006;83(1):65-75.
- [6] Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20(1-2):145-51.
- [7] Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL Jr, Davis JM, Lewis DA. Predicting the « revolving door » phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6): 856-61.
- [8] Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, Constantine NT, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health* 2001 Jan;91(1):31-7.
- [9] Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005 Jul;187:9-20.
- [10] Walsh E, Buchanan A, Fahy T. Violence and schizophrenia: examining the evidence. *Br J Psychiatry* 2002;180:490-5.
- [11] Abram KM, Teplin LA. Co-occurring disorders among mentally ill jail detainees. Implications for public policy. *Am Psychol* 1991;46(10):1036-45.
- [12] Dixon L, McNary S, Lehman A. Substance abuse and family relationships of persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 1995 Mar;152(3):456-8.
- [13] Mullin K, Gupta P, Compton MT, Nielssen O, Harris A, Large M. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(9):826-39. doi: 10.1177/0004867412440192.
- [14] Wisdom JP, Manuel JI, Drake RE. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. *Psychiatr Serv* 2011;62(9):1007-12. doi: 10.1176/appi.ps.62.9.1007.
- [15] Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985 Nov;142(11):1259-64.
- [16] Khantzian EJ. Addiction as a self-regulation disorder and the role of self-medication. *Addiction* 2013;108(4):668-9. doi: 10.1111/add.12004.
- [17] Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003 Feb;48(1):14-21.
- [18] Wicks S, Hjern A, Dalman C. Social risk or genetic liability for psychosis? A study of children born in Sweden and reared by adoptive parents. *Am J Psychiatry* 2010 Oct;167(10):1240-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09010114
- [19] Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6(7):521-32.
- [20] Bierut LJ. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron*. 2011;69(4):618-27. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.015.
- [21] Jones RM, Lichtenstein P, Grann M, Långström N, Fazel S. Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. *J Clin Psychiatry* 2011;72(6):775-9; quiz 878-9. doi: 10.4088/JCP.10m06320.
- [22] Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):395-401. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.006.
- [23] López-Moreno JA, López-Jiménez A, Gorriti MA, de Fonseca FR. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. *Curr Drug Targets* 2010;11(4):406-28.
- [24] Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, Hart J, et al. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the AESOP study. *Psychiatry Res*. 2014; 215(3): 528-32. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.038.
- [25] Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, Mazzoncini R, Cristofalo D, De Santi K, Bertani M, et al.; PICOS-VENETO Group. The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). *J Psychiatr Res*. 2013;47(4):438-44. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.11.009.
- [26] Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Llo H, Poirier MF, Krebs MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res*. 2001;102(1):65-72.
- [27] Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(2):109-12.
- [28] Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res*. 2004 1;71(1):61-4.
- [29] Potvin S, Sepehry AA., Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med*. 2005;35:1-10.
- [30] Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1-3):251-5.
- [31] Potvin S, Sepehry AA., Stip E. Comorbid substance-use in schizophrenia: the file drawer effect. *Schizophr Res*. 2007; 90: 351-2.
- [32] Batki SL, Leontieva L, Dimmock JA, Ploutz-Snyder R. Negative symptoms are associated with less alcohol use craving, and "high" in alcohol dependent patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):201-7.
- [33] Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielssen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and comorbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48(5):418-32. doi: 10.1177/0004867414525838.