

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Thèse N° ---

Dépendance alcoolique et comorbidités psychiatriques

Apport de l'étude prospective du centre hospitalier Esquirol de Limoges

Thèse

pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Jean-Marie SENGELEN

le 16 octobre 2013

Thèse dirigée par

Monsieur le Docteur Philippe NUBUKPO

Membres du Jury

M. le Professeur Jean-Pierre CLÉMENT ----- **Président**

M. le Professeur Denis VALLEIX ----- **Juge**

Mme le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI ----- **Juge**

M. le Docteur Dominique MALAUZAT ----- **Juge**

Mme Murielle GIRARD ----- **Membre invité**

Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESSEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE- VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE- VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIODTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien
DESSPORT Jean-Claude
DRUET-CABANAC Michel (CS)

DUMAS Jean-Philippe (CS)
ESSIG Marie
FAUCHAIS Anne-Laure
FEISS Pierre

FEUILLARD Jean (CS)
FOURCADE Laurent (CS)
FUNALOT Benoît

GAINANT Alain (CS)
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAND Marie-
Odile
LABROUSSE François (CS)

LACROIX Philippe
LASKAR Marc (CS)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian (CS)
MAGY Laurent
MARQUET Pierre

MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (CS)

MELLONI Boris (CS)
MERLE Louis (CS)
MONTEIL Jacques (CS)

MOREAU Jean-Jacques (CS)
MOULIES Dominique
MOUNAYER Charbel

NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)

PARAF François

PLOY Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves

UROLOGIE
NUTRITION
MEDECINE ET SANTE AU
TRAVAIL

UROLOGIE
MEDECINE INTERNE
MEDECINE INTERNE
ANESTHESIOLOGIE-
REANIMATION
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
BIOCHIMIE et BIOLOGIE
MOLECULAIRE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE

ANATOMIE et CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIO-VASCULAIRE

PEDIATRIE
HEPATOLOGIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
RADIOLOGIE et IMAGERIE
MEDICALE

PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE et IMAGERIE
MEDICALE

ANESTHESIOLOGIE-
REANIMATION
MEDECINE LEGALE et DROIT de
la SANTE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE
LA SANTE ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE

SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (CS)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

Je dédie ce travail :

A mon épouse, Marie, source d'amour et de soutien, partenaire idéale sur la route du bonheur,

A notre enfant à venir,

A mes parents, Marie-José et Alfred, pour la patience, l'amour et la confiance que vous me donnez

Table des matières

Table des matières	7
Remerciements	9
Résumé	18
I. Introduction	19
II. Etat des connaissances	20
A. Définitions et classifications	20
1. Addiction et concept de « pratiques addictives »	20
2. Abus d'alcool.....	22
3. Dépendance à l'alcool.....	22
4. DSM-5	22
5. Notion de comorbidité	24
B. Le double diagnostic : données récentes	24
1. Données épidémiologiques.....	25
2. Troubles induits, troubles indépendants	34
3. Enjeux de santé publique.....	35
4. Détection et évaluation.....	35
5. Principes généraux de prise en charge.....	36
6. Troubles de la personnalité.....	38
7. Troubles de l'humeur	41
8. Troubles anxieux.....	52
9. Troubles psychotiques	55
III. Etude clinique	62
A. Objectifs	62
B. Méthodologie	62
1. Description du projet	62
2. Traitements des données.....	68
C. Résultats	69
1. Description de la cohorte	69
2. Comorbidités et abstinence.....	80
D. Discussion	83

1. Méthodologie et justification de l'étude	83
2. Données cliniques.....	84
3. Comorbidités et données épidémiologiques	86
4. Comorbidités et critères de suivi	88
5. Comorbidités et prescriptions médicamenteuses	90
6. Comorbidité et abstinence	92
7. Axes d'amélioration et perspectives.....	94
IV. Conclusion.....	97
Références.....	98
Annexes	110
Liste des tableaux	116
Liste des figures.....	118

Remerciements

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Clément

Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes

Psychiatre des Hôpitaux

Veillez recevoir ma sincère reconnaissance pour m'avoir accueilli avec autant de bienveillance dans votre spécialité après un parcours atypique et pour avoir œuvré afin que je puisse apprendre et avancer sur le chemin de la psychiatrie.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le Jury de notre travail de thèse.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Denis Valleix

Professeur des Universités d'Anatomie et Chirurgie Générale

Doyen de la Faculté de médecine de Limoges

Chirurgien des Hôpitaux

Vous êtes pour moi le trait d'union entre la chirurgie et la psychiatrie.

Vous m'avez accueilli et accompagné dans mes premiers pas d'interne en chirurgie, vous m'avez compris dans les moments de doute et m'avez soutenu pour mettre en œuvre la décision la plus heureuse de ma jeune vie professionnelle : celle de devenir psychiatre.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Dominique Malauzat

Directeur de recherche

Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Votre expertise en recherche clinique et la disponibilité de votre équipe m'ont permis de mener à bien ce travail, j'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

A notre Juge

Madame le Professeur Véronique Loustaud-Ratti

Professeur des Universités d'Hépatologie

Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Vous m'honorez en évaluant ce travail.

Veillez recevoir mes remerciements respectueux.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Philippe Nubukpo

Chef de Pôle Addictologie au CH Esquirol

Praticien Hospitalier

Merci Philippe pour ton soutien et tes conseils utiles et précis. Tes connaissances et ta vision de l'addictologie m'ont été précieux tout au long de ce travail.

Ton humanité, ta présence chaleureuse, sont une richesse pour ceux qui, comme moi, ont l'occasion de travailler avec toi.

A notre membre invité

Madame le Docteur Murielle Girard

Docteur en sciences

Ingénieur de Recherche, chef de projet

Je suis très heureux de te compter parmi les membres de mon jury de thèse.

Tu as su apaiser le conflit qui m'opposait viscéralement aux chiffres et à leur analyse « dite » statistique. J'ai parfois tenté de les torturer afin de leur faire dire ce que je voulais entendre, tu as pris le temps de m'expliquer l'art de les interroger honnêtement.

Merci de ta patience.

Je tiens à remercier les équipes et les médecins qui m'ont accompagné tout au long de mon internat:

Les docteurs Anne Fabre, Patrick Peze, Sylvaine Durand-Fontanier, David Bounicaud, Xavier Plainard, Emmanuel Gardet, Emmanuel Ostyn, François Bertin, Pierre Morera ;

Les professeurs Bernard Descottes †, Aurélien Descazeaud, Marc Laskar ;

L'équipe médicale et infirmière de chirurgie pédiatrique : le professeur Dominique Mouliès qui m'a toujours soutenu sur le chemin de la chirurgie et a compris le choix de la psychiatrie, le professeur Laurent Fourcade, les docteurs Bernard Longis, Philippe Peyroux, Asma Grimaudo-Benaïssa et Joël Brie, rêveur amoureux du geste et de France Inter.

Les équipes infirmières et médicales du CH de la Valette : le docteur Christian Aubreton, épicurien expert de la clinique psychiatrique française, le docteur Claudiu Danila, agréable psychiatre des Carpates, le Club 14.

Les équipes infirmières et médicales du CH Esquirol : l'équipe de l'unité Henri Ey, le Dr Muriel Arthus, pétillante addictologue ; le Dr Pierre Villéger au discours hautement motivationnel ; le Dr Delphine Walocha, énergique et professionnelle ; l'équipe d'Avicenne ; le Dr Isabelle Alamome, incarnation de la bonne humeur alliant la compétence à l'élégance ; l'équipe de l'unité De Nerval, le Dr Guillaume Verger artiste cynothérapeute au grand cœur ; le Dr Elodie Audebert-Merilhou, comparse interpersonnelle hors pair ; le docteur Christina Ciubanu, le docteur Emile-Roger Lombertie, pour sa détermination et son soutien ; le docteur Danièle Bourlot.

L'équipe infirmière et médicale de l'unité Seglas à la Pitié-Salpêtrière : le Pr Roland Jouvent, le Dr François Marchand et le Dr Diane Samama.

L'équipe de pédopsychiatrie de l'intersecteur de Corrèze : le Dr Monique Chaux et son entretien dynamique et précis ; le Dr Vincent Bach, le Dr Julie Carcenac, le Dr Isabelle Barthélémy et le Dr Agnès Berthomier.

L'ensemble des internes et anciens internes d'Esquirol, pour votre accueil exceptionnel et nos discussions interminables et inoubliables sur l'avenir de la Pomme après Steve, le nombre de litres de vodka à prévoir pour une soirée du SLIP (Société Limousine des Internes en Psychiatrie), le concept de vagin denté chez Lucien Israël, etc. : le docteur Marion Pericaud, sémillante amie aux aspirations océaniques ; le docteur Matthieu Parneix, expert irritable et musicien-psychiatre exceptionnel ; Lucia Fiegl, brillante et attachante amie d'Outre-Rhin ; Emilie Legros ou la coprésidence de rêve ; Benjamin Lavigne, le plus attachant des mélanchonnistes et ami avant tout ; François-Alexis Richard, unique neurocognitiviste expert en kite-surf-boomerang ; Thomas Chassang jeune homme au pourcentage variable mais à l'énergie débordante et contagieuse ; Mirvat Hamdam, pétulante et dynamique coprésidente ; Géraldine Buisson, personne de bonne volonté s'étant essayée à la psychanalyse institutionnelle pédopsychiatrique parisienne ; Perrine Cros, Christian Flacher, Claire Fourquet, Emilie Frachet, Emilie Reynier, Meriem Malek, Julie Martin, Aurela Mouliéras, Elizabeth Tallon, Jean-Jacques Timon, Céline Vergonzane, Anne Bouillon, Charline Perrot, Hélène Conangle, Marine Paraud, Mathilde Penault, Mathilde Schaeffer, Natacha Darnis et Odile Gardère.

Les internes de la Pitié-Salpêtrière : Nicolas Mazer, Zina Berrada-Baby, Alice Vignes, Thomas Mauras, Bruno Roméo et Nawel El Behi.

Les internes de Brive, responsables du taux d'alcoolémie à l'origine de l'intégralité des fautes d'orthographe de cette thèse, merci de votre soutien et votre bonne humeur.

Mes amis : les 2 Olivier, Laure, Thomas, Matthieu, Thibaut, Virginie et les autres.

« You've got to find what you love. And that is as true for your work as it is for your lovers. If you haven't found it yet, keep looking. Don't settle. (...) Your time is limited, so don't waste it living someone else's life. Don't be trapped by dogma — which is living with the results of other people's thinking. Don't let the noise of others' opinions drown out your own inner voice. And most important, have the courage to follow your heart and intuition. They somehow already know what you truly want to become. Everything else is secondary.(...) Stay hungry, stay foolish »

Steve Jobs (1955-2011), Commencement Speech, Stanford 2005¹

¹ « Trouvez ce que vous aimez. Ceci vaut tant pour votre profession que pour vos amours. Si vous ne l'avez pas encore trouvé, continuez à chercher. Ne capitulez pas. (...) Votre temps est compté, ne le perdez pas à vivre la vie de quelqu'un d'autre. Ne vous laissez pas piéger par les dogmes –cela reviendrait à vivre selon la pensée des autres. Ne laissez pas le bruit de l'opinion générale étouffer votre voix intérieure. Et par dessus tout, ayez le courage de suivre votre cœur et votre intuition, ils savent certainement déjà ce que vous désirez être vraiment. Tout le reste est secondaire. (...) Soyez insatiables, soyez fous ! »

Discours inaugural de Steve Jobs (1955-2011) aux étudiants de Stanford, Juin 2005

Résumé

Les patients présentant le double diagnostic de dépendance à l'alcool et de comorbidité psychiatrique sont plus difficiles à diagnostiquer et à soigner. Nous avons voulu évaluer l'influence de la comorbidité psychiatrique sur le pronostic de l'abstinence jusqu'à deux ans après un sevrage avec comme hypothèse principale : "le double diagnostic aggrave le pronostic de l'abstinence au cours d'un suivi de 2 ans après un sevrage en alcool." Dans le cadre de l'étude réalisée par le Département Recherche et Développement (DRD) du Centre Hospitalier Esquirol soutenu par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) de 2005, les données d'une population de 330 patients inclus après une demande de sevrage et suivis pendant 24 mois ont été analysées. Ces données regroupaient les comorbidités psychiatriques ainsi que les évaluations cliniques et les résultats biologiques ayant trait à l'abstinence. Nous avons dans un premier temps décrit les caractéristiques des patients présentant un trouble comorbide puis analysé les liens existants entre comorbidité psychiatrique et abstinence (abstinence totale, proportion d'abstinence et rechute).

Dans la cohorte étudiée, la dépression est la plus fréquente des comorbidités psychiatriques. Les femmes sont plus à risque de présenter une comorbidité psychiatrique et présentent plus de dépression que les hommes. Les patients comorbides ont un recours aux soins plus important et ont été intégrés à plus de suivis de l'étude que les patients non comorbides. Il n'est pas retrouvé de différence concernant l'abstinence complète et la proportion d'abstinence sur l'ensemble des visites au long des 24 mois d'étude en fonction de l'existence ou non d'une comorbidité psychiatrique. En revanche, plus d'inabstinences et de rechutes ont été retrouvées chez les patients comorbides. Une des limites de cette étude est son caractère hospitalier empêchant l'extrapolation de ses conclusions à la population générale. Ces résultats sont en faveur d'un objectif de consommation contrôlée plutôt que d'abstinence totale chez les patients présentant un double diagnostic.

Mots-clés : comorbidité psychiatrique, alcoolisme, dépendance, double diagnostic, abstinence

Abstract

Patients with a dual diagnosis of alcoholism and mental disorder are harder to diagnose and treat. We wanted to assess the role of mental disorders on prognosis of abstinence during two years after alcohol withdrawal. Our main hypothesis was: "dual diagnosis worsens the prognosis of abstinence during a two year follow-up after alcohol withdrawal". Data from 330 patients included after an alcohol withdrawal request and followed for 24 months were analyzed. These data included psychiatric diagnosis, clinical assessments and laboratory findings related to abstinence. We initially described the characteristics of patients with dual diagnosis and analyzed the links between dual diagnosis and abstinence (complete abstinence, partial abstinence and relapse).

In the studied population, depression was the most common comorbidity. Women were more at risk for mental comorbidity and were more prone to depression than men. Patients with a dual diagnosis required more health care and were incorporated into more follow-ups than patients without dual diagnosis. Considering the presence or absence of psychiatric comorbidity, there was no difference found between complete abstinence and partial abstinence throughout the 24 months. However, more lack of abstinence and relapses were found in patients with dual diagnosis. One limitation of this study was recruitment by a medical center, which prohibits extrapolation of its findings to the general population. These results support a goal of controlled drinking rather than complete abstinence in patients with dual diagnosis.

Keywords : dual diagnosis, alcohol use disorder, comorbidity, abstinence

I. Introduction

Les liens entre dépendance à l'alcool et autres pathologies psychiatriques sont serrés et complexes. D'une part, la consommation d'alcool favorise la survenue de symptômes psychiatriques qui compliquent la prise en charge. D'autre part, les patients souffrant de pathologies psychiatriques présentent plus fréquemment des troubles co-occurents liés à la consommation d'alcool, mais ne bénéficient que rarement de soins intégrés, alors qu'il est admis que ces troubles sont plus sévères, plus persistants et plus résistants aux thérapeutiques que les troubles purs (Margolese et al. 2004).

L'enjeu est de taille car cette double condition que présentent les patients comorbides est fréquente et la complexité des liens qui les unissent rend difficile leur abord diagnostic et thérapeutique. Cette double condition nécessite une prise en charge qui tienne compte de l'intégration de ces problématiques. Or à ce jour, relativement peu d'études thérapeutiques visent cette population de patients.

Dans un premier temps, nous reprendrons les données actuelles de la littérature pour comprendre ces liens et la prise en charge de ces comorbidités. Dans un deuxième temps, nous étudierons, sous l'angle du double diagnostic, les résultats du projet soutenu dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) : « *Statut alcoolique 24 mois après une demande de sevrage en psychiatrie : évaluation des parcours thérapeutiques avec constitution d'une sérogénothèque spécifique* ». Nous analyserons la validité de l'hypothèse suivante : le double diagnostic aggrave le pronostic de l'abstinence au cours d'un suivi de 2 ans après un sevrage en alcool.

II. Etat des connaissances

A. Définitions et classifications

Le travail de définition dans le domaine de l'addiction est fondamental car nommer les phénomènes qui sous-tendent les pratiques addictives permet de découper et de comprendre la clinique dans le but d'établir les moyens de prendre en charge ces comportements.

1. Addiction et concept de « pratiques addictives »

L'addiction présente une histoire linguistique qui révèle la dimension individuelle, sociale et médicale de ce concept.

Le terme « addiction » est d'étymologie latine, *ad-dicere* « dire à ». Dans la civilisation romaine, les esclaves n'avaient pas de nom propre et étaient « dits à » leur *Pater familias*. Le terme d'addiction exprime une absence d'indépendance et de liberté.

Être « addicté » était au Moyen-Âge une obligation d'un débiteur qui ne pouvait rembourser sa dette autrement qu'en payant son créancier par son travail suite à l'ordonnance d'un tribunal. Par la suite, dans la langue anglaise, dès le XIV^{ème} siècle, « addiction » a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis se rapprocher peu à peu du sens moderne, en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles. En langue anglaise, le mot addiction est alors totalement intégré dans le langage populaire pour désigner toutes les passions dévorantes et les dépendances.

Sigmund Freud a utilisé le terme en illustrant un « besoin primitif » qui fait partie de la condition de tout être humain : *l'infans* est dépendant de sa mère pour sa survie. Pour Freud, c'est de cet état primordial qui aurait mal évolué que dériveraient les « addictions ».

Karl Abraham en 1908, Sandor Rado en 1933, Otto Fenichel en 1945 et Herbert Rosenfeld en 1968 sont des psychanalystes qui ont contribué à enrichir la définition du terme en l'approfondissant. Il s'agissait pour eux d'en analyser

les mécanismes inconscients, pulsionnels, régressifs du point de vue théorique et clinique.

Le concept général d'addiction est théorisé par le psychiatre Aviel Goodman en 1990, qui propose une définition opératoire calquée sur le modèle du DSM (Tableau 1).

- | | |
|----|---|
| A. | Impossibilité de résister à l'impulsion de s'engager dans le comportement |
| B. | Tension croissante avant d'initier le comportement |
| C. | Plaisir ou soulagement au moment de l'action |
| D. | Perte du contrôle en débutant le comportement |
| E. | Cinq des critères suivants ou plus : |
| 1. | Préoccupation fréquente pour le comportement ou l'activité qui prépare à celui-ci |
| 2. | Engagement plus intense ou plus long que prévu dans le comportement |
| 3. | Efforts répétés pour réduire ou arrêter le comportement |
| 4. | Temps considérable passé à réaliser le comportement |
| 5. | Réduction des activités sociales, professionnelles, familiales du fait du comportement |
| 6. | L'engagement dans ce comportement empêche de remplir des obligations sociales, familiales, professionnelles |
| 7. | Poursuite malgré les problèmes sociaux |
| 8. | Tolérance marquée |
| 9. | Agitation ou irritabilité s'il est impossible de réduire le comportement |
| F. | Plus d'un mois ou de façon répétée pendant une longue période |

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic de trouble addictif (d'après Goodman, 1990)

Les troubles liés à l'abus de différentes substances psychoactives et à la dépendance à ces dernières peuvent être regroupés sous le terme de « pratiques addictives » permettant une approche comparative globale et commune qui se retrouve dans la nouvelle version du DSM.

« Ce qui signe l'addiction ce n'est pas le produit en lui-même mais l'utilisation qu'en fait le sujet » (Reynaud & Collectif 2005).

Il ne faut pas pour autant nier les spécificités biologiques et sociales reliées au produit. Si la consommation de tabac entraîne des conséquences majoritairement sanitaires, l'alcool entraîne, pour sa part, des conséquences sanitaires importantes certes, mais également psychologiques, relationnelles personnelles et professionnelles. Le contexte socio-culturel influe également sur la perception du produit, notamment lorsque celui-ci représente un secteur d'activité économique et participe à un sentiment d'identité nationale (vin en France, cigares à Cuba, etc.).

2. Abus d'alcool

L'abus d'alcool est un trouble caractérisé par le maintien des consommations d'alcool malgré les conséquences négatives ressenties et l'incapacité de s'acquitter de ses responsabilités (American Psychiatric Association 1994).

3. Dépendance à l'alcool

La dépendance à l'alcool, aussi connue comme l'alcoolisme, est caractérisée par un besoin d'alcool, une possible dépendance physique à l'alcool, une incapacité à contrôler sa consommation d'alcool en toute occasion et une tolérance croissante aux effets de l'alcool (American Psychiatric Association 1994).

Cette distinction entre abus et dépendance est modifiée dans la nouvelle classification du DSM.

4. DSM-5

Dans le domaine des troubles addictifs, la classification internationale DSM passant à la version 5 apporte certaines modifications. Ces troubles sont

décrits dans le chapitre « troubles addictifs et troubles liés à l'usage de substance ».

a) *Trouble relié à l'usage de substance (Substance use disorder)*

Les catégories « abus de substance » et « dépendance à une substance » sont remplacées par la catégorie plus globale « trouble lié à l'usage de substance » au sein de laquelle est spécifié quel trouble d'utilisation pour quelle substance. Chaque substance (autre que l'usage de caféine, qui n'est pas diagnostiquée comme un trouble relié à un usage de substance) est considérée comme un trouble spécifique d'usage de la substance en question (ex : trouble lié à l'usage d'alcool, trouble lié à l'usage de stimulant, etc.). La quasi-totalité de ces troubles est diagnostiquée selon un pattern commun de critères diagnostics. Dans cette définition nosologique plus globale, les critères diagnostics n'ont pas seulement été combinés mais aussi renforcés. Là où dans le DSM-IV-TR le diagnostic d'abus de substance n'était porté que sur l'existence d'un critère diagnostic, le trouble relié à l'usage de substance de gravité moyenne requiert de deux à trois critères sur une liste de onze critères. Le craving (comportement de recherche compulsive de drogue) a été ajouté à la liste de ces critères alors que les problèmes avec la justice ont été retirés.

Dans le DSM-IV, la distinction entre abus et dépendance était basée sur le concept selon lequel l'abus correspondait à un usage précoce ou de sévérité moyenne et la dépendance à des manifestations symptomatiques plus sévères. En pratique, les critères d'abus étaient parfois de gravité non négligeable. Le DSM-5, en réduisant ces deux troubles à un trouble unique, devrait mieux correspondre à la réalité symptomatologique des patients. De plus, le terme de dépendance peut être problématique car relié à la notion d'addiction. Or, la dépendance peut être une réponse normale du corps à une substance sans impliquer d'addiction (ex : l'insuline chez le patient diabétique, les corticoïdes dans certaines pathologies inflammatoires, etc.).

b) Addictions comportementales (Addictive disorders)

Une nouvelle catégorie « addictions comportementales » est créée incluant pour l'instant le jeu pathologique uniquement. Ce choix de classification reflète les résultats et hypothèses de recherches récents, le trouble relié à l'usage de substance et le jeu pathologique ayant des similitudes dans l'expression clinique, les zones cérébrales activées, les comorbidités, la physiologie et le traitement.

L'ensemble des données ayant été colligé et traité avant l'arrivée du DSM-5, les définitions utilisées dans ce travail sont entendues dans leur acception du DSM-IV-TR.

5. Notion de comorbidité

Le terme général de comorbidité désigne les maladies qui accompagnent fréquemment une autre maladie. En psychiatrie, la comorbidité se définit comme un double diagnostic. Un patient peut présenter plusieurs tableaux cliniques correspondant à différents troubles, ce qui pourtant ne signifie pas qu'il présente effectivement plusieurs maladies. L'OMS précise la notion de comorbidité en psychiatrie ainsi : « *co-occurrence chez la même personne d'un trouble dû à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble psychiatrique* » (World Health Organisation 1994).

L'utilisation de ce terme ne comporte aucune incidence sur la nature de l'association entre les deux conditions ou l'existence de toute relation étiologique entre eux (World Health Organisation 1994).

Dans la littérature présentée et dans notre travail, nous entendons la comorbidité selon la définition de l'OMS. Elle est parfois explicitée sous le terme double diagnostic (*dual diagnosis*), qui a tendance à remplacer le terme « comorbidité » dans la littérature anglo-saxonne actuelle.

B. Le double diagnostic : données récentes

Nous aborderons dans un premier temps le double diagnostic (association d'un trouble lié à la consommation d'alcool et d'un trouble

psychiatrique) comme une entité à part entière. Dans un second temps, nous détaillerons les spécificités de l'alcool-dépendance associée aux entités nosologiques psychiatriques.

Pour mieux envisager la problématique sous forme d'exemples, Kranzler énumère les différentes hypothèses de lien existant entre trouble psychiatrique et dépendance à l'alcool (Tableau 2) (Kranzler & Rosenthal 2003).

Hypothèse d'interaction	Exemple
Trouble psychiatrique étant un facteur de risque d'alcolisme	Patient avec une phobie sociale qui boit avant d'aller à une soirée pour diminuer son anxiété
Troubles psychiatriques induits par une consommation d'alcool qui disparaissent avec le sevrage	Patient dont les consommations entraînent des troubles du sommeil et de l'humeur qui s'amendent avec le sevrage
Troubles psychiatriques induits par une consommation d'alcool qui persistent après l'arrêt de la substance	Attaques de panique déclenchées lors d'un sevrage d'alcool, qui persistent longtemps après la période de sevrage
Consommation d'alcool liée à la symptomatologie psychiatrique	Patient bipolaire de type 2 qui consomme de l'alcool lors des phases d'hypomanie
Pas de relation entre l'abus d'alcool et la symptomatologie psychiatrique	Patient alcoolique et déprimé dont les symptômes dépressifs ne disparaissent pas après le sevrage

Tableau 2 : types d'interactions possibles entre dépendance à l'alcool et troubles psychiatriques (Kranzler & Rosenthal 2003)

La diversité des interactions citées par Kranzler et la spécificité du double diagnostic rendent essentiel l'abord épidémiologique global pour colliger des informations solides et mieux comprendre ses caractéristiques.

1. Données épidémiologiques

En France, près d'un tiers des personnes de plus de 18 ans est repéré comme présentant un trouble psychiatrique ou plus (questionnaire MINI), dont 6,8% correspondent à un trouble lié à l'usage d'alcool ou de drogue (Bellamy et al. 2004).

Le taux de comorbidités psychiatriques lié à l'usage de substance varie de 20 à 65%. Ces écarts sont liés aux méthodes de recueil de données, aux

critères diagnostics utilisés et à la démographie. A titre d'exemple, les patients en situation de soin aigu (ex : service d'urgence, hospitalisation) ont tendance à présenter des taux de comorbidité plus élevés que les personnes présentant les mêmes critères diagnostics en population générale.

Pour affiner ces données, il est donc nécessaire de se référer aux grandes études épidémiologiques en population générale comme l'*Epidemiologic Catchment Area Study (ECA)*, la *National Comorbidity Study (NCS)*, la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)* et l'*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD)* qui offrent les données les plus significatives (Regier et al. 1990; Kessler et al. 1997; Stinson et al. 2005; Alonso et al. 2004).

Dans la partie liée à l'épidémiologie du trouble, nous parlerons de l'usage de substance dans son ensemble et préciserons lorsque cette substance est l'alcool.

Les questions auxquelles l'épidémiologie s'intéresse sont nombreuses:

- Existe-t-il un profil socio-démographique du patient présentant un double diagnostic ?
- Existe-t-il des symptômes psychiatriques plus reliés à la consommation de substance ?
- Existe-t-il un facteur génétique impliqué dans cette relation ?
- Existe-t-il un lien entre gravité des troubles et force de l'association ?
- Existe-t-il un lien entre le type de substance consommée et le type de comorbidité psychiatrique associée ?
- Existe-t-il un ordre d'apparition d'un trouble par rapport à l'autre ?
- Est-ce qu'un trouble peut prédire la survenue du second ?
- Existe-t-il des éléments pronostics spécifiques de cette population de patients ?

a) Données générales

Dans l'étude épidémiologique ECA, parmi les personnes présentant un trouble mental, le risque relatif rapproché (*odd ratio OR*) de présenter une dépendance est de 2,7, correspondant à une prévalence sur la vie entière de 29% dont 22% correspondant à une addiction à l'alcool (Regier et al. 1990). Dans la même étude, les personnes présentant une dépendance à l'alcool, 37%, ont une comorbidité psychiatrique. La prévalence vie entière d'un trouble lié à la consommation de substance en population générale est de 16,7% alors qu'elle est de 47% pour la schizophrénie, 56,1% pour le trouble bipolaire, 27,2% pour la dépression.

Dans l'étude américaine NCS, 51,4% des patients ayant présenté au cours de leur vie un trouble lié à l'usage d'alcool présentent également les critères pour au moins un autre trouble psychiatrique à un moment de leur vie (Kessler et al. 1997). De même 50,9% des patients de cette étude ayant présenté un trouble psychiatrique au cours de leur vie ont également un trouble de type usage ou abus de substance. Sur une période limitée à 12 mois, cette étude retrouve un trouble psychiatrique chez 42,7% des patients présentant un trouble lié à l'alcool ou à l'usage de drogue et 14,7% des patients avec un trouble psychiatrique ont également un trouble lié à l'alcool ou à l'usage de drogue (OR=2,6) (Kessler 2004).

b) Caractéristiques générales des patients présentant un double diagnostic

Comme les sujets alcoolo-dépendants en population générale, les patients présentant un double diagnostic sont plus fréquemment de sexe masculin, jeunes et avec un niveau d'éducation plus faible que la population générale (Kessler et al. 1997; Regier et al. 1990).

Comparés à des patients présentant un diagnostic unique d'alcoolo-dépendance ou de trouble psychiatrique, les patients présentant leur association sont plus à risque de retard diagnostic (Albanese et al. 2006), présentent des symptômes psychiatriques plus sévères (Ringgen et al. 2008), sont moins compliants au traitement (Verheul et al. 1998), sont plus fortement

impactés dans leur fonctionnement global (Mazza et al. 2009), sont plus fréquemment admis dans les services d'urgence (Curran et al. 2003), présentent plus fréquemment des idées suicidaires (Cottler et al. 2005), sont plus fréquemment au chômage (Fergusson et al. 1997), sont plus fréquemment sans abri (Caton et al. 1994), sont plus fréquemment impliqués dans des comportements violents ou criminels (Elbogen & Johnson 2009). Chez ces patients, la prévalence des comorbidités somatiques est plus élevée (Rosenberg et al. 2005) et le traitement administré est de moindre efficacité (Torrens et al. 2005).

Ces données objectivent l'association statistique forte entre les troubles psychiatriques et les troubles liés à la consommation de substances dont l'alcool. L'analyse des résultats de ces grandes études permet de mieux comprendre les tenants de cette association.

c) Analyse d'associations spécifiques de troubles

(1) Association symptomatique

L'analyse des associations transversales de troubles en population générale permet de distinguer deux grandes classes de troubles psychiatriques décrites par certains auteurs comme « internalizing disorders » (anxiété et troubles de l'humeur) et « externalizing disorders » tels que trouble opposition-provocation, troubles des conduites, troubles hyperactivité/déficit de l'attention (Merikangas et al. 1998). Les troubles liés aux abus de substance sont plus fortement associés aux *externalizing disorders*, et parmi les troubles anxieux et dépressifs la dépression bipolaire est la plus fortement associée aux abus de substances (Kessler et al. 2006).

(2) Association génétique

En 2007, Kendler réalise une analyse de comorbidité sur une population de paires de jumeaux (Virginia Twin Sample). Le modèle explicatif le plus solide isole deux facteurs génétiques distincts en plus d'un facteur environnemental : un premier facteur génétique associé fortement à la consommation de cocaïne et de cannabis et un deuxième facteur génétique plus fortement associé à la

consommation d'alcool, de nicotine et de caféine. Ce modèle est valide indépendamment du sexe. Il n'est pour autant pas possible de conclure à un rôle génétique majeur dans le développement des comorbidités psychiatriques des abus de substances (Kendler et al. 2007).

(3) Association par gravité du trouble

Un autre des éléments de cette complexité est la progressivité de l'*odds ratio* (OR) reliant les troubles psychiatriques aux troubles liés à l'usage de substance (plus le trouble lié à l'usage de substance est grave, plus le risque de présenter une pathologie psychiatrique est élevé). L'analyse de la base de donnée de l'OMS « *World Health Organization International Consortium in Psychiatric Epidemiology* » qui regroupait des séries d'études de cohorte dans six pays différents, montre une progression de l'OR reliant les troubles mentaux et liés aux substances selon la gravité du trouble : usage d'alcool OR=3.2, abus d'alcool OR=4.1, dépendance à l'alcool OR=4.7 (Merikangas et al. 1998). Si ces résultats suggèrent que la gravité du trouble lié à la consommation d'alcool (et autres substances) est corrélée avec une comorbidité psychiatrique plus importante, ils ne permettent pas pour autant de déterminer une priorité temporelle dans la progressivité.

(4) Association psychopharmacologique

Une autre association pouvant être recherchée est l'hypothèse psychopharmacologique de la consommation de substance : l'association de types particuliers de troubles mentaux avec la consommation de substances particulières, comme les troubles anxieux avec des substances qui ont des effets anxiolytiques et des troubles de l'humeur avec des substances qui ont des effets antidépresseurs. Malgré quelques études qui montrent un certain niveau de correspondance (Gandhi et al. 2003), représentant peut-être des tentatives d'automédication de certains troubles (Khantzian 1997), les études de plus grande envergure échouent à identifier un lien statistique fort entre trouble mental et type de substance consommée (Aharonovich et al. 2001). La poly-consommation et la disponibilité des substances sont des facteurs limitants pour la mise en évidence d'un tel lien.

d) Ordre d'apparition des troubles et âge de début des troubles

Un nombre important d'études épidémiologiques montre que les troubles mentaux débutent à un âge plus jeune dans la vie que les troubles liés à l'usage de substance (Kessler et al. 2006; Merikangas & Stevens 1998; Sareen & Chartier 2001). Cette donnée est plus forte pour les femmes que pour les hommes, elle est également plus forte pour les comorbidités à type de troubles des conduites, les troubles anxieux et moins forte (voire inversée chez les hommes) pour les troubles de l'humeur (Haesys et al. 2002).

Ces données sont confirmées par la base de l'OMS qui objective sur les courbes de Kaplan-Maier un âge médian de début des troubles situé entre le milieu de l'enfance et le début de l'adolescence pour l'anxiété et les *externalizing disorders*, et entre l'adolescence tardive et le début de la vie adulte pour les consommations d'alcool et de drogues (Andrade et al. 2000). Pour l'anxiété et les *externalizing disorders*, l'écart interquartile (nombre d'années entre le moment où 25% et 75% des troubles psychiatriques ont débuté) est inférieur à 10 ans. La situation est différente pour les troubles de l'humeur, l'âge de début des troubles est plus tardif et l'écart interquartile est beaucoup plus large (plus de 20 ans).

La figure 1 illustre la distribution d'âge de début de troubles mentaux et de troubles addictifs parmi une population de patients présentant le double diagnostic et dont le trouble mental est apparu avant le trouble addictif. L'âge médian de début des troubles mentaux est de 11 ans et de 21 ans pour les troubles addictifs. Les données solides qui ressortent de ces analyses sont : la grande majorité des troubles mentaux primaires débutent à l'adolescence, la durée médiane entre l'âge de début des troubles mentaux et addictifs se situe entre 5 et 10 ans (Kessler et al. 1994; Kessler 2004).

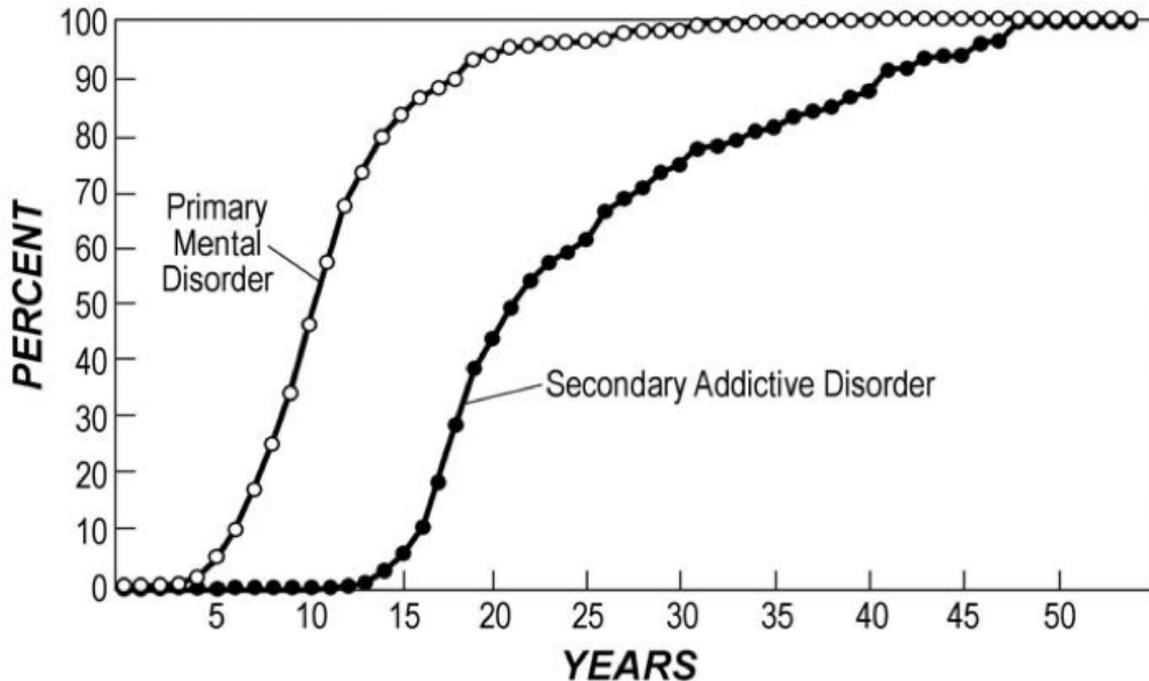


Figure 1 : Distribution cumulée de l'âge de début des troubles mentaux et addictifs chez des patients avec double diagnostic et trouble mental primaire (Kessler 2004)

Une fois la temporalité des troubles ainsi décrite se pose la question du caractère prédictif d'un trouble par rapport à l'autre.

e) Analyse d'associations prédictives

La méthodologie permettant d'établir l'ordre d'apparition des troubles n'est pas adaptée pour établir le caractère prédictif d'un trouble par rapport à l'autre. Les outils statistiques utilisés pour cet objectif font appel à des analyses de séries réciproques dans lesquelles sont distinguées deux séries qui correspondent aux troubles étudiés. Une des deux séries est considérée comme une covariable reliée au temps qui prédit l'apparition du trouble correspondant à l'autre série.

Kessler utilise cette méthode en utilisant comme unité d'analyse la variable personnes-années pour étudier les associations prédictives entre troubles psychiatriques primaires et la survenue de l'usage, de l'abus ou de la dépendance à une substance à partir de la base de données de l'OMS décrite antérieurement (Kessler et al. 2006). Le lien statistique de prédictivité est ainsi

établi. Cette prédictivité chez les patients avec troubles psychiatriques en rémission est beaucoup plus faible, suggérant un lien de causalité en plus du caractère prédictif.

Concernant le type de troubles psychiatriques impliqués, il est intéressant de constater que ces effets sont beaucoup plus importants pour les troubles décrits comme « *externalizing* » (troubles des conduites, comportement de type antisocial) que pour la plupart des « *internalizing disorders* ». Ceci suggère que les associations statistiques fortes entre usage de substances et « *externalizing disorders* » pourraient être dues à des effets liés au trouble d'usage de substance ou à un déterminant causal commun aux « *externalizing disorders* » et aux troubles d'usage de substance.

Concernant les « *internalizing disorders* », les phobies ont le lien de prédictivité le plus faible parmi les troubles anxieux, et les troubles bipolaires le lien de prédictivité le plus élevé parmi les troubles de l'humeur. La plupart de ces liens de prédictivité sont supérieurs chez les femmes par rapport aux hommes.

L'utilisation de données rétrospectives sur l'âge de début des troubles est un biais de ces études et les résultats d'études prospectives sont à prendre en compte. Ces études longitudinales sont concordantes, concernant par exemple les troubles des conduites : l'agressivité infantile précède la consommation d'alcool et est un prédicteur positif de développement de dépendance à l'alcool (McCord & McCord 1960; Jones 1968; Robins 1967). En revanche, les données des études longitudinales sur la temporalité d'apparition des « *internalizing disorders* » (troubles anxieux, troubles de l'humeur) et des troubles liés à l'usage de substance sont plus mitigées dans leurs résultats (Hagnell & Tunving 1972; Johnston & O'Malley 1986; Schuckit & Hesselbrock 1994; Vaillant 1996). Nombre de ces études utilisent des échelles dimensionnelles d'anxiété ou de dépression comme moyen d'évaluation (Holahan et al. 2001; Kaplow et al. 2001; Poikolainen et al. 2001; Wennberg et al. 2002). La plupart de ces études montre que des résultats augmentés aux échelles d'anxiété et de dépression sont prédictifs de la survenue de troubles liés à l'usage de substances. D'autres études sont moins catégoriques dans

leurs résultats comme celle de Kaplow (936 enfants et adolescents suivis sur 4 ans). Cette étude montre qu'un score élevé à l'échelle d'anxiété généralisée est prédictif positif de développement d'un trouble lié à l'alcool. En revanche, la mesure de la dimension « anxiété de séparation » est prédictif négatif de la survenue du même trouble (Kaplow et al. 2001). D'autres études font état de données non concordantes comme celle de Zimmerman : la phobie sociale et le trouble panique sont retrouvés dans cette étude comme des prédictifs positifs de survenue de troubles liés à l'alcool, alors que les autres troubles anxieux (agoraphobie, phobie spécifique, trouble anxieux généralisé) ne le sont pas (Zimmermann et al. 2003).

Ces données présentent deux grandes limites à leur interprétation. Premièrement, elles échouent à inclure un contrôle qui permettrait d'éliminer ou d'affirmer l'existence d'un déterminant causal commun au trouble psychiatrique dans un premier temps, puis au trouble lié à l'usage de substance. Cette limite implique de considérer le trouble psychiatrique comme un marqueur de survenue d'un trouble secondaire lié à l'usage de substance et non comme un facteur causal. La deuxième limite pour considérer le trouble mental comme causal du trouble addictif est le peu d'attention portée à l'existence de comorbidité au trouble psychiatrique primaire. Ces limites empêchent de pouvoir identifier des interventions de préventions ciblées. Il est nécessaire pour Kessler de pousser l'analyse statistique des données existantes des différentes études épidémiologiques afin d'obtenir des résultats nouveaux.

f) Eléments pronostics

Les études épidémiologiques prospectives permettent d'obtenir également des informations sur le cours de la pathologie en situation de double diagnostic. Ces études montrent de façon concordante une chronicité plus importante des troubles comorbides que des troubles pris isolément (Hagnell et al. 1986; Murphy 1990). Le croisement d'études épidémiologiques avec les données rétrospectives concernant les troubles psychiatriques et liés à l'usage de substance met également en évidence des troubles plus sévères et plus persistants si associés (Kessler 1995). Il est pourtant difficile de donner une signification précise à ces résultats. Le double statut peut être le reflet d'une

situation pathologique initiale plus sévère (Kovacs et al. 1989; Merikangas et al. 1988) ou bien de la survenue d'événements de vie traumatiques (Farris et al. 2003; Riggs et al. 2003). Certaines études tendent à démontrer que certains types de comorbidités sont plus corrélés au pronostic que d'autres. Pour illustration, les troubles des conduites primaires et le trouble de personnalité de type antisocial sont plus fortement prédictifs que les autres troubles psychiatriques du mauvais pronostic et de la sévérité de la dépendance alcoolique secondaire (Menuck 1983). Les raisons pouvant expliquer l'aggravation du pronostic en cas de double diagnostic sont la moindre efficacité des traitements comparée au diagnostic pur, la plus grande exposition aux facteurs environnementaux et des choix pharmacologiques restreints du fait de cette double condition (Kranzler & Rosenthal 2003).

Il n'existe actuellement pas d'étude spécifique explorant cette question d'une manière globale.

L'objectif principal de notre étude s'intègre dans ce questionnement.

Ces éléments épidémiologiques permettent de prendre conscience de l'ampleur de l'association des troubles psychiatriques et de l'alcoolodépendance. Des précisions cliniques permettent de mieux appréhender la complexité du double diagnostic.

2. Troubles induits, troubles indépendants

Pour aborder la question de la comorbidité psychiatrique chez le patient alcoolodépendant, il faut tenter de distinguer les troubles psychiatriques induits par la consommation d'alcool ou le sevrage, des troubles psychiatriques indépendants de la consommation d'alcool et des effets du sevrage.

Les personnes qui présentent un syndrome de dépendance à l'alcool ont plus de risque que la population générale de présenter des symptômes psychiatriques. Selon le DSM, un trouble mental induit par une substance est un trouble qui correspond aux critères diagnostics d'un trouble mental DSM, mais dont l'apparition a été induite par la substance.

Cette distinction est fondamentale pour le pronostic et le traitement de ces patients. Les troubles psychiatriques induits par la consommation d'alcool ou le sevrage vont régresser pour la plupart sur une période de 4 à 6 semaines d'abstinence. Ces éléments impactent directement la prise en charge à proposer au patient. Ainsi, un même symptôme présent en début de prise en charge chez deux patients différents peut, pour l'un, être induit par la consommation d'alcool ou le sevrage en alcool et pour l'autre, correspondre à une pathologie psychiatrique indépendante. Cela implique de repenser en cours de suivi l'intégration nosologique des différents éléments cliniques afin de proposer une prise en charge adéquate.

3. Enjeux de santé publique

Le double diagnostic représente un enjeu de santé publique à plusieurs titres. La comorbidité addictive qui se surajoute à un trouble psychiatrique aggrave l'impact de la pathologie sur le patient et sa famille (Clark 1994), aggrave les comportements de violences et de ruptures attribués au trouble mental (Swartz et al. 1998) et majore le coût financier de la pathologie (Dickey & Azeni 1996). En déstabilisant et aggravant le pronostic de la pathologie psychiatrique, en impactant la vie sociale, professionnelle et familiale, le double diagnostic doit être une préoccupation clinique et thérapeutique des professionnels de santé. Cela implique d'être attentif aux éléments cliniques du double diagnostic et de mettre en place une prise en charge intégrée.

4. Détection et évaluation

De nombreuses études montrent que le double diagnostic est sous diagnostiqué (Kahn et al. 1989). Dans son ouvrage sur le double diagnostic, Mueser décrit les étapes qui vont du dépistage du double diagnostic au traitement intégré. Il propose aux professionnels de santé :

- de systématiquement rechercher chez les patients psychiatriques la consommation de substance ;
- de classifier selon le DSM les différents troubles présents ;
- de réaliser une évaluation concernant les modes de consommation du patient et les zones d'ajustement possibles ;

- de réaliser une analyse fonctionnelle visant à identifier les facteurs de maintien de la consommation et ceux qui empêchent l'abstinence ou représentent un risque de rechute ;
- de réaliser un planning de traitement intégré visant le trouble addictif et le trouble psychiatrique en même temps (Mueser 2003).

Pour faciliter et améliorer la détection et la prise en charge du double diagnostic, Mestre-Pinto propose un outil diagnostique de dépistage des troubles psychiatriques qui vise les populations de patients présentant un trouble lié à l'abus de substance : le DDSI - *Dual Diagnosis Screening Instrument* - (Mestre-Pintó et al. 2013).

5. Principes généraux de prise en charge

L'importance du concept de prise en charge intégrée dans la littérature anglo-saxonne trouve probablement ses raisons dans les caractéristiques du système de santé américain qui est décrit comme fragmenté, difficilement accessible et peu efficace pour les patients présentant plusieurs troubles concomitants (Drake 2007). Même si les systèmes de santé européens peuvent parfois être décrits comme plus cohérents, les bases de la prise en charge intégrée sont utiles indépendamment du système. Drake décrit l'objectif de soin comme une double rémission. Mueser se détache de la prise en charge séquentielle qui implique la rémission d'un trouble pour accéder au soin du second (Mueser 2003).

Drake propose une prise en charge calquée sur l'entretien motivationnel et la stratégie de traitement des stades de Prochaska en insistant plus spécifiquement sur l'importance pour les soignants d'appréhender concomitamment les deux troubles présentés par le patient, l'intérêt des thérapies de groupes de patients présentant un double diagnostic et de la psycho-éducation familiale. Il propose comme caractéristiques souhaitables pour la prise en charge du double diagnostic qu'elle soit intégrée, progressive par pallier, claire pour le patient et individualisée (Drake 2007).

Mueser fixe comme objectifs à court-terme de la prise en charge du double diagnostic : la réduction de l'isolement social, la diminution de la sévérité

de l'abus de substance, l'amélioration de l'adhésion thérapeutique, la reconstruction d'un support socio-professionnel et la prévention de l'infection VIH (Mueser 2003). A long terme, la prise en charge vise l'abstinence, la connaissance de sa pathologie et des liens avec la consommation de substance, l'obtention d'un travail satisfaisant et un réseau social soutenant (Drake et al. 2006).

Il n'existe actuellement qu'une seule recommandation de société savante qui concerne spécifiquement le double diagnostic. En 2006, l'American Psychiatric Association dans sa guideline sur la prise en charge des troubles liés aux consommations de substances rapporte les éléments suivants concernant la prise en charge des troubles psychiatriques associés à une alcoolodépendance :

- La prise en charge psychosociale intégrée qui combine la prise en charge thérapeutique classique du trouble psychiatrique et celle de l'alcoolodépendance présente une efficacité validée (Drake et al. 2004; Barrowclough et al. 2001; Herman et al. 2000).
- De façon générale, les traitements recommandés pour traiter les patients alcoolodépendants sont efficaces chez les patients présentant une comorbidité psychiatrique. De même, les traitements pharmacologiques des troubles psychiatriques co-occurrents sont identiques aux traitements des troubles psychiatriques purs (American Psychiatric Association 2006).
- Il est préférable d'utiliser des médicaments faiblement addictogènes du fait d'un risque accru de mésusage médicamenteux chez les patients alcoolodépendants.
- Il faudra préférer la prescription de médicaments à faible létalité en cas d'overdose chez les patients présentant un haut degré de dépression, d'impulsivité ou des troubles du jugement.
- Du fait des risques de mésusage médicamenteux et de mauvaise observance, il faut veiller à prescrire de faibles quantités de médicaments et réévaluer l'intérêt des molécules à chaque re-prescription. Les mesures des taux sériques des molécules prescrites sont utiles pour l'adaptation des doses et l'évaluation de l'observance.

Les particularités liées au type de pathologie psychiatrique seront discutées dans les chapitres correspondant aux troubles spécifiques ci-dessous.

6. Troubles de la personnalité

a) *Epidémiologie*

Sur l'étude NESARC, Grant indique un taux de 28,6% de patients présentant au moins un trouble de la personnalité parmi les patients alcoolo-dépendants. Les troubles de la personnalité les plus fréquents sont dyssocial-antisocial (OR = 4,8), histrionique (OR = 4,7), dépendant (OR = 3,0) (Grant, Stinson, et al. 2004).

b) *Analyse des liens entre personnalités pathologiques et alcoolo-dépendance*

(1) Notion de personnalité pré-alcoolique psychanalytique

Le concept de personnalité pré-alcoolique est issu des travaux psychanalytiques qui sont synthétisés pour partie dans l'ouvrage « *Pour une psychanalyse de l'alcoolisme* » de Shentoub et De Mijolla (Mijolla & Shentoub 2004). Selon l'abord psychanalytique, la consommation d'alcool est considérée comme un « autotraitement » de l'angoisse permettant de supporter, d'oublier ou de lutter contre un conflit psychique ou une « faiblesse du moi ».

Sigmund Freud a souligné des fixations au stade oral du développement libidinal, la dimension orale de l'alcoolisme correspondant à une conduite profondément régressive. Les sujets alcoolo-dépendants adoptent des modalités relationnelles particulières marquées par la dépendance vis-à-vis de l'objet, l'immaturité affective et relationnelle, l'impossibilité de différer l'accession à un plaisir oral archaïque. L'oralité tient lieu de substitution de la vie sociale et sexuelle (Freud 1905). Cette théorie a été reprise par plusieurs psychanalystes au cours du 20^{ème} siècle (S. Ferenczi, K. Abraham). L'oralité rend compte de l'incapacité d'indépendance des individus alcoolo-dépendants,

de leur recherche obstinée de dépendance conjugale, professionnelle ou affective, et de leur perpétuelle protestation à cet égard. L'oralité peut devenir le mode relationnel exclusif du sujet alcoolo-dépendant. Le désir de la substance remplace progressivement les autres désirs.

Les alcoolisations répétées peuvent aussi procéder d'un comportement auto-agressif et parfois masochiste. Les conséquences familiales, sociales et professionnelles de la dépendance sont subies, parfois même recherchées. La consommation abusive d'alcool expose à une véritable déchéance sociale programmée.

Chez le patient *borderline*, plusieurs théories se penchent sur la fonction économique de l'alcoolisation. Tour à tour, l'alcool favorise la restauration narcissique ou permet l'harmonie avec l'environnement.

Dans la personnalité narcissique, l'alcool exerce une fonction de restauration narcissique. L'ivresse représente un mode d'accès à la toute puissance narcissique. J. Clavreul décrit ainsi l'alternative devant laquelle se trouve le sujet alcoolo-dépendant : une oscillation entre la confusion de l'ivresse avec son « Moi Idéal » et « l'Idéal du Moi » rejoint dans l'abstinence (Clavreul 1956).

Ces données issues de la psychanalyse ont été remises en cause progressivement comme peut l'illustrer l'histoire de l'addiction dans le DSM qui reflète dans sa classification l'évolution des connaissances neurobiologiques.

(2) Liens entre addiction et personnalité à travers les différentes éditions du DSM

L'évolution du DSM est intéressante pour illustrer les liens existants entre troubles de la personnalité et alcoolo-dépendance. En 1952, dans sa première édition, l'alcoolo-dépendance était classée parmi les troubles de la personnalité, les sujets présentaient une « personnalité addictive ».

Dans la deuxième édition, l'alcoolisme, la toxicomanie et les troubles sexuels restent dans le registre des « troubles de la personnalité et autres troubles mentaux non psychotiques ». Mais une distinction apparaît entre les éléments qui semblaient ressortir d'un trouble de la personnalité (alcoolisations

excessives épisodiques et alcoolisations excessives habituelles) et les symptômes physiques et psychiques de la dépendance à l'alcool.

A partir du DSM-III, les conduites de dépendances sont autonomisées, indépendantes des troubles de la personnalité.

Dans les dernières versions du DSM, il est décrit une association statistique de certains troubles de la personnalité avec le syndrome de dépendance.

Les travaux plus récents distinguant la notion de personnalité et celle de dépendance portent principalement sur la prévalence des différents troubles de la personnalité chez les individus alcoolo-dépendants (études de comorbidité ou d'association) et sur l'analyse des liens entre un type de personnalité pathologique et l'alcoolo-dépendance.

(3) Approche dimensionnelle

Les études actuelles s'attachent plus à décrire des dimensions de personnalité associées à l'alcoolo-dépendance qu'à décrire une vision catégorielle d'une « personnalité pré-alcoolique ».

Les dimensions psychopathologiques retrouvées dans l'alcoolo-dépendance sont :

- Immaturité, dépendance, quête affective, angoisse d'abandon, séparation, deuils pathologiques,
- Impulsivité, sentiment d'impuissance, désinhibition, tendance à la prise de risque, aux passages à l'acte et aux transgressions sociales.

L'alexithymie est une dimension importante à évaluer et à prendre en charge car fréquente dans l'alcoolo-dépendance. Elle représente un axe de prise en charge nécessaire afin de permettre au patient de désigner ses émotions et sentiments.

(4) Approche catégorielle

La personnalité antisociale est statistiquement plus fortement associée à l'alcoolo-dépendance. La prévalence à vie de la personnalité antisociale chez les alcoolo-dépendants est d'environ 15% chez les hommes et de 5% chez les

femmes; elle est 10 fois supérieure à celle de la population générale (Kessler et al. 1997). La personnalité antisociale est associée à un début plus précoce de la dépendance à l'alcool, une mauvaise compliance à la prise en charge et un plus mauvais pronostic de l'alcoolodépendance que les patients non comorbides (Rounsaville et al. 1987).

Pour les patients présentant les critères cliniques restrictifs de conduites antisociales (mépris, transgression des droits d'autrui) ayant débuté avant l'âge de 15 ans, apparues avant l'installation d'une dépendance à l'alcool, Schuckit a montré un risque plus élevé de polytoxicomanie, un parcours de vie plus volontiers marqué par de la délinquance et des épisodes de violence (Schuckit 1999).

La réduction des consommations permet de diminuer l'aggravation des problèmes juridiques et sociaux, et d'améliorer les chances de maintenir une insertion sociale (Gammeter 2002).

c) *Prise en charge*

Il n'existe pas de prise en charge spécifique répertoriée du double diagnostic trouble de la personnalité et alcoolodépendance. La prise en charge des patients présentant un trouble de la personnalité associé à l'alcoolodépendance est complexe et se base sur des thérapies axées sur la responsabilisation, l'affirmation de soi, la revalorisation narcissique, articulées sous formes de cures puis post-cures.

7. Troubles de l'humeur

a) *Trouble bipolaire*

(1) Données épidémiologiques

En 1913, Kraepelin écrivait dans le chapitre « Causes » du livre « La folie maniaco-dépressive » : « *L'alcoolisme existe chez environ un quart des malades de sexes masculin, mais il faut le considérer comme la conséquence des excès commis pendant l'excitation, et non comme une cause. On observe*

ici et là une coloration alcoolique des accès pathologiques, qui peut se manifester par des illusions auditives très vives, par l'audition de longs dialogues au contenu peu flatteur, par des illusions vues à la lumière des lampes, par des visions d'animaux, par des états d'angoisse nocturne avec sueurs et tremblements importants. J'ai vu quelquefois une affection maniaque débiter par un delirium tremens franc. » (Kraepelin 1913)

Le diagnostic de bipolarité est retrouvé dans différentes études : en moyenne 4 fois plus fréquemment chez les alcoolo-dépendants par rapport à la population générale, la prévalence de la bipolarité en population générale est de 1% alors qu'elle est de 4% chez les patients alcoolo-dépendants (Kessler et al. 1997; Alonso et al. 2004). Dans l'étude ECA, la prévalence d'un trouble de type abus de substance sur la vie entière des patients souffrant de troubles bipolaire est de 56,1%. Plus de 60% des troubles bipolaires de type 1 et presque 50% des troubles bipolaires de type 2 ont présenté un trouble de type abus de substance (Regier et al. 1990). Ainsi, le trouble bipolaire serait plus fréquemment associé à l'abus d'alcool ou d'autres substances que ne le seraient d'autres troubles psychiatriques majeurs tels que la schizophrénie (47%), la dépression sévère (27,2%), ou bien les troubles anxieux (Drake 2007).

Les patients ayant un problème de consommation de substances seraient plus souvent des hommes, en revanche les femmes atteintes de troubles bipolaires seraient plus à risque, comparativement à la population générale, de surconsommer de l'alcool (Frye et al. 2003). L'étude européenne ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*) montre que les jeunes femmes atteintes de troubles de l'humeur auraient un risque accru de présenter une surconsommation d'alcool (Alonso et al. 2004). Ces données doivent conduire à rechercher systématiquement un trouble bipolaire chez une femme ayant un abus ou une dépendance à l'alcool.

Dans une étude rétrospective de 188 dossiers de patients bipolaires, Feinman et Dunner montrent que dans 27% des cas l'apparition de l'alcoolo-dépendance est postérieure aux troubles de l'humeur et dans 19% des cas elle précède le trouble bipolaire (Feinman & Dunner 1996).

Chez les patients qui présentent le double statut alcoolo-dépendance et trouble bipolaire, les troubles de l'humeur apparaissent plus tôt et les états mixtes sont plus fréquents que dans le statut trouble bipolaire unique (Reynaud 2006).

(2) Etiopathogénie et aspects cliniques

Dans un tiers des cas, l'abus d'alcool pourrait être un moyen de lutter contre les symptômes du trouble bipolaire (automédication) pour certains patients, en particulier lors des phases maniaques. L'irritabilité et la désinhibition des accès maniaques et des états mixtes favorisent les alcoolisations. Ainsi, environ deux tiers des patients bipolaires augmentent leurs consommations d'alcool en phase maniaque (Brady & Sonne 1995).

Pour la majorité des patients étudiés, l'abus de substance précéderait le trouble bipolaire et aurait alors plutôt tendance à en masquer les symptômes, voire à retarder son diagnostic (Brousse et al. 2003)

Il semblerait par ailleurs que la comorbidité alcoolique dans les troubles bipolaires ne pourrait être reliée à un facteur génétique familial commun, mais serait plutôt l'expression d'une augmentation du risque de développer un trouble bipolaire chez un patient alcoolo-dépendant déjà vulnérable de par son appartenance à un groupe familial bipolaire. En outre, on pourrait supposer qu'un certain nombre de facteurs environnementaux épigéniques communs, comme le stress en particulier, favoriserait l'entrée dans les deux troubles (Brousse et al. 2003).

L'association alcoolo-dépendance et trouble bipolaire entraîne une morbidité accrue ainsi qu'un risque suicidaire augmenté (Salloum & Thase 2000). Le diagnostic peut être retardé par le caractère bruyant de l'alcoolo-dépendance (passages répétés aux urgences, hospitalisations) faisant réviser tardivement le diagnostic au profit de la bipolarité. Cette association est également corrélée à un plus grand nombre d'hospitalisations (Reich et al. 1974) et un temps avant la rechute plus faible (Tohen et al. 1990).

Hasin et al. ont développé un instrument diagnostique, le PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders)

permettant de distinguer les symptômes psychiatriques liés à l'abus d'alcool des éléments cliniques propres à la bipolarité (Hasin, Trautman, et al. 1996). Les signes plus spécifiques à rechercher seront les antécédents familiaux de bipolarité, les antécédents personnels d'épisodes maniaques, hypomaniaques ou à l'inverse de dépressions récurrentes, les effets de l'alcool comme une désinhibition marquée ou un effondrement thymique brutal, la survenue d'irritabilité, de désinhibition ou de tension nerveuse lors de la prise de molécules antidépressives.

L'enjeu du diagnostic du double statut est de proposer la prise en charge la plus adaptée : sevrage et thymorégulation.

(3) Prise en charge

La prise en charge du double statut alcoolo-dépendance repose sur le sevrage des consommations et une chimiothérapie thymorégulatrice.

(a) *Cure de sevrage*

La cure de sevrage représente la première étape de la prise en charge de l'abus et de la dépendance (ANAES 1999). Elle repose sur un accompagnement psychothérapique, sociothérapeutique et chimiothérapeutique.

Dans le cas d'une association à un trouble bipolaire, le patient doit être hospitalisé pour favoriser, après sevrage, l'introduction d'une chimiothérapie spécifique thymorégulatrice.

(b) *Chimiothérapie*

Les premières recommandations précises concernant la prise en charge des patients présentant le double statut trouble bipolaire et alcoolo-dépendance n'ont été publiées qu'en 2006 (Kleber et al. 2006).

Il est important de prévenir la survenue d'une manie induite par un antidépresseur. Azorin et Kaladjian suggèrent qu'une des meilleures stratégies est de commencer par introduire un thymorégulateur puis d'adjoindre dans un second temps un antidépresseur en fonction de la situation clinique (Azorin & Kaladjian 2009).

Il est à noter qu'il existe un faible nombre d'études contrôlées valides concernant le traitement des patients bipolaires souffrant d'alcoolodépendance.

(i) *Lithium*

Le lithium ne semblerait pas efficace dans certaines formes cliniques bipolaires telles que le trouble dysphorique, mixte, ou à cycles rapides, qui sont surreprésentées parmi les patients alcoolodépendants bipolaires (Dilsaver et al. 1993).

La présence d'un mésusage de substance serait prédictive d'une mauvaise réponse au traitement par lithium chez les patients bipolaires (Bowden 1995; Brady et al. 2002).

Par ailleurs, une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, réalisée en 1989, a testé l'efficacité du carbonate de lithium chez 457 patients alcooliques vétérans de l'armée américaine. Il s'avère que le traitement par lithium n'affecte en rien l'évolution de l'alcoolodépendance aussi bien chez les patients sans comorbidité thymique qu'avec comorbidité thymique (Dorus et al. 1989).

Mais d'autres études tendent à démontrer un effet positif du lithium sur les consommations d'alcool et la rechute (Fawcett et al. 1987; Young et al. 1981). Plus récemment, dans une revue de la littérature de 2010, le lithium est considéré comme efficace dans la prévention de la rechute alcoolique chez les patients bipolaires alcoolodépendants (Maremmani et al. 2010).

(ii) *Anticonvulsivants*

Il a été démontré que les molécules anticonvulsivantes comme la carbamazépine, le topiramate ou l'acide valproïque ont un intérêt dans les troubles bipolaires associés à une alcoolodépendance (Brady et al. 2002; Huguelet & Morand-Collomb 2005; Johnson et al. 2003; Mueller et al. 1997).

Il existe un avantage du topiramate par rapport au placebo dans les multiples dimensions de consommation d'alcool (Johnson et al. 2003).

Il existe un avantage du valproate comparativement au placebo dans la rechute des formes cliniques marquées par de fortes et irrépessibles consommations - craving, dipsomanie - (Brady et al. 2002).

Par ailleurs, il existe une efficacité du valproate dans le traitement des symptômes aigus et sévères du syndrome de sevrage alcoolique (Davis et al. 2000; Reoux et al. 2001).

Le double profil thérapeutique du valproate en fait, en théorie, une molécule de choix pour des patients souffrant de troubles bipolaires et d'alcoolodépendance.

Sur des études de petits nombres de patients toxicodépendants non contrôlées non en aveugle, il a été observé :

- Une efficacité dans la réduction des épisodes maniaques et dépressifs (Brady et al. 1995),
- Une efficacité dans la réduction des consommations d'alcool (Brady et al. 1995),
- La réduction chez certains patients de l'état de manque (Albanese et al. 2000).

Il important de noter l'hépatotoxicité et la pancréatotoxicité du valproate car elles surviennent dans une situation hépatique et/ou pancréatique parfois très altérée du fait des conséquences de l'intoxication éthylique (Arroyo & de la Morena 2001; Dreifuss & Langer 1987).

Sur le plan hépatique, l'élévation des enzymes hépatiques chez les patients utilisant du valproate est fréquente, mais est rarement associée à des symptômes cliniques et est réversible avec la diminution de dose ou l'arrêt de cette molécule (Arroyo & de la Morena 2001). Les perturbations biologiques ne sont pas un bon prédicteur de la gravité de l'atteinte hépatique. L'atteinte hépatique survient dans les premières semaines de traitement. D'autre part, l'hépatotoxicité idiosyncrasique fatale est rare ($P=0,2/10000$), l'âge jeune et les associations thérapeutiques accroissent ce risque.

Sur le plan pancréatique, l'élévation de l'amylase chez les patients asymptomatiques est classique (24%) (Asconapé et al. 1993). Pour Arroyo,

l'arrêt du valproate n'est pas nécessaire si les autres enzymes pancréatiques (élastase, lipase, trypsin) sont retrouvées à des taux normaux. Dans une série de pancréatites associées au valproate chez 39 patients (Asconapé et al. 1993), 77% sont apparues chez des patients de moins de 20 ans, 50% sont apparues dans les 3 mois après l'introduction du valproate et seulement 20% des patients étaient sous monothérapie de valproate. Le mécanisme de survenue correspond à une réaction idiosyncrasique (disposition personnelle particulière) non corrélée à la dose ou au taux sérique. Chez des patients alcoolo-dépendants ayant des antécédents de pancréatite, ces données seront à prendre en considération.

(iii) Antipsychotiques

Modell a montré en 1993 que l'halopéridol diminuait le craving et les quantités d'alcool absorbé (Modell et al. 1993). Les effets extra-pyramidaux limitent fortement l'utilisation d'halopéridol dans cette indication.

(iv) Associations médicamenteuses

Dans une revue de la littérature de 2004, il est noté que l'adjonction d'anticonvulsivants au lithium aurait une certaine efficacité sur le craving mais pas sur les consommations réelles (Levin & Hennessy 2004).

Les résultats des études ne sont toutefois pas univoques. Certaines études se sont intéressées à l'efficacité du divalproate de sodium en complément du traitement thymorégulateur pour réduire la consommation d'alcool et stabiliser l'épisode aigu bipolaire I chez des patients alcoolo-dépendants. Il a été mis en évidence une diminution du nombre de verres bu par jour de forte consommation (Book & Myrick 2005; Myrick & Brady 2003).

Calabrese considère que l'association valproate et lithium est plus efficace dans la prise en charge des phases maniaques que des phases dépressives des cycleurs rapides (Calabrese et al. 2003). Cette association diminuerait la consommation d'alcool chez les patients bipolaires (Salloum et al. 2005).

*(c) Prise en charge psychothérapeutique
des patients alcoolo-dépendants bipolaires*

Les états émotionnels variés et intenses des patients bipolaires rendent cette pathologie difficile à prendre en charge sur le plan psychothérapeutique. Les relations avec le thérapeute sont souvent affectées par ces états émotionnels, rendant important d'établir une relation thérapeutique fréquente et stable (Quello et al. 2005).

Weiss, Najavits et Greenfield ont développé une thérapie de groupe de type TCC ciblant les abus de substance chez les patients bipolaires : « Integrative Group Therapy ». Cette psychothérapie cible à la fois les symptômes thymiques et les symptômes de l'addiction. Elle a démontré dans un étude ouverte son efficacité pour réduire l'usage de substance et les troubles thymiques (Weiss et al. 2000).

Sans être spécifique du double diagnostic « bipolarité – alcoolo-dépendance », la psychothérapie interpersonnelle et l'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) est une psychothérapie des troubles bipolaires issue des thérapies interpersonnelles (TIP). Elle a fait preuve de son efficacité dans les troubles bipolaires en association au traitement médicamenteux. Cette psychothérapie combine une psycho-éducation, une approche comportementale visant à améliorer la régularité des routines quotidiennes dont le cycle de sommeil et une psychothérapie interpersonnelle qui aident les patients à mieux gérer les multiples problèmes psychosociaux et relationnels associés à cette pathologie. Cette psychothérapie a montré dans plusieurs études son efficacité dans la prévention des rechutes, l'amélioration du fonctionnement global et l'amélioration de la qualité de vie ressentie (Chambless & Hollon 1998; Miklowitz 2007; Miklowitz et al. 2007). Le caractère intégratif de cette psychothérapie pourrait représenter un atout majeur dans la prise en charge des patients bipolaires alcoolo-dépendants. Il manque à ce jour des études cliniques pour valider les TIPARS dans cette indication.

b) Dépression

(1) Données épidémiologiques

La prévalence d'une consommation problématique d'alcool dans une population de patients déprimés est en moyenne d'environ 16% (5-7% en population générale). Cette prévalence sur la vie entière de personnes ayant présenté un trouble dépressif passe à 30% (16-24% en population générale) (Sullivan et al. 2005).

Par ailleurs, 80% des alcooliques présentent des symptômes du spectre dépressif, un tiers d'entre eux présentent un épisode dépressif caractérisé (Schuckit et al. 1997). Sur un plan expérimental, même de faibles doses d'alcool entraînent des symptômes mineurs d'irritabilité et de tristesse de l'humeur (Schuckit 1987).

Comme évoqué précédemment, une question importante concerne le caractère primaire ou secondaire de la dépression dans l'alcoolodépendance. Il est possible de différencier :

- le trouble de l'humeur induit par la consommation chronique d'alcool ou survenant dans les suites du sevrage d'alcool
 - des études cliniques se sont intéressées aux prises d'alcool sur de longues périodes et objectivent l'induction d'états dépressifs avec augmentation des scores aux échelles de dépression (Gibson & Becker 1973),
 - ou bien l'aggravation de symptômes dépressifs préexistants (Aneshensel & Huba 1983),
- le trouble de l'humeur indépendant de la consommation d'alcool.

Ainsi, les dépendances alcooliques provoquées par une dépression sont bien plus rares que les dépressions déclenchées par l'alcoolodépendance (Reynaud & Collectif 2005).

La consommation d'alcool obère le pronostic de la dépression, augmente le risque suicidaire, altère le fonctionnement social et augmente les recours au système de soin (Sullivan et al. 2005).

L'étude des liens existant entre dépression et alcoolo-dépendance a été particulièrement éclairée par l'étude d'Hasin et coll. Cette étude a suivi sur 5 ans une cohorte de 127 patients présentant le double diagnostic alcoolo-dépendance et dépression. Elle met en évidence que le sevrage durable en alcool augmente nettement les chances de rémission de la dépression et dans une moindre mesure qu'il réduit les risques de récurrences dépressives (Hasin, Tsai, et al. 1996).

(2) Particularités liées au sexe

Les dépressions primaires compliquées d'alcoolisme sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Hesselbrock et coll. ont montré que l'alcoolisme précède la dépression dans 78% des cas chez l'homme alors que chez la femme, la dépression précède l'alcoolisme dans 66% des cas (Hesselbrock 1991).

L'alcoolisme chez les femmes dépressives est en faveur d'une pathologie du spectre d'un trouble de l'humeur. A l'inverse, les hommes présentant les critères diagnostics pour un épisode dépressif caractérisé et ceux d'alcoolo-dépendance correspondraient plutôt à deux pathologies distinctes.

(3) Risque suicidaire

Le risque suicidaire est plus élevé chez les patients présentant le double statut d'alcoolo-dépendance et de dépression. Les patients alcoolo-dépendants présentent une impulsivité plus importante qui peut expliquer cette majoration du risque suicidaire (Suominen et al. 1997). Parmi les patients déprimés la consommation d'alcool augmente la suicidalité (Cornelius et al. 1995).

Rossow s'est penché sur la mortalité par suicide chez les alcooliques norvégiens à partir de 40000 dossiers de conscrits suivis pendant 40 ans (Rossow & Amundsen 1995; Rossow et al. 1999) :

- Le risque de suicide sur la vie entière est de 0,63% chez les non alcoolo-dépendants et de 4,76% chez les alcoolo-dépendants, soit un risque multiplié par 7,6 ;

- Le risque relatif de suicide est de 6,9 en cas d'abus d'alcool
 - Risque plus élevé chez les sujets de plus de 40 ans : RR=12,8 (moins de 40 ans RR=4,5) ;
- L'abus d'alcool expose plus aux tentatives de suicides (RR=27,1) qu'aux suicides accomplis ;
- L'abus d'alcool se retrouve dans un tiers des tentatives de suicide et seulement dans 10% des suicides accomplis.

Cela souligne l'importance de la prise en charge de la dépression chez le patient alcoolo-dépendant.

(4) Prise en charge

(a) Rôle du sevrage dans la prise en charge de la dépression

Environ 40% des alcoolo-dépendants sont déprimés au moment de l'entrée en traitement, mais quatre semaines après un sevrage hospitalier, ce taux chute à 4% sans antidépresseur (Reynaud & Collectif 2005).

Sur une population présentant un épisode dépressif sévère et alcoolo-dépendants, après deux semaines d'abstinence, 80% des patients concernés ne présentent plus les critères d'EDM. De nombreuses dépressions sévères chez une personne alcoolique active ou récemment sevrée correspondent à un syndrome dépressif organique induit par la consommation d'alcool chronique, qui contrairement à l'EDM, se résout spontanément après une période de sevrage (Dackis et al. 1986).

Ces données encouragent à réaliser un sevrage complet et prolongé des consommations selon les recommandations toujours en vigueur (ANAES 1999).

(b) Traitement combiné de la dépression associée à l'alcoolo-dépendance

Les éléments évoqués dans le paragraphe précédent suggèrent nettement l'intérêt d'attendre au moins deux semaines avant de mettre en place une pharmacothérapie. Pour le Pr. Lejoyeux : « Les dépressions persistant après un mois de sevrage sont une indication de traitement antidépresseur. En

cas de risque suicidaire important, une hospitalisation en service de psychiatrie est indiquée. Le traitement antidépresseur, dans ces dépressions sévères, sera prescrit de manière plus précoce, sans attendre un mois de sevrage. Le choix d'un antidépresseur repose sur les critères d'efficacité et de tolérance habituels reconnus chez tous les déprimés. Il n'existe pas d'antidépresseur ayant fait la preuve d'une efficacité spécifique dans ces formes de dépressions » (Reynaud & Collectif 2005).

Les antidépresseurs améliorent le pronostic de la pathologie dépressive chez les patients alcooliques (Sullivan et al. 2005). Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont montré leur efficacité sur les symptômes thymiques mais une efficacité controversée sur les consommations d'alcool (Mariani & Levin 2004; Torrens et al. 2005). La diminution des consommations d'alcool apparaît plus nettement liée à l'amélioration thymique qu'aux antidépresseurs.

Il est important de prendre en compte la gravité de l'alcoolodépendance qui est corrélée à un pronostic péjoratif de l'évolution du trouble anxieux ou dépressif (Boschloo et al. 2012).

Les meilleurs résultats sont obtenus dans une prise en charge intégrée psychothérapeutique et pharmacologique. La combinaison fluoxétine et thérapie cognitivo-comportementale est effective sur les consommations d'alcool (Cornelius et al. 1997). Une étude comparative utilisant une thérapie cognitive et comportementale (TCC) ciblée sur la dépression et l'alcoolodépendance et la sertraline a montré que les patients bénéficiant de TCC + sertraline avaient une diminution des consommations d'alcool comparés aux patients TCC + placebo (Moak et al. 2003). L'ensemble de ces études est réalisé après une période initiale de sevrage d'au moins 2 semaines.

8. Troubles anxieux

(1) Données épidémiologiques

Les principaux troubles anxieux retrouvés associés à l'alcoolodépendance sont l'anxiété généralisée, le trouble panique et la phobie sociale. Leur prévalence en population de patients alcoolodépendants est nettement

augmentée par rapport à la population générale, comme le montre l'étude COGA (Tableau 3) (Schuckit et al. 1997).

	troubles anxieux	trouble panique	phobie sociale
sujets alcoolo-dépendants %	9,4	4,2	3,2
population générale %	3,7	1	1,2

Tableau 3 : résultats de l'étude épidémiologique COGA en population générale (Schuckit et al. 1997)

(2) Corrélations cliniques

L'irritabilité, les tremblements, l'instabilité, les troubles du caractère sont des éléments qui peuvent être communs aux troubles anxieux et aux troubles liés au sevrage. A l'exception du tremblement, les patients alcoolo-dépendants souffrant d'un trouble panique sont incapables de distinguer les signes anxieux des signes de sevrage (George et al. 1988).

Dans le DSM-IV, les formes d'anxiétés secondaires à l'alcoolisme sont décrites sous le terme de « trouble anxieux induit par une substance » et correspondent aux troubles anxieux dans les périodes de dépendance ou de sevrage ou dans le mois suivant le sevrage. Chez certains patients, l'anxiété peut représenter le symptôme principal du sevrage. Dans ce cas, l'anxiété est maximale le matin au réveil ou après de courtes périodes de sevrage. Cette anxiété est calmée par l'ingestion d'alcool.

Chez les patients phobiques, la consommation d'alcool à visée anxiolytique est fréquente. Les patients phobiques sociaux consomment ainsi de l'alcool avant de prendre la parole en public pour ses propriétés anxiolytiques, désinhibitrices ou psychostimulantes. Il est classiquement retrouvé un rebond anxieux au décours de l'intoxication alcoolique. Les alcoolismes associés à une phobie sociale sont ainsi plus sévères (Thomas et al. 1999). Les périodes de plus forte consommation d'alcool sont associées à une aggravation des symptômes phobiques (Lépine & Pélissolo 1998).

(3) Prise en charge

De nombreux symptômes du sevrage peuvent être communs avec des symptômes des troubles anxieux. Il est fréquent que les symptômes liés à un trouble anxieux disparaissent avec la fin du sevrage (Brady & Verduin 2005). Il est classiquement admis que les symptômes de sevrage peuvent durer environ sept jours et disparaissent avec la poursuite de l'abstinence. De même, les symptômes anxieux induits par les intoxications alcooliques disparaissent souvent avec la poursuite de l'abstinence alcoolique (Miller 1997).

(a) *Prise en charge pharmacologique*

L'utilisation des benzodiazépines est controversée. Elles sont efficaces dans le traitement des attaques de panique et de l'anxiété anticipatrice (Adès 1988), mais le risque de dépendance aux benzodiazépines est réel. Pour Reynaud, ce risque n'interdit pas leur usage dans le cadre d'une prescription prenant en compte les bénéfices et risques pour le patient. Les patients alcoolo-dépendants les plus exposés au risque de dépendance aux benzodiazépines étant les alcoolo-dépendances à début précoce et celles associées à un trouble de la personnalité de type antisocial. Pour d'autres, l'usage de benzodiazépines chez des patients présentant un abus de substance est non recommandé (Fatséas et al. 2010).

Les antidépresseurs tricycliques sont les mieux validés dans la prise en charge des troubles anxieux mais leurs effets indésirables et leur toxicité les excluent du traitement de première ligne. Seront préférés les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ou des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradréline (Brady & Verduin 2005).

Dans une revue de littérature de 2002, Cornelius rapporte que la buspirone est jugée efficace pour les patients alcoolo-dépendants avec une anxiété comorbide (Cornelius et al. 2002). Seule représentante de la famille des anxiolytiques sérotoninergiques, indiquée dans l'anxiété généralisée, la buspirone est un agoniste partiel 5HT1A. Ses avantages sur les benzodiazépines sont l'absence d'interaction avec l'alcool, les benzodiazépines et les sédatifs-hypnotiques, l'absence de dépendance et de symptômes de

sevrage après une longue période d'utilisation. Ceci en fait théoriquement une molécule idéale pour des patients ayant des troubles d'abus de substance. Elle présente l'inconvénient d'avoir un délai d'action long, proche de celui des antidépresseurs (Stahl 2002).

(b) Prise en charge psychothérapeutique

Les TCC sont hautement validées dans la prise en charge de l'anxiété de l'ensemble des troubles anxieux du DSM lorsque réalisées par des thérapeutes confirmés et selon des protocoles standardisés.

Les quelques études intégrant des prises en charge psychothérapeutiques dans le traitement des troubles anxieux associés à un abus de substance ont été colligées en 2009 par Hesse. Il en ressort que les interventions psychothérapeutiques augmentent significativement le nombre de jours d'abstinence, la diminution des symptômes et du risque de rechute non-significativement. Les prises en charge psychothérapeutiques uniques ne sont pas suffisantes pour la prise en charge des troubles anxieux associés à un abus de substance (Hesse 2009). Une prise en charge médicamenteuse intégrée (médicamenteuse et psychothérapeutique) est nécessaire lorsque le trouble anxieux est avéré.

La prise en charge intégrée la plus validée dans les troubles anxieux associés à un abus de substances (opiacés) est l'association TCC et antidépresseur (Fatséas et al. 2010).

L'utilisation des thérapies d'exposition imaginaire peut-être bénéfique mais doit l'être de façon précautionneuse et secondairement au contrôle de l'utilisation de substance, car l'anxiété associée aux thérapies d'exposition peut accroître les consommations de substances.

9. Troubles psychotiques

a) Schizophrénie

Il existe une association fréquente entre schizophrénie et alcoolodépendance. Selon les études, la prévalence de la schizophrénie chez les alcooliques varie entre 1 et 33%.

En France, la prévalence vie entière des « syndromes d'allure psychotique » retrouvés par le questionnaire MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) est de 2,7% (Bellamy et al. 2004). La prévalence de consommations d'alcool abusives chez les patients atteints de schizophrénie varie entre 15 et 35%. Une étude de Batel et Lejoyeux ayant porté sur 92 patients schizophrènes retrouve 32,6% pour l'abus et la dépendance, un profil spécifique: homme jeune, déprimé avec un émoussement affectif et une consommation à effet biphasique, anxiolyse et euphorisation dans un premier temps puis augmentation de l'anxiété dans un second temps (Batel et al. 1993).

La consommation d'alcool chez les patients schizophrènes est déterminée par un ensemble complexe de facteurs. Les raisons de consommation d'alcool sont communes pour nombre d'entre elles avec les patients non-comorbides, mais certains éléments biologiques, psychologiques ou socio-environnementaux peuvent contribuer au taux particulièrement élevé de troubles addictifs dans cette population.

Il existe trois hypothèses concernant les facteurs biologiques. En premier lieu des cliniciens et chercheurs ont proposé l'hypothèse d'une consommation de substance dans le but de diminuer les symptômes de la schizophrénie ou les effets secondaires des traitements antipsychotiques (Chambers et al. 2001). Il n'y a pas assez d'éléments cliniques validés qui permettent d'affirmer cette hypothèse. En effet, les consommations de substances débutent fréquemment avant le début de la maladie et les substances utilisées ont plutôt tendance à exacerber les symptômes qu'à les diminuer (Chambers et al. 2001).

Une deuxième hypothèse repose sur la neuro-physiopathologie de la schizophrénie qui accentuerait le renforcement positif des effets de la substance. Une base neuro-physiologique commune prédisposerait les patients à ces deux troubles. Cette base neuro-physiologique impliquerait la dérégulation de la neurotransmission dopaminergique. Ce modèle pourrait être corroboré par la tendance des patients schizophrènes à préférer des substances comme la nicotine ou certains antipsychotiques qui augmentent la transmission dopaminergique dans certaines zones du cerveau (Chambers et al. 2001).

La troisième hypothèse suggère que les patients schizophrènes sont particulièrement vulnérables aux effets négatifs de l'usage de substances. En utilisant des doses relativement faibles, les patients schizophrènes développeraient des troubles comportementaux rapidement détectés et diagnostiqués comme troubles liés à l'usage de substance (Mueser et al. 1998).

Sur les plans psycho-social et environnemental, les patients schizophrènes présentent également une susceptibilité à la consommation d'alcool. Le milieu social défavorisé, l'ennui, favorisent la consommation de substance. Par ailleurs, la consommation de substance peut faciliter une impression d'identité et d'appartenance à un groupe social (Dixon et al. 1990).

Ces éléments participent au taux élevé de dépendance à l'alcool chez les patients schizophrènes.

Si l'apparition de symptômes psychotiques aigus en période de sevrage doit faire évoquer des éléments psychotiques d'origine schizophréniques, ils doivent surtout faire rechercher des psychoses induites par l'alcool.

b) Troubles psychotiques induits par l'alcool

A l'instar des troubles de l'humeur, il est important de reconnaître les troubles psychotiques induits par l'alcool afin d'établir la prise en charge la mieux adaptée. Les troubles psychotiques induits sont nombreux : les idées fixes post-oniriques, l'hallucinoïse des buveurs de Wernicke, la psychose hallucinatoire chronique des buveurs ainsi que les délires de jalousie et de persécution.

(1) Les idées fixes post-oniriques

Les idées fixes post-oniriques apparaissent après un épisode de *delirium tremens*, ou après un délire subaigu. Elles correspondent à la persistance d'une idée délirante qui n'est pas critiquée, après la résolution de l'accès. L'idée reste isolée de tout le contexte clinique de l'accès, ce dernier tombant sous le coup de l'amnésie post-confusionnelle. L'idée fixe disparaît le plus souvent en 2 à 3

mois, sauf en cas de réactivation par un nouvel accès de délire aigu ou subaigu.

(2) Hallucinoze des buveurs de Wernicke

L'hallucinoze des buveurs survient dans deux types de situation : soit dans le cadre d'un délire subaigu (manifestations de sevrage) ; l'hallucinoze représente alors une forme clinique où les hallucinations à type d'automatisme mental dominant le tableau clinique, en l'absence de confusion ou d'onirisme. Soit elle survient dans le cadre d'un excès alcoolique.

Le tableau clinique est dominé par un syndrome délirant subaigu avec hallucinations acoustico-verbales, automatisme mental ; la thématique est classiquement menaçante et hostile avec une participation affective anxieuse totale. Ce syndrome délirant présente une recrudescence vespérale avec possibilité de troubles du comportement graves et de passage à l'acte. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement (sevrage et neuroleptique), en quelques semaines, avec la disparition du tableau hallucinatoire. Toutefois, le passage à la chronicité n'est pas exceptionnel, on parle alors de psychose hallucinatoire chronique des buveurs où le pronostic est beaucoup plus sombre.

(3) Psychose hallucinatoire chronique des buveurs

La psychose hallucinatoire chronique des buveurs est la forme la plus fréquente des délires alcooliques chroniques, elle débute de façon brutale après un état confuso-onirique. Le syndrome délirant se caractérise par des hallucinations acoustiques et visuelles, imaginations et fabulations ; la thématique s'axe autour de la jalousie et de la persécution. La participation affective est moindre que dans l'hallucinoze des buveurs. L'évolution se fait vers une détérioration mentale progressive ou vers un enrichissement du délire. Même correctement traité, le pronostic global reste sombre.

(4) Délire de jalousie et délire de persécution

La survenue d'un délire paranoïaque est particulièrement fréquente dans le cadre de l'alcoolisme chronique. La personnalité sous-jacente de tels patients présente souvent des traits de caractère paranoïaque ou sensitif. Le délire survient souvent à l'occasion d'ivresses, plus rarement après une phase onirique et persiste après, le soupçon naît puis, peu à peu s'enrichit d'une façon extensive. « Les amants se multiplient à mesure que progresse le délire » (Ey). Le délire est systématisé, de mécanisme interprétatif. La thématique est presque toujours la jalousie et peut s'enrichir d'une thématique hypochondriaque, homosexuelle, incestueuse.

La participation affective est massive, passionnelle, les réactions hétéro agressives sont particulièrement à craindre chez le patient désinhibé par l'alcool.

c) *Prise en charge*

(1) Approche psychopharmacologique

L'association de l'alcool-dépendance à une psychose vient compliquer et rendre plus difficile le traitement de ces deux pathologies. Cette association implique un suivi plus rapproché, une association d'un traitement neuroleptique à un traitement de l'alcool-dépendance. Il existe une majoration du risque de rupture thérapeutique.

Cette association peut aboutir plus fréquemment que les pathologies isolées à des hospitalisations sous contrainte.

L'utilisation de neuroleptiques et, éventuellement, de neuroleptiques à action prolongée est utile chez le patient alcool-dépendant atteint de schizophrénie. Les neuroleptiques à action prolongée seraient susceptibles d'améliorer la compliance des patients schizophrènes et de faciliter la double prise en charge psychiatrique et alcoolologique.

L'antipsychotique atypique clozapine est considérée comme étant efficace sur la réduction des consommations d'alcool et de cannabis (Buckley 1998; Buckley et al. 1994; San et al. 2007).

(2) Prise en charge psychothérapeutique

La prise en charge psychothérapeutique de patients alcoolo-dépendants et présentant un trouble psychotique est commune aux patients psychotiques ayant un trouble d'usage de substance (Kelly et al. 2012).

Drake propose que le traitement soit une prise en charge intégrée, il insiste sur l'engagement du patient et le travail motivationnel basé sur le modèle trans-théorique de Prochaska et DiClemente (Drake et al. 2004; Prochaska & DiClemente 1992).

Une récente étude suggère l'efficacité d'une combinaison d'entretiens motivationnels, thérapies cognitivo-comportementale et thérapies familiales sur la réduction des usages de substances dans un échantillon de patients schizophrènes (Barrowclough et al. 2010).

James a publié une étude en 2004 qui appuyait la prise en charge sur une thérapie de groupe de 90 minutes par semaine chez un groupe de patients motivés et constamment encouragés à poursuivre la prise en charge. Il a montré une efficacité tant sur la symptomatologie psychotique que sur les abus de substance (James et al. 2004).

Ces prises en charge peuvent être complexes, il manque des études de plus grande échelle.

Données épidémiologiques :

- la présence d'un trouble psychiatrique chez une personne donnée augmente le risque de présenter une dépendance à l'alcool
- les femmes dépendantes à l'alcool présentent plus fréquemment un trouble psychiatrique que les hommes dépendants à l'alcool
- la dépression est plus fréquemment antérieure aux troubles liés à l'alcool chez les femmes que chez les hommes
- la grande majorité des troubles mentaux primaires débutent à l'adolescence, la durée médiane d'apparition du trouble addictif se situe entre 5 et 10 ans
- les troubles des conduites, le comportement antisocial et le trouble bipolaire sont les troubles les plus prédictifs de survenu d'un abus de substance
- la présence d'une dépendance à l'alcool chez une personne donnée augmente le risque de présenter un trouble psychiatrique
- les patients présentant un double diagnostic sont plus fréquemment de sexe masculin, jeunes et de niveau d'éducatif scolaire faible

Conséquences du double diagnostic :

- augmentation des risques de retard diagnostic
- moindre compliance au traitement
- moindre efficacité du traitement
- aggravation du fonctionnement global
- augmentation des idées suicidaires
- risque de chômage majoré
- augmentation des comorbidités somatiques

Recommandations générales pour la prise en charge

- établir une prise en charge bio-psycho-sociale intégrée des deux troubles simultanément
- traiter pharmacologiquement les troubles psychiatriques co-occurents de façon identique aux traitements des troubles psychiatriques purs
- utiliser des molécules faiblement addictogènes
- utiliser des médicaments à faible létalité en cas de surdosage (risque suicidaire élevé)
- réévaluer fréquemment la prescription médicamenteuse dans son indication, son dosage et sa durée

Tableau 4 : résumé des données de la littérature

III. Etude clinique

A. Objectifs

L'objectif général de notre travail est d'explorer et illustrer, à partir des données recueillies au cours du projet soutenu dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) régional de 2005 « *Statut alcoolique 24 mois après une demande de sevrage en psychiatrie : Evaluation des parcours thérapeutiques avec constitution d'une sérogénothèque spécifique* », les liens existant entre comorbidités psychiatriques et dépendance à l'alcool.

Notre objectif principal est le suivant : évaluer l'influence du double diagnostic (comorbidité psychiatrique) sur le pronostic de l'abstinence entre M0 et M24. L'hypothèse principale étant : le double diagnostic aggrave le pronostic de l'abstinence au cours d'un suivi de 2 ans après un sevrage en alcool.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Décrire les caractéristiques de l'échantillon de patients alcoolo-dépendants en fonction des comorbidités psychiatriques ;
- Rechercher les autres facteurs en lien avec un bon pronostic de l'alcoolo-dépendance chez les patients comorbides
 - Sexe
 - Age
 - Score de Beck
 - Traitement par antidépresseurs.

B. Méthodologie

1. Description du projet

a) Généralités

Dans le cadre du PHRC de 2005, le Département de Recherche et de Développement (DRD) du Centre Hospitalier Esquirol (CHE) a initié un projet visant à détailler le parcours de soins durant 24 mois de patients dépendants alcooliques hospitalisés pour sevrage. Il s'intitule « *Statut alcoolique 24 mois*

après une demande de sevrage en psychiatrie : évaluation des parcours thérapeutiques avec constitution d'une sérogénothèque spécifique ».

De septembre 2007 à septembre 2010, le DRD du CHE a organisé le suivi d'une cohorte de patients ayant pris conscience de leurs troubles liés à une consommation abusive d'alcool.

b) Population incluse

(1) Recrutement

A été inclus dans le projet tout sujet, sans limite d'âge, faisant une demande de sevrage alcoolique auprès d'un praticien hospitalier du CHE de Limoges, pour une prise en charge ambulatoire ou en hospitalisation, quel que soit son mode de consommation d'alcool et ses co-morbidités psychiatriques et/ou somatiques (en dehors des pathologies graves à évolution fatale proche).

(2) Les critères d'inclusion

Sont inclus dans le projet, après obtention de leur consentement éclairé écrit, les sujets ayant fait une démarche de demande de sevrage alcoolique auprès d'un praticien hospitalier du CHE de Limoges et domiciliés en région Limousin et/ou pouvant être suivis pendant 24 mois.

(3) Les critères de non-inclusion

Ne sont pas inclus dans le projet les sujets :

- refusant d'y participer ;
- présentant un trouble lié à leur mésusage d'alcool mais ne demandant pas de sevrage alcoolique auprès d'un praticien hospitalier ;
- sans résidence identifiable ou de passage dans la région ;
- atteints d'une pathologie organique létale dont le terme est manifestement inférieur à 24 mois ;
- dont les capacités cognitives sont altérées (illettrisme, démence moyenne à sévère, déficience intellectuelle moyenne à sévère).

c) Recueil des données

(1) Déroulement

Le recrutement a débuté le 1^{er} mars 2006 dans les différentes unités de soins du CHE de Limoges. Initialement prévu sur une durée d' 1 an, le délai d'inclusion a dû être reporté à fin septembre 2007 afin d'atteindre 330 participants (objectif de 300 dossiers complets).

Devant toute demande de sevrage alcoolique adressée à un praticien hospitalier investigateur exerçant au CHE, après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, il a été proposé à la personne de participer à l'étude. Tout médecin exerçant au CHE de Limoges, y compris les internes sous la surveillance d'un sénior, ont pu recueillir les données de l'étude. Le dossier constitué a été adressé au DRD qui a centralisé l'ensemble des données.

(2) Inclusion

Les éléments nécessaires à l'inclusion étaient les suivants :

- un entretien médical ;
- la rédaction par le médecin du cahier d'observation M0 sur un support papier ou informatique ;
- un prélèvement sanguin adressé au laboratoire du CHE ;
- la passation de l'auto-questionnaire AUDIT et de l'échelle de dépression de Beck.

(3) Suivi

Les patients ont été réévalués tous les 6 mois : en consultation, lors d'une hospitalisation éventuelle, ou par entretien après prise de rendez-vous avec l'infirmière de recherche du DRD.

Le DRD a géré les relances auprès des médecins et des participants.

Le suivi comprend :

- un entretien médical ou infirmier ;
- le recueil des données par le médecin ou l'infirmière sur le cahier de suivi M6, M12, M18, M24 sur support papier ou informatique ;
- un prélèvement sanguin adressé au laboratoire du CHE ;
- la passation des auto-questionnaires AUDIT et Beck par le participant.

d) Données recueillies

Le contenu du dossier constitué est le suivant :

- les données socio-démographiques (sexe, âge, situation matrimoniale, mode de vie, situation professionnelle, ressources principales, mesures de protection) ;
- le statut alcoolique ;
- le diagnostic clinique et les comorbidités psychiatriques et/ou somatiques ; les patients comorbides décrits dans l'étude correspondent aux patients qui présentent un trouble psychiatrique selon le DSM-IV-R ;
- les traitements en cours, notamment les psychotropes ;
- l'auto-questionnaire AUDIT à M0, M12 et M24 ;
- l'échelle abrégée de dépression de BECK à tous les suivis ;
- le bilan biologique (complet à M0 et M24, mesures de VGM et γ GT aux autres suivis) ;
- les actes hospitaliers (actes médicaux et infirmiers) et séquences de soin (prise en charge en hospitalisation complète et/ou de jour sur le CHE).

e) Outils d'évaluation

(1) Evaluation de la dépendance

(a) *Score Audit* (annexe 1)

Le questionnaire AUDIT (Alcohol-Use Disorders Identification Test) est développé sous l'égide de l'OMS - Organisation Mondiale de la Santé -

(Saunders et al. 1993). Il explore les comportements des douze derniers mois de la vie de l'individu et concerne donc les problèmes d'alcool actuels. Les items de l'AUDIT ont été construits notamment pour aider à discriminer les consommations nocives et la dépendance. C'est une méthode simple qui permet de dépister les consommations d'alcool abusives.

Ce questionnaire se propose globalement d'explorer :

- la fréquence et la quantité consommée, sorte de « consommation déclarée d'alcool » ;
- la dépendance ;
- les problèmes rencontrés du fait de cette consommation.

Il consiste à répondre de manière autonome à 10 items, cotés de 0 à 4. Dans sa version française, il permet de répartir les consommateurs selon leur dépendance de la manière suivante :

- score strictement inférieur à 7 chez l'homme, ou 8 chez la femme : consommation à risque ;
- score entre 7 et 12 chez l'homme, ou 8 et 11 chez la femme : mésusage ;
- score strictement supérieur à 12 chez l'homme ou 11 chez la femme : alcoolo-dépendance.

(2) Evaluation de la dépressivité : l'échelle de Beck

L'*Inventaire de dépression de Beck* ("*Beck Depression Inventory*", BDI), a été publié pour la première fois en 1961 par le psychiatre Aaron T. Beck (1) et révisé en 1996 (*BDI-II*) pour tenir compte notamment des critères diagnostiques actuels de la dépression. L'utilisation de ce test est répandue dans la recherche et la pratique médicales et psychologiques.

Ce test est composé de 21 items concernant des symptômes de dépression tels que l'irritabilité, le découragement, la culpabilité, le sentiment d'être puni, le ralentissement psychomoteur ou l'agitation, l'insomnie, la fatigue, la perte d'énergie, la perte d'appétit, la perte de libido.

Le score varie de 0 à 39 :

- 0 à 3: pas de dépression ;
- 4 à 7 : dépression légère ;
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée ;
- 16 et plus : dépression sévère.

L'inventaire de Beck n'est pas validé pour établir le diagnostic d'une dépression (qui impose un examen médical). Il est fiable pour établir une surveillance et mesurer l'évolution d'une symptomatologie dépressive. Il est validé chez le patient dépendant à l'alcool (Beck et al. 1988).

(3) Evaluation de l'abstinence

L'abstinence est évaluée à M6, M12, M18 et M24 sur un plan clinique par un entretien clinique avec un médecin clinicien (déclaration des consommations d'alcool par le participant) et sur le plan biologique par la concordance d'un VGM inférieur à $96 \mu^3$ et des gammaGT ayant diminué de moitié par rapport au dernier contrôle ou un retour à des valeurs normales ($< 52\text{UI/mL}$ pour les hommes et $< 32\text{UI/mL}$ pour les femmes selon les normes du laboratoire d'analyses).

La rechute est déterminée par un suivi objectivant une inabstinence clinique ou biologique suivant une période d'abstinence. Un patient rechuteur est un patient avec au moins une rechute.

Nous nous sommes basés sur 3 critères pour évaluer l'abstinence :

1) analyse de l'abstinence complète sur 24 mois dans deux populations définies selon des critères différents :

- Population *a* : patients ayant participé à l'ensemble des quatre suivis
 - Sont considérés comme abstinent jusqu'à M24 les patients qui présentent les critères biologiques et cliniques d'abstinence aux quatre temps du suivi ;

- Sont considérés comme non abstinents les patients qui ne présentent pas les critères cliniques et/ou biologiques à au moins des quatre temps du suivi.
- Population *b* : patients ayant participé à au moins un temps des quatre suivis
 - Sont considérés comme abstinents jusqu'à M24 les patients qui présentent les critères biologiques et cliniques d'abstinence aux quatre temps du suivi ;
 - Sont considérés comme non abstinents les patients qui ne présentent pas les critères cliniques et/ou biologiques à au moins des quatre temps du suivi ;
 - Sont exclus les patients abstinents lors des suivis mais pour lesquels il manque un ou plusieurs suivis (risque de faux abstinents).

2) analyse des proportions d'abstinences et d'inabstinences

Nous avons comparé le nombre d'abstinences par rapport au nombre de suivis, ainsi que le nombre d'inabstinences documentées par rapport au nombre de suivis en fonction du statut comorbide.

3) analyse des patients ayant fait une rechute

Nous avons étudié s'il existait un lien entre patients rechuteurs et non rechuteurs en fonction du statut comorbide.

2. Traitements des données

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart type pour les variables continues quantitatives (âge, scores de Beck, score d'AUDIT, etc.) et sous la forme de pourcentage et d'effectifs pour les variables quantitatives (genre, statut d'abstinence, diagnostics posés, existence de comorbidité, etc.).

Les comparaisons de distribution des variables quantitatives entre groupes ont été réalisées en utilisant le test non paramétrique de Kruskal-Wallis (Mann Whitney lorsqu'il n'y avait que deux groupes à comparer) en raison de la distribution non normale de ces variables.

Les comparaisons de répartition des variables qualitatives ont été réalisées par le test de Chi2. Le test de Fischer était utilisé lorsque les effectifs des groupes étaient faibles.

Les relations de dépendance de variables ont été explorées par le test de régression simple, ou de régression multiple lorsque l'influence de plusieurs variables combinées devait être étudiée (effet de l'âge, du genre et de l'existence d'une comorbidité) sur le statut abstinent / non abstinent.

Le logiciel utilisé était le logiciel Systat dans sa version 11 pour Windows. $P < 0.05$ était retenu comme significatif.

C. Résultats

1. Description de la cohorte

Avant de présenter les résultats de notre étude, nous indiquons les données mises en évidence par le DRD dans le rapport d'analyse édité à la fin de l'analyse des résultats de l'étude.

a) Reprise des données générales de la cohorte

Les caractéristiques générales de la cohorte à l'inclusion correspondent à une population essentiellement masculine et jeune (Tableau 5).

Nombre de personnes incluses	330
Age (années)	45,2 (\pm 10,2)
Sex-ratio (H/F)	3,6
Pourcentage de personnes en couple	43,60%
Taux d'activité professionnelle	44,60%
Score de Beck Moyen	13,53 (\pm 7,11) (8 à 15 : <i>dépression d'intensité moyenne à modérée</i>)
AUDIT Moyen	26,90(\pm 7,75) (> 13 : <i>dépendance à l'alcool</i>)
Perdus de vue à M24	20,30%

Tableau 5 : résumé des caractéristiques générales de la cohorte à l'inclusion

Concernant les déterminants de l'abstinence, une personne qui a plus de 60 ans a 6 fois plus de chance d'être abstinent au bout des 24 mois de suivi qu'un patient de moins de 30 ans. Par ailleurs, les femmes ont 2 fois plus de chance d'être abstinente à 24 mois.

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes attachés à présenter les résultats qui ont trait aux comorbidités psychiatriques uniquement.

Pour faciliter la lecture, les résultats sont présentés sous forme de graphiques dont les tableaux de données sont rassemblés en annexe.

b) Données cliniques, comorbidités

Sur la cohorte à l'inclusion, 42,4% des patients présentent un double diagnostic (alcoolo-dépendance et trouble psychiatrique). Le trouble dépressif est la plus fréquente des comorbidités, suivi par les troubles psychotiques et anxieux comme illustré sur la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Le pourcentage de patients présentant un double diagnostic passe à

Le pourcentage de patients présentant un double diagnostic passe à 53% lorsqu'on considère le suivi sur les 24 mois (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les prévalences de l'ensemble des comorbidités psychiatriques sont augmentées au cours du suivi de 24 mois. L'augmentation des comorbidités se fait surtout à la faveur des troubles de l'humeur : dépression et bipolarité. L'ordre de fréquence des pathologies observées est identique lorsqu'on compare les données à l'inclusion et les données sur les 24 mois de suivi.

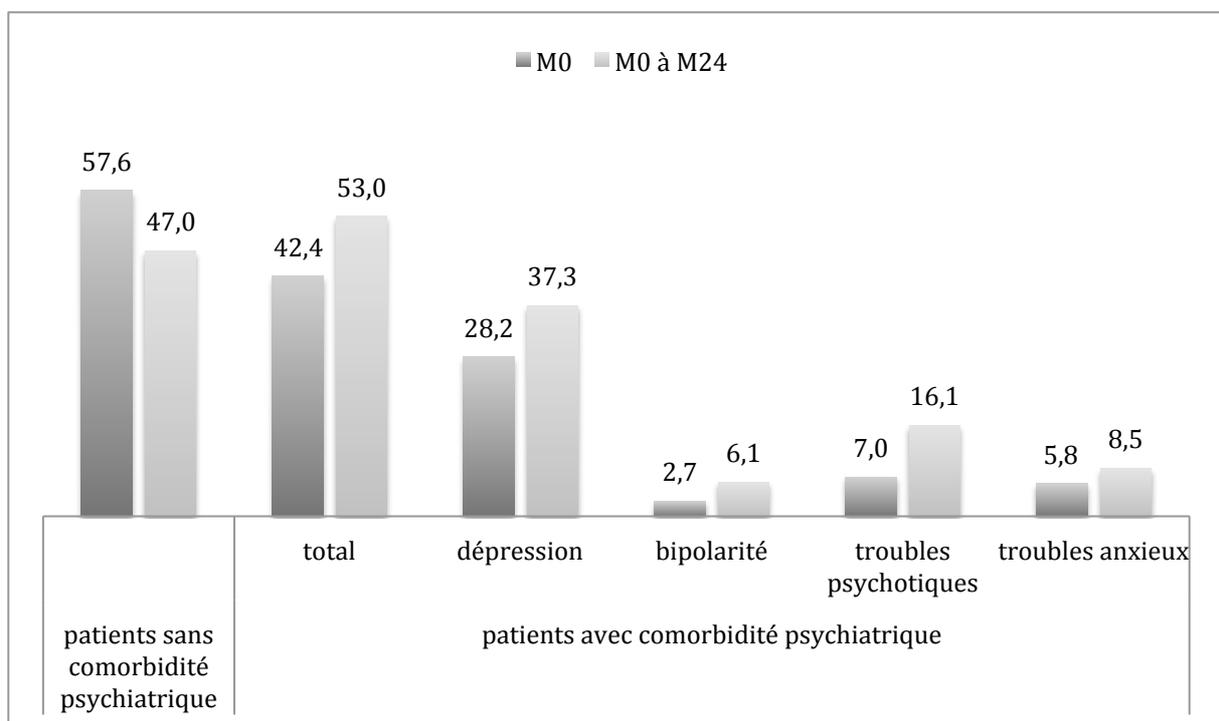


Figure 2 : pourcentage des diagnostics posés à l'inclusion et au cours du suivi de 24 mois (Tableau 17 et Tableau 18)

26,4% des patients présentent un trouble de la personnalité à l'inclusion. Les plus fréquemment retrouvés dans cette cohorte sont la personnalité dépendante puis les troubles de la personnalité de type dyssociale et émotionnellement labile (Figure 3).

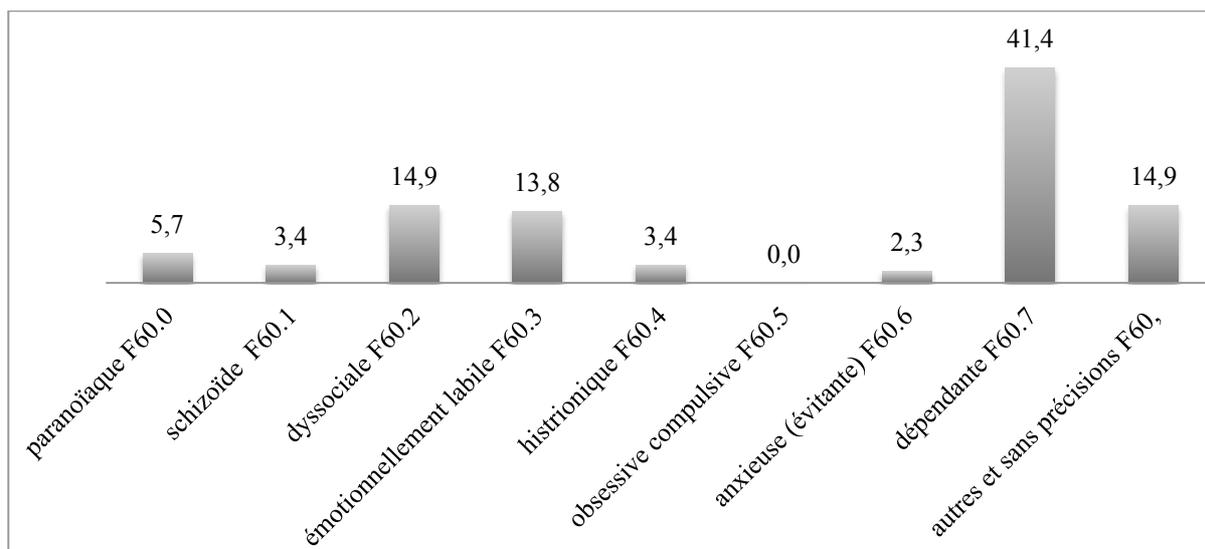


Figure 3 : répartition des diagnostics de troubles de la personnalité posés à l'inclusion exprimés en % (n=87) (Tableau 21)

c) Comorbidités et données socio-démographiques

A l'inclusion, la fréquence du double diagnostic est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (58,3% vs 38%). Ceci se confirme sur le suivi à 24 mois où les comorbidités psychiatriques associées à l'alcoolodépendance sont plus fréquentes chez les femmes (72%) que chez les hommes (48%) ($p < 0,001$). Sur ce suivi il est également notable que les femmes sont plus déprimées que les hommes ($p < 0,001$), comme illustré sur la Figure 4.

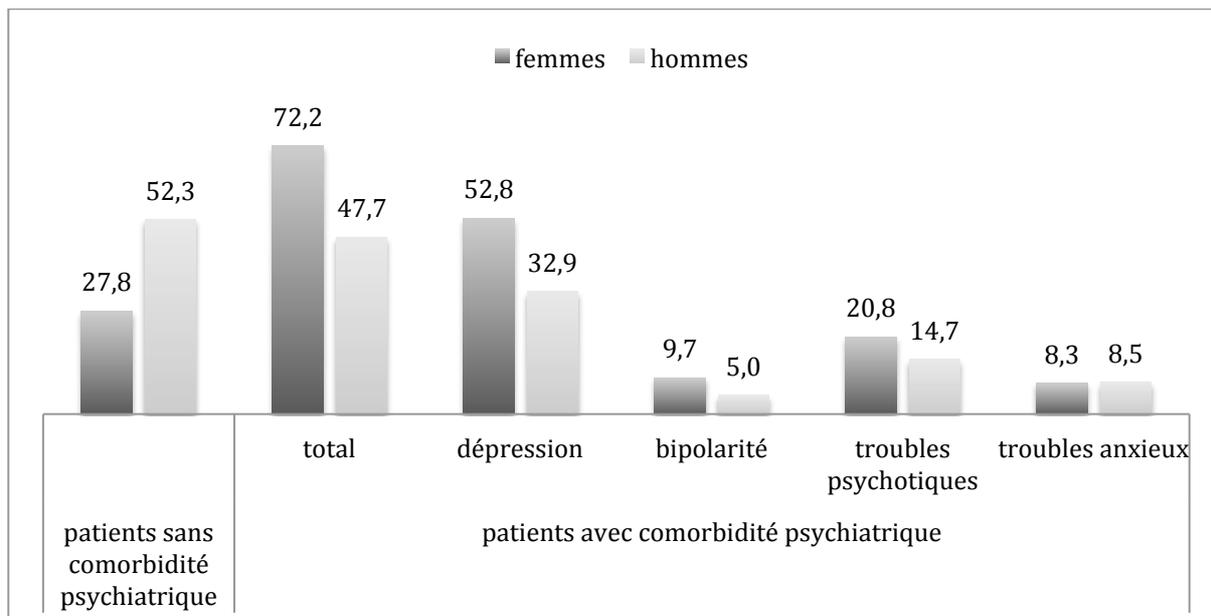


Figure 4 : répartition des diagnostics en fonction du sexe, exprimée en %, parmi les patients présentant au moins un diagnostic d'axe 1 sur le suivi de 24 mois (Tableau 17 et Tableau 18)

Il n'existe pas de différence d'âge entre les patients comorbides et non comorbides. En revanche, lorsqu'on étudie la population de patients comorbides, une différence est retrouvée chez les patients psychotiques de la cohorte qui sont plus jeunes que les patients déprimés ($p < 0,001$).

A l'inclusion ainsi que lors du suivi du 24 mois, il n'est pas retrouvé de lien significatif entre le statut comorbide et le fait de vivre en couple (Figure 5).

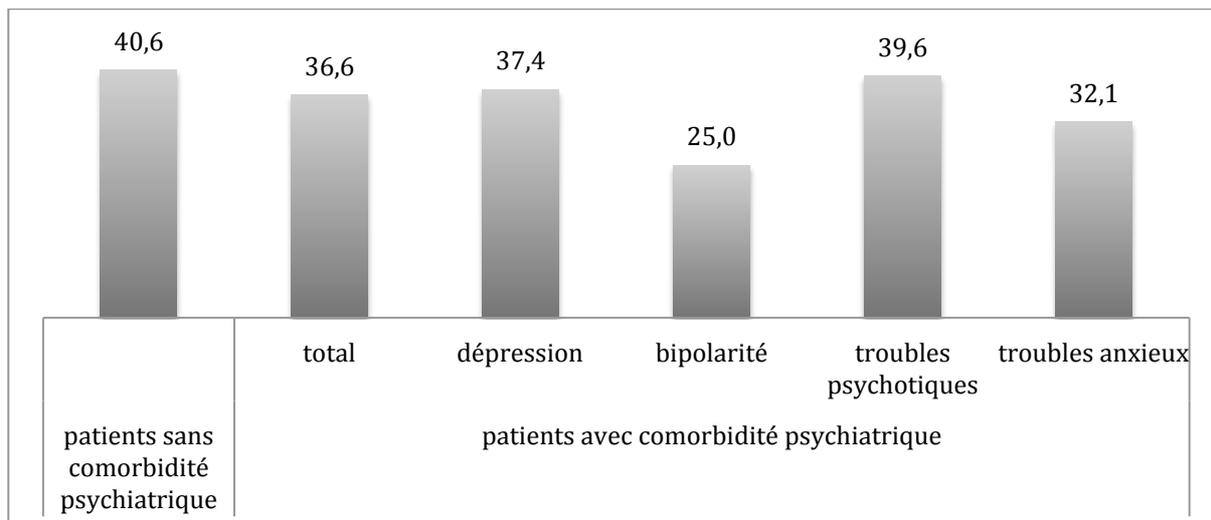


Figure 5 : proportion de personnes vivant en couple en fonction des comorbidités psychiatriques sur le suivi de 24 mois (%) (Tableau 18)

A l'inclusion, les patients avec comorbidité psychiatrique ont une tendance à être plus souvent sans emploi ($p=0,093$). Cette différence n'est pas retrouvée à M24.

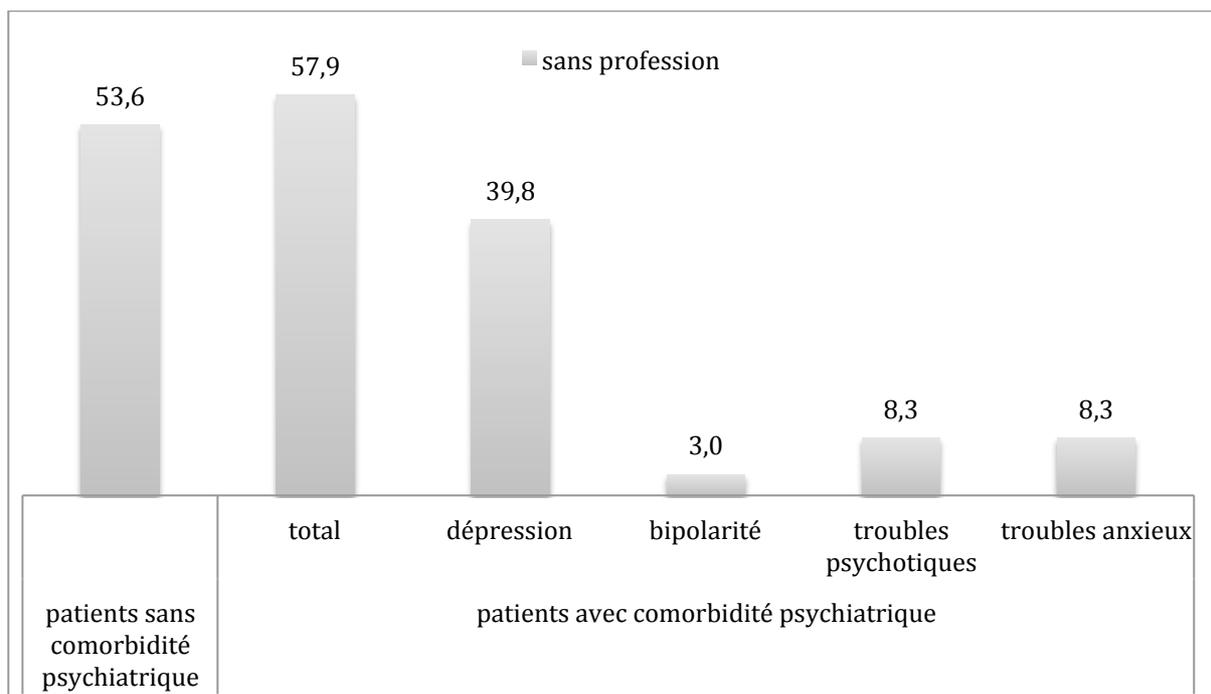


Figure 6 : proportion de personnes sans emploi en fonction du type de comorbidité psychiatrique à M0 (%) (Tableau 17)

d) Comorbidités et score AUDIT

L'ensemble des patients diminuent leurs scores de dépendance AUDIT au cours de l'étude ($p < 0,001$). Le score de dépendance diminue au cours de l'étude chez l'ensemble des patients sans différence significative en fonction du statut comorbide ($p = 0,612$).

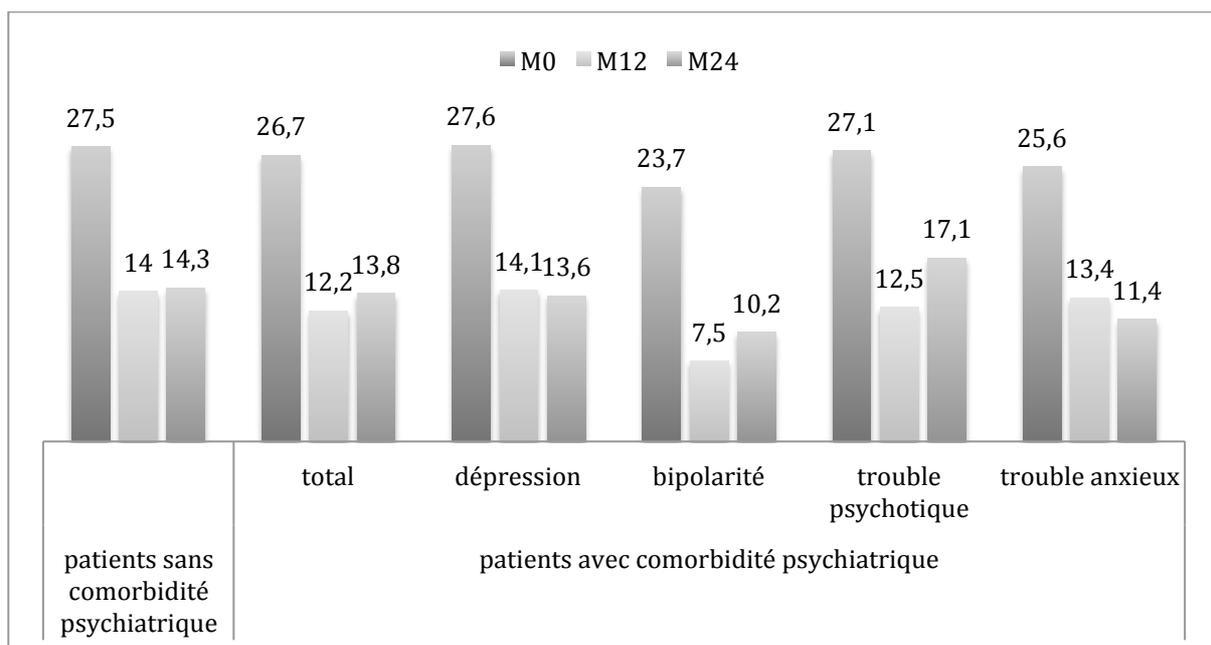


Figure 7 : score AUDIT à M0, M12 et M24 en fonction de la comorbidité psychiatrique au cours du suivi de 24 mois, (Tableau 16 et Tableau 22)

e) Comorbidités et score de Beck

Les patients comorbides ont des scores de dépressivité plus élevés que les patients non comorbides ($p < 0,001$). L'ensemble des patients diminuent les scores de Beck entre et M0 et M24 ($p < 0,001$), quel que soit le statut comorbide. Il n'est pas retrouvé de diminution plus importante du score de Beck entre M0 et M24 entre les patients comorbides et non comorbides ($p = 0,395$).

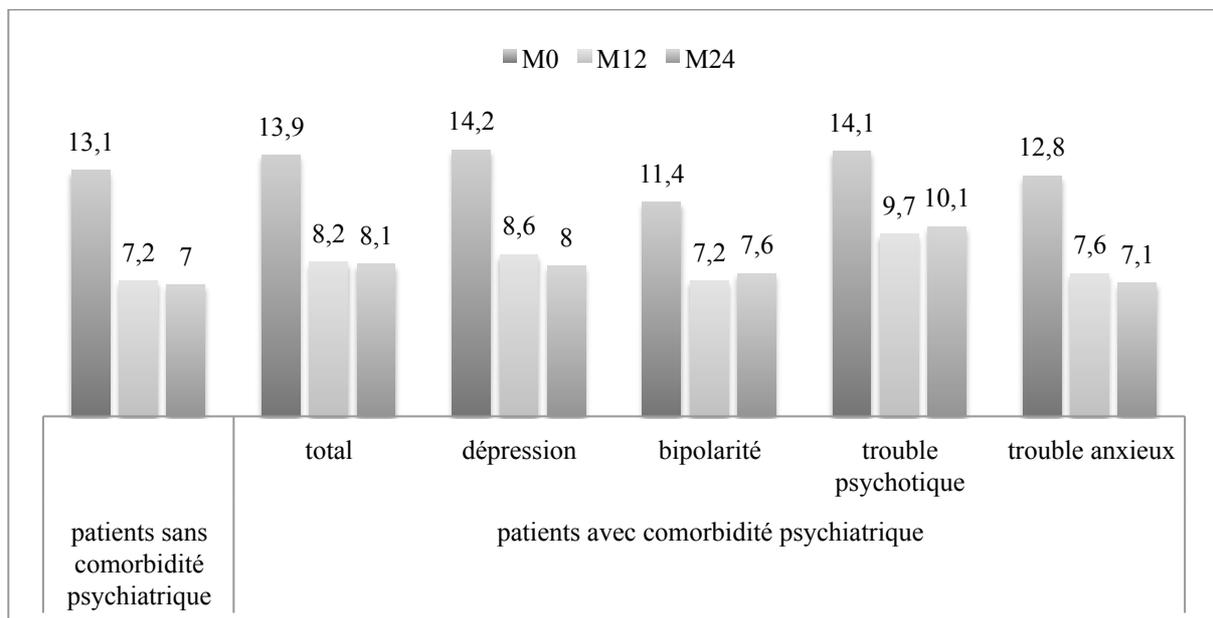


Figure 8 : score de Beck à M0, M12 et M24 en fonction des comorbidités psychiatriques au cours du suivi de 24 mois (Tableau 20)

f) Comorbidités et médications initiales

A l'admission, 45,8% des patients sans comorbidité ont un antidépresseur, 15,3% un neuroleptique classique et 13,2% un antipsychotique atypique. Le taux de prescription des antidépresseurs est maximum pour les patients présentant un diagnostic de dépression et minimum pour le trouble anxieux.

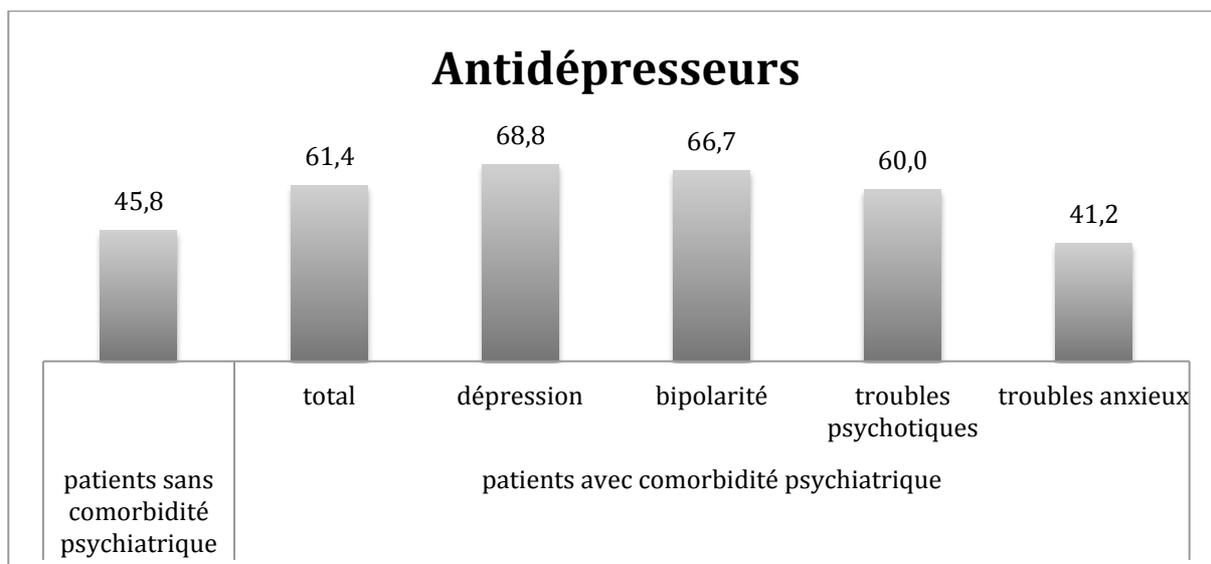


Figure 9 : taux de prescription d'antidépresseurs à l'inclusion exprimés en pourcentages selon le type de comorbidité (Tableau 19)

Les neuroleptiques classiques sont majoritairement prescrits chez les patients psychotiques (26,7%).

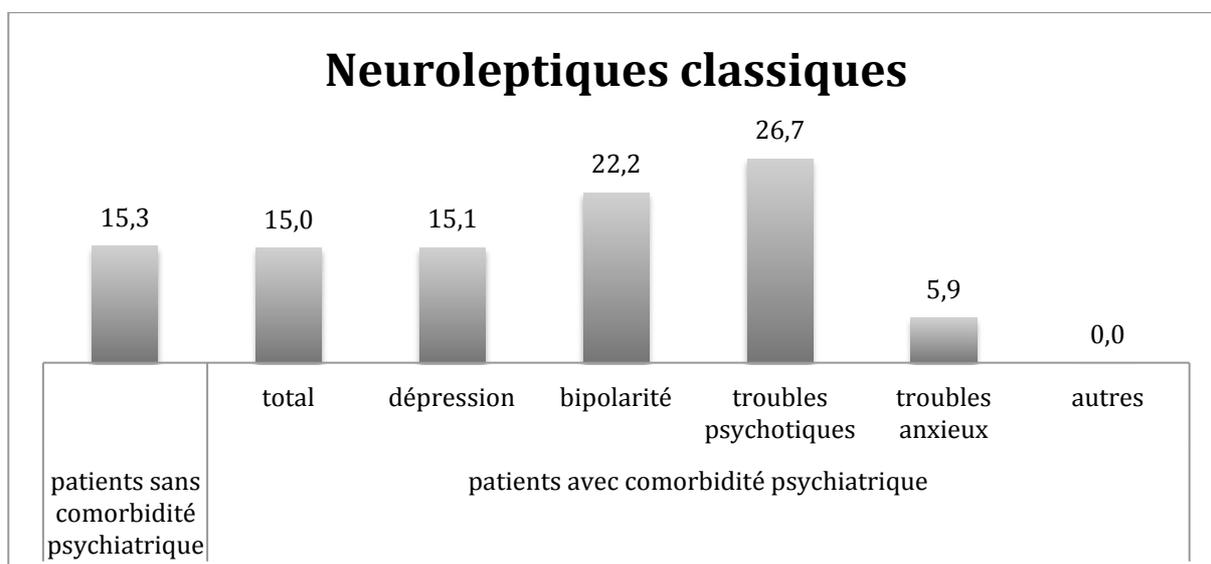


Figure 10 : taux de prescription de neuroleptiques classiques à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)

Les antipsychotiques atypiques sont majoritairement prescrits pour des patients présentant des troubles psychotiques (73,3%).

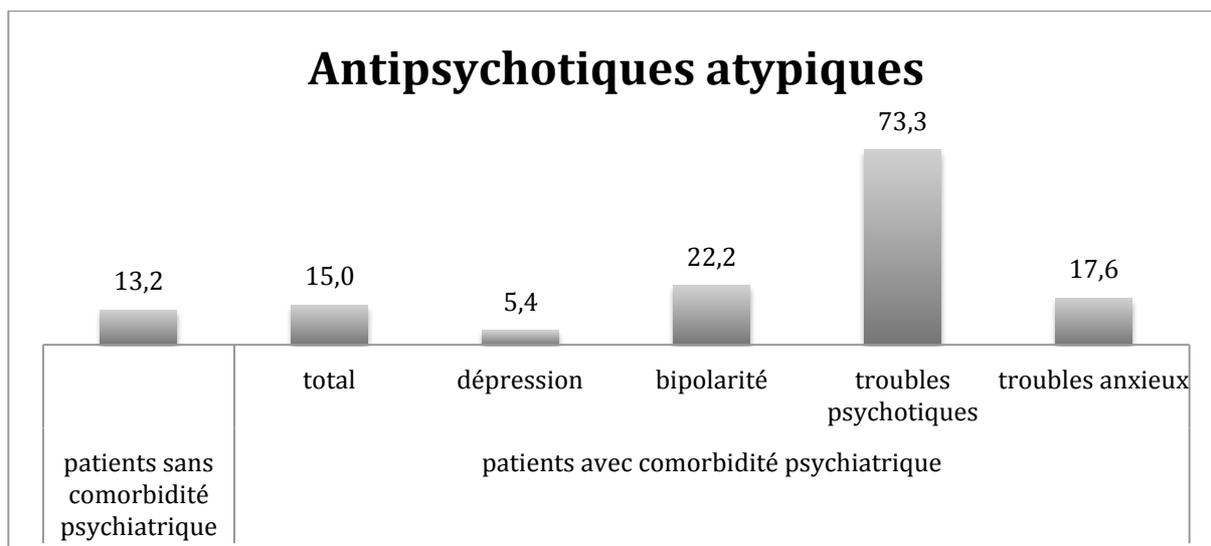


Figure 11 : taux de prescription d'antipsychotiques à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)

Les anticonvulsivants thymorégulateurs répertoriés sont le valproate, la carbamazépine, l'oxcarbamazépine, le topiramate et la lamotrigine.

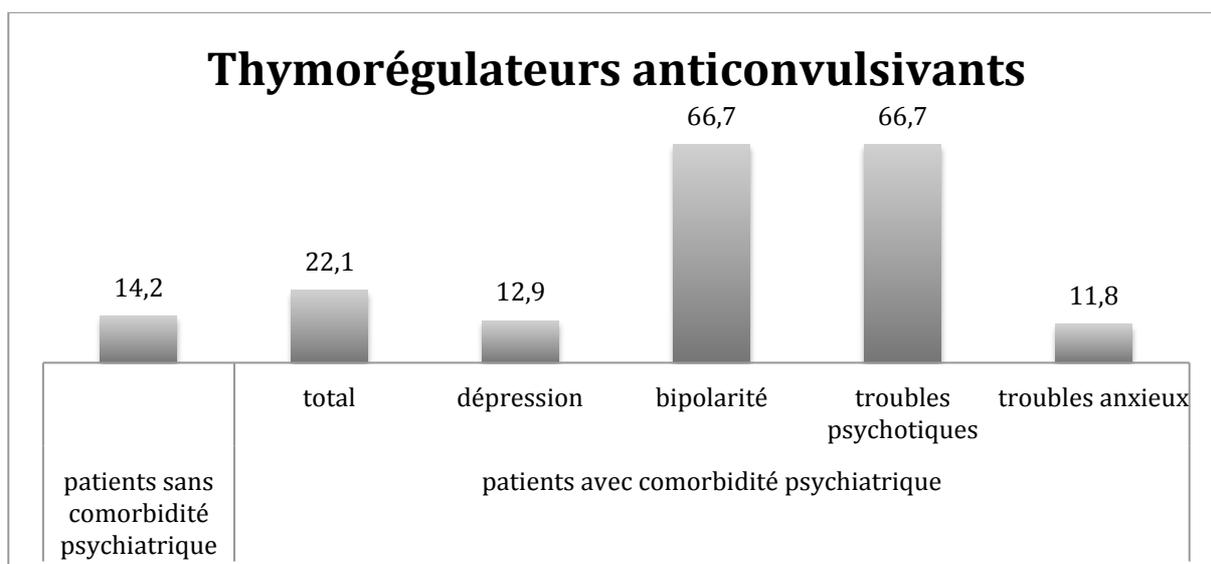


Figure 12 : taux de prescription d'anticonvulsivants thymorégulateurs et lithium à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)

Le lithium à l'inclusion est prescrit à 3 patients : un bipolaire et deux patients psychotiques.

Le taux de prescription de benzodiazépines à l'inclusion pour l'ensemble de la cohorte est de 88,5%. Le taux de prescription le faible concerne la population diagnostiquée bipolaire (66,7%).

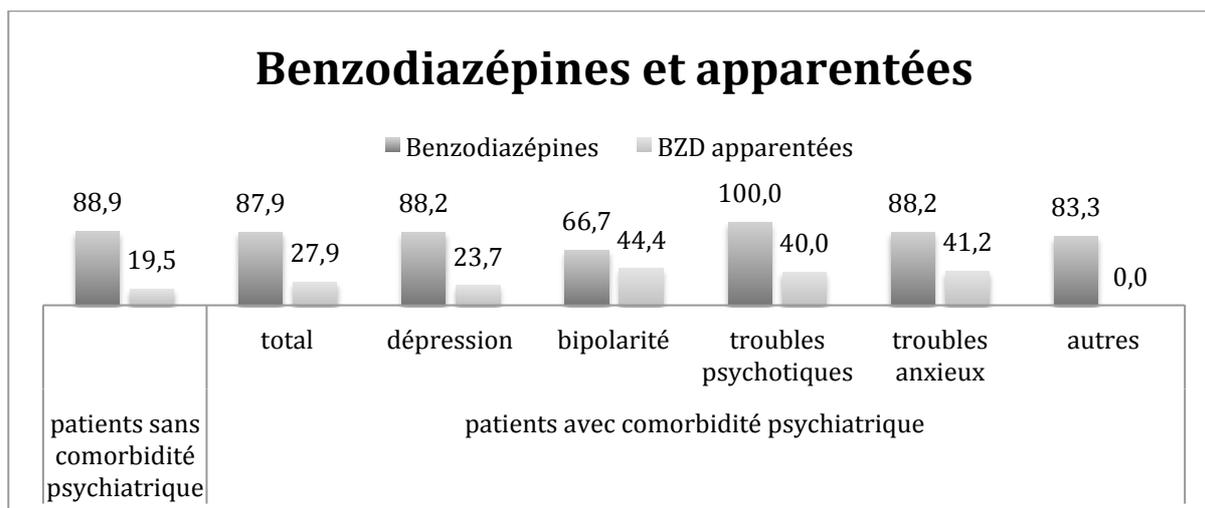


Figure 13 : taux de prescription de benzodiazépines et apparentées à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)

g) Comorbidités, séquences de soin et actes hospitaliers

Les patients comorbides présentent plus de séquences de soins ($p < 0,001$) et plus d'actes hospitaliers ($p < 0,001$) (Tableau 6, Tableau 7) que les patients non comorbides.

	N	Moyenne	Déviati on standard
non-comorbides	155	1,445	1,849
comorbides	175	2,103	2,037

Tableau 6 : nombre de séquences de soins en fonction du statut comorbide ou non

	N	Moyenne	Déviati on standard
non-comorbides	155	7,613	10,083
comorbides	175	16,72	22,634

Tableau 7 : actes hospitaliers en fonction du statut comorbide ou non

h) Comorbidités et suivis de l'étude

Un nombre plus important de suivis a pu être réalisé avec les patients comorbides ($p = 0.011$). (Tableau 8)

	Nombre de suivis moyen	déviati on standard
non-comorbides	1.490	1.457
comorbides	1.885	1.442

p=0,011

Tableau 8 : comorbidité et nombre de suivi

2. Comorbidités et abstinence

a) *Abstinence complète sur 24 mois*

(1) Analyse simple

Sur la population de patients ayant été présents à l'ensemble des suivis (population a), la proportion d'abstinents complets et de non abstinents n'est pas significativement différente en fonction de l'existence d'une comorbidité (p=0,107). (Tableau 9)

	abstinents	non abstinents	total
comorbides	4	29	33
non-comorbides	7	17	24
total	46	11	57

Tableau 9 : comorbidité et abstinence jusqu' à M24 chez les patients ayant participé s à tout les suivis

En intégrant à l'échantillon les patients dont le suivi est documenté d'une façon incomplète mais dont le statut abstinent complet ou inabstinent est formel (population b), il n'est pas retrouvé non plus de différence significative entre comorbides et non-comorbides.

	abstinents	non abstinents	total
comorbides	4	49	53
non comorbides	7	24	31
total	11	73	84

Tableau 10 : comorbidités et abstinence ou inabstinence documentée entre M0 et M24

(2) Analyse multivariée

Concernant les populations *a* et *b* : en modèle de régression linéaire pas à pas descendante prenant en compte les variables âge, sexe, traitement antidépresseur et comorbidité, il n'y a pas de significativité pour ces variables.

En modèle de régression multiple, prenant en compte toutes les variables en même temps et leurs effets les unes sur les autres combinées, aucune significativité n'est retrouvée.

b) Proportions d'abstinences, proportions d'inabstinences

Le nombre d'abstinence rapporté au nombre de suivis n'est pas différent selon le statut comorbide ($p=0,107$). (Tableau 11)

Le nombre d'inabstinence rapporté au nombre de suivis est supérieur pour les patients présentant une comorbidité psychiatrique ($p=0,036$). (Tableau 12)

	N	Moyenne	Déviati on standard
non-comorbides	99	0,301	0,424
comorbides	134	0,0185	0,311

Tableau 11 : proportion de patients abstinent s selon le statut comorbide

	N	Moyenne	Déviati on standard
non-comorbides	99	0,699	0,424
comorbides	134	0,811	0,312

Tableau 12 : proportion d'inabstinen ces selon le statut comorbide

c) Comorbidité et rechutes

Lorsqu'on considère la survenue de rechutes, les patients comorbides sont plus rechuteurs que les patients non-comorbides ($p=0,037$)

	pas de rechute connue	au moins une rechute	total
comorbides	8	125	133
non-comorbides	13	78	91
total	21	203	224

$p=0,037$

Tableau 13: comorbidité et rechute entre M0 et M24

Synthèse des caractéristiques retrouvées des patients présentant une comorbidité psychiatrique :

- ils représentent une majorité de patients sur l'étude de 2 ans ;
- la dépression est la plus fréquente des comorbidités retrouvées ;
- ils sont, indépendamment du type de comorbidité, plus déprimés (BDI) que les patients non-comorbides ;
- les femmes sont plus à risque de présenter une comorbidité psychiatrique que les hommes, et notamment présentent plus de dépression que les hommes ;
- ils ont été intégrés à plus de suivis de l'étude que les patients non comorbides ;
- ils ont été intégrés à plus de séquences de soin et d'actes de soins que les patients non-comorbides ;
- ils présentent une proportion d'inabstinence plus importante que les patients non comorbides ;
- ils sont plus « rechuteurs » que les patients non comorbides.

Tableau 14 : résumé des résultats de l'étude

D. Discussion

1. Méthodologie et justification de l'étude

Les données utilisées proviennent d'une étude dont l'objectif principal initial n'est pas l'évaluation du double diagnostic. Cela amène à discuter certains points pour comprendre comment interpréter ces résultats.

Les diagnostics psychiatriques sont renseignés par les médecins qui ont participé à l'étude. Ils ne reposent pas sur une évaluation standardisée mais sur l'évaluation clinique faite par le praticien. Ce point peut être problématique si l'on souhaite fournir des résultats spécifiques par pathologie, mais l'objectif de notre étude étant de comprendre l'impact des comorbidités sur certains critères

de réussite de la prise en charge, cette évaluation diagnostique reste pertinente.

Par ailleurs 20,30% des patients sont perdus de vue à M24, c'est un chiffre important qui limite la taille de l'échantillon avec des conséquences négatives sur les analyses statistiques.

2. Données cliniques

La prévalence des troubles psychiatriques associés à l'alcoolodépendance est de 42% parmi les patients de la cohorte. Ce chiffre confirme la sur-représentation des troubles psychiatriques chez les patients présentant une dépendance à l'alcool, la prévalence des troubles psychiatriques en population générale étant aux alentours de 20-25% (Organisation Mondiale de la Santé 2001). La prévalence du double diagnostic (dépendance à l'alcool + autre trouble psychiatrique) en population générale aux Etats-Unis est de 37% (Regier et al. 1990). Cette étude n'est pas réalisée en population générale mais en milieu hospitalier. Nous retrouvons donc probablement ce qui a été montré dans la littérature, à savoir que les échantillons d'études cliniques montrent une association plus forte que les études de cohorte en population générale, ce biais est également nommé « *Berkson's Bias* » (T Weaver 2003; Berkson 1946). Ceci peut refléter l'augmentation des comportements de demande d'aide parmi les patients comorbides, connue comme le (Rounsaville et al. 1987).

La dépression représente la plus grande comorbidité psychiatrique à l'inclusion (28%), avec un taux proche du tiers que décrivait Schuckit sur près de 3000 patients (Schuckit et al. 1997). Sur le suivi de 2 ans, plus d'un tiers des patients suivis sont diagnostiqués en épisode dépressif (37,3 %).

Les troubles psychotiques, anxieux et bipolaires se retrouvent respectivement en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} positions aussi bien à l'inclusion que sur le suivi de 24 mois. Nous retrouvons cet ordre de fréquence dans la littérature avec également des chiffres comparables, comme illustré dans le Tableau 15.

Type de comorbidité	PHRC à l'inclusion (%)	PHRC suivi de 2 ans (%)	Littérature (%)
Dépression	28,2	37,3	33 (Schuckit et al. 1997)
Troubles anxieux	5,8	8,5	9,4 (Schuckit et al. 1997)
Troubles bipolaires	2,7	6,1	4 (Kessler et al. 1997)

Tableau 15 : pourcentages de comorbidités de la dépression, trouble anxieux et trouble bipolaire retrouvés dans l'étude comparés à certaines données de la littérature

Il existe une augmentation de la prévalence des troubles psychiatriques au cours de l'étude qui passe de 42% à l'inclusion à 53% sur le suivi de 2 ans.

Cette augmentation de prévalence est soulignée par Kessler citant la prévalence sur 12 mois du double diagnostic de l'étude ESEMeD (42,7%) et celle sur la vie entière de l'étude NCS (51,4%) (Kessler et al. 1997; Alonso et al. 2004; Kessler 2004).

Cette augmentation de prévalence peut correspondre dans notre étude à la sous-cotation initiale des comorbidités psychiatriques et à la survenue de nouveaux épisodes cliniques psychiatriques sur la période de 2 ans de suivi.

Concernant la prévalence de la bipolarité dans le projet à l'inclusion (2,7%), il semble qu'il y ait également une sous-évaluation, celle-ci étant de 4% en population de personnes alcoolo-dépendantes dans la NCS (Kessler et al. 1997). Il semble probable que certains patients diagnostiqués comme dépressifs seuls initialement relèvent d'un diagnostic de dépression bipolaire. Le sous-diagnostic et la difficulté du diagnostic de bipolarité chez les patients dépendants à l'alcool sont soulignés dans la littérature (Albanese et al. 2006; Angst et al. 2006). Le suivi a permis probablement de rectifier l'évaluation initiale avec une prévalence sur 24 mois de 6,1%, plus conforme aux données de la littérature voire supérieure.

Les caractéristiques cliniques sont cohérentes avec les données de la littérature, appuyant ainsi la représentativité de cet échantillon pour l'étude des comorbidités psychiatriques et de l'alcoolo-dépendance.

Concernant les troubles de la personnalité, nous retrouvons une proportion de patients (26,4%) cohérente avec la prévalence de la NESARC (28,6%) (Grant, Hasin, et al. 2004). En revanche, dans l'ordre de fréquence des troubles de la personnalité, il existe des différences. La personnalité dépendante est la plus représentée dans notre échantillon, alors qu'elle est en troisième position dans la NESARC (Grant, Stinson, et al. 2004). Le trouble dyssocial vient en 2^{ème} position dans notre étude alors que sur les études américaines, il ressort comme étant le trouble de la personnalité le plus lié à la dépendance à l'alcool. Le trouble histrionique est faiblement représenté.

Il existe une différence entre la cohérence des données des troubles d'axe I avec la littérature et la non conformité apparente des données concernant les troubles de la personnalité. Cela peut s'expliquer par une attention moindre portée aux diagnostics de troubles de la personnalité par rapport aux autres troubles psychiatriques, comme l'illustre notamment l'importance du groupe « trouble de la personnalité indifférencié (F60) » et l'absence d'utilisation d'outil d'évaluation des troubles de la personnalité.

3. Comorbidités et données épidémiologiques

a) Sexe

La population étudiée est largement masculine (78%) ce qui est comparable aux études épidémiologiques ECA et NESARC. Lorsqu'on étudie les proportions de comorbidités par sexe, il est retrouvé une différence significative ($p < 0,01$), les femmes étant proportionnellement plus comorbides (72%) que les hommes (48%). Les femmes sont significativement plus déprimées que les hommes ($p < 0,01$). Ceci est également en cohérence avec les données de la littérature. Il est formulé comme hypothèse explicative à cette différence que les hommes développent plus fréquemment un alcoolisme en réaction aux facteurs de stress psycho-sociaux et les femmes une dépression qui dans un second temps peut amener une consommation d'alcool. Ceci est illustré par les études épidémiologiques qui s'intéressent à l'ordre d'apparition des troubles. Hesselbrock ou Haheisy montrent dans différentes études que l'apparition des troubles psychiatriques précède l'apparition des troubles de

type abus de substance de façon plus significative chez la femme que chez l'homme (Haahes et al. 2002; Hesselbrock 1991).

b) Age

Concernant l'âge des patients, l'échantillon est homogène et aucune différence significative n'est retrouvée entre les patients comorbides et non comorbides. En revanche, la différence significative constatée entre patients psychotiques et dépressifs peut trouver son explication dans les caractéristiques épidémiologiques de ces deux pathologies. En effet la prévalence de la dépression sur la vie entière et surtout des épisodes sévères augmente avec l'âge jusqu'à 50-64 ans (INPES 2009), en revanche les troubles psychotiques principalement représentés par la schizophrénie sont plus fréquemment retrouvés chez le sujet jeune, l'âge moyen retrouvé dans les études épidémiologiques et cliniques est aux alentours de 30 ans.

c) Statut conjugal

Concernant le statut conjugal, l'étude Hunt en Norvège ou la Wisconsin Longitudinal Study montrent l'impact des consommations d'alcool sur les relations conjugales (Torvik et al. 2013; Reczeck et al. 2012). Les données mises en évidence sont les suivantes : les hommes divorcés consomment significativement plus d'alcool que les hommes mariés sur le long terme, les femmes divorcées déclarent avoir statistiquement plus de problèmes avec l'alcool que les femmes mariées, l'abus d'alcool chez les hommes et les femmes augmente le risque de future séparation, le risque de divorce est significativement plus élevé lorsque dans le couple la femme présente un abus d'alcool plutôt que l'homme (OR 3,07 vs 1,51).

Ces données peuvent expliquer une proportion moindre de personnes vivant en couple au sein de la cohorte de notre étude par rapport à la population générale : 43,6% vs 47,7% chiffres INSEE en 2006 (Daguet & Niel 2006). Il est également démontré en population générale un taux de célibat plus élevé chez les patients présentant un trouble psychiatrique autre (World Health Organisation 2000).

En revanche, dans la cohorte étudiée, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les personnes comorbides et non-comorbides concernant la proportion de personnes en couple. Cet effet pourrait apparaître sur une cohorte plus grande.

d) Statut professionnel

Le taux d'emploi de la cohorte (44,6%) est faible comparé à la population générale (taux d'emploi en France en mars 2008 : 65,1% chiffres INSEE). La dépendance à l'alcool (à l'instar des autres troubles psychiatriques), qui est le dénominateur commun de cette cohorte, est un facteur connu de perte d'emploi et de mauvais pronostic à la reprise d'un travail (Claussen 1999). Il aurait pu être attendu un effet cumulatif sur le taux d'inactivité chez les patients présentant un double diagnostic comme cela est décrit par Fergusson (Fergusson et al. 1997). Or, il n'est retrouvé qu'une tendance ($p=0,093$) chez les patients non-comorbides de présenter un taux d'activité plus élevé que chez les patients présentant un double diagnostic. Une cohorte plus importante permettrait probablement de mettre en évidence cet effet de manière significative. Par ailleurs, cette étude n'est pas une étude en population générale mais s'adresse à des personnes qui ont fait une demande de soin et qui s'inscrivent dans un suivi médical ; ceci peut être également un biais confondant venant réduire cet effet.

4. Comorbidités et critères de suivi

a) Score AUDIT

L'absence de différence selon le statut comorbide du score AUDIT à l'inclusion tendrait à signifier l'absence de différence de sévérité de la dépendance à l'alcool entre patients comorbides et non-comorbides. La prise en charge permet de diminuer les scores de l'ensemble des patients indépendamment du statut comorbide. Le score AUDIT présente des caractéristiques très intéressantes pour le dépistage, en routine, d'une consommation d'alcool à risque ou dangereuse. En revanche, contrairement au score de Beck dans la dépression, il est moins pertinent pour le suivi car conçu comme un test de dépistage (Saunders et al. 1993).

b) Score de Beck

Pour l'ensemble de la cohorte, le score moyen de Beck est élevé (13,53 = dépression modérée à moyenne). Les patients présentant un double diagnostic ont des scores de Beck plus sévères ($p < 0,001$). La dépression représentant la comorbidité la plus fréquente et le score de Beck y étant directement reliés, cela explique l'observation de cette différence. A noter les scores élevés du BDI chez les patients psychotiques. Cette donnée illustre les liens complexes entre dépression et troubles psychotiques déjà retrouvés dans la littérature : 25 % des patients psychotiques présentent des signes de dépression (Shrighi & Nasrallah 1995). C'est probablement cette part thymique de la pathologie psychotique qui s'exprime dans ce score élevé au BDI. Le score de Beck des patients bipolaires est le plus faible des comorbidités retenues. Comme nous l'avons déjà évoqué, il existe un probable sous diagnostic initial de la bipolarité. Une hypothèse peut être qu'une part de ces patients a été diagnostiquée comme bipolaires car hyper-thymiques lors de l'entretien initial. La normalisation de la proportion de bipolaires à M24 et des scores de Beck pour cette population est en faveur de cette hypothèse.

La diminution des scores de dépression de Beck pour l'ensemble des patients reflète les conséquences positives de la diminution d'alcool sur les symptômes dépressifs comme cela est décrit dans la littérature (Reynaud 2006; Dackis et al. 1986). Nous attendions une plus forte diminution du Beck chez les patients non-comorbides, le processus pathologique potentiellement à l'origine des symptômes persistant dans un cas et pas l'autre. L'absence de différence peut être due au rôle prépondérant de la consommation d'alcool dans la symptomatologie dépressive initiale indépendamment du statut comorbide.

c) Nombre de suivis

Un nombre plus important de suivis a pu être réalisé avec les patients comorbides ($p = 0.011$). Ceci peut s'expliquer par une demande d'aide plus importante ou l'intégration dans un système de suivi au préalable qui facilite le suivi une fois le patient inclus dans l'étude. Le suivi peut être perçu par le patient comme un recours au soin. Or, il est documenté dans la littérature que

le recours au soin est majoré chez le patient présentant un double diagnostic (Curran et al. 2003).

5. Comorbidités et prescriptions médicamenteuses

a) Antidépresseurs

Le taux de prescription à l'inclusion pour les patients non-comorbides est important : 45,8%. Ceci est pourtant cohérent avec les scores de Beck de la population de patients non comorbides : 74,5 % d'entre eux présentent les critères pour une dépression moyenne ou sévère. Ceci peut s'expliquer par un sous diagnostic initial des épisodes dépressifs caractérisés et le rôle important des symptômes dépressifs induits par la consommation d'alcool. Pour rappel, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'attendre 2 à 4 semaines après un sevrage avant d'instaurer un traitement antidépresseur sauf si les symptômes sont aigus et intenses avec risque suicidaire présent (ANAES 1999).

Les antidépresseurs sont les traitements de fond de la majorité des troubles anxieux, les benzodiazépines ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) à visée anxiolytique de manière ponctuelle et limitée à 12 semaines. Ainsi, les patients avec troubles anxieux présentent un taux de prescription d'antidépresseurs (41,2% vs. 61,4% pour l'ensemble des patients comorbides) inférieur à ce que l'on pourrait attendre. Ceci peut être dû au caractère induit des troubles anxieux par la consommation d'alcool et son sevrage, et à l'amélioration attendue au décours du sevrage de ces symptômes. Une autre hypothèse peut correspondre à l'utilisation plus « automatique » par le prescripteur de benzodiazépines à visée anxiolytique dans ce contexte d'alcoolisation chronique. Ce point pourrait souligner la difficulté pour le médecin à dépister une double condition et à soigner un trouble et l'autre en même temps.

b) Anticonvulsivants thymorégulateurs

Le taux de prescription d'anticonvulsivants chez les patients bipolaires (66,7%) est cohérent avec la pathologie et les données de la littérature qui

soulignent l'intérêt du valproate pour prévenir la rechute de certaines formes cliniques, son intérêt dans le traitement des symptômes aigus et sévères du syndrome de sevrage et l'intérêt du topiramate dans les multiples dimensions de consommation d'alcool (Brady et al. 2002; Johnson et al. 2003).

c) *Lithium*

Le nombre de patients sous lithium représente une très faible partie des patients sous thymorégulateurs. Cela peut correspondre à un effet centre mais aussi à l'intérêt controversé du lithium chez les patients bipolaires dépendants à l'alcool. Pour certains auteurs, le lithium est efficace dans la prévention de la rechute alcoolique chez les patients bipolaires alcoolo-dépendants et sur les consommations d'alcool (Maremmani et al. 2010). Pour d'autres auteurs, l'effet prophylactique sur la rechute n'est pas objectivé et la sur-représentation en population de patients dépendants à l'alcool de certaines formes cliniques bipolaires telles que le trouble dysphorique, mixte, ou à cycles rapides, pour lesquelles le lithium a moins d'efficacité, justifie l'emploi d'autres thymorégulateurs (Dilsaver et al. 1993; Dorus et al. 1989; Maremmani et al. 2010).

d) *Neuroleptiques classiques*

La proportion de patients non comorbides est importante (15,3%) alors qu'elle devrait être anecdotique et correspond probablement à l'utilisation de neuroleptiques à visée anxiolytique (ex : cyamémazine) lors du sevrage en association aux benzodiazépines.

e) *Antipsychotiques dits « atypiques » ou de seconde génération*

L'ensemble des patients psychotiques a une prescription d'antipsychotique et pour 73,3% d'entre eux, l'antipsychotique est de seconde génération, la majorité des prescriptions actuelles d'antipsychotiques correspondant à des antipsychotiques de seconde génération (Constantine & Tandon 2007) recoupant les recommandations actuelles (HAS, APA).

f) Benzodiazépines

Les résultats objectivent le fait que les benzodiazépines sont le traitement de référence de la prévention du syndrome de sevrage. Le taux de prescription plus bas chez les patients bipolaires est à souligner (sans qu'il soit significatif du fait du faible nombre). S'il était validé, cela pourrait représenter l'utilisation d'anticonvulsivants thymorégulateurs dans la prévention et le traitement du syndrome de sevrage comme décrit par Davis et Reoux (Davis et al. 2000; Reoux et al. 2001).

6. Comorbidité et abstinence

a) Abstinence complète

Considérer l'abstinence uniquement au dernier temps (M24) ne permet pas d'appréhender correctement la réussite de la prise en charge, raison pour laquelle nous avons choisi de prendre en compte les données d'abstinence entre M0 et M24.

Dans un premier temps, nous avons considéré uniquement la population des patients présentant les quatre suivis complets. Parmi cette population, il n'est pas retrouvé de différence du statut abstinent selon le statut comorbide ou non. Cette population présente l'inconvénient d'être peu représentative de la cohorte, 82,7% des patients n'ayant pas participé à l'ensemble des suivis.

Du fait de ce manque de représentativité, nous avons étudié un échantillon de patients incluant les suivis incomplets mais dont les critères permettaient de les différencier de façon certaine en abstinent complets et inabstinent. Les analyses concernant cette population ne retrouvent pas de différences du statut abstinent selon le statut comorbide ou non. Cette population, si elle a le mérite d'inclure plus de patients avec une définition précise du statut abstinent et inabstinent, pose aussi un problème de représentativité. En effet les patients dont au moins un des suivis objective une abstinence biologique et clinique, mais qui présentent des suivis incomplets ou inabstinent à un moment donné, sont de fait exclus de cette population pour les premiers ou inclus dans les inabstinent pour les seconds. Or ces patients sont nombreux et correspondent à une réalité clinique, celle des patients qui

sont dans une démarche et une volonté de soin mais dont le parcours présente à un moment donné une rechute ou une absence de donnée (oubli, évitement, etc.).

Nos résultats nous font poser également la question des critères choisis pour évaluer l'abstinence. Combiner les critères cliniques et biologiques d'abstinence est un choix permettant de se départir au maximum des « faux abstinentes » mais qui en pratique représente peut-être des critères trop stricts qui viennent gommer des différences qui apparaissent lorsqu'ils sont assouplis (cf. Rapport d'analyse de la DRD).

En considérant uniquement l'abstinence complète, nous ne pouvons pas valider notre hypothèse de départ selon laquelle le double diagnostic aggrave le pronostic de l'abstinence au cours d'un suivi de 2 ans après un sevrage en alcool.

b) Proportion d'abstinences et d'inabstinences

Nous observons une proportion d'inabstinences plus importante chez les patients comorbides que chez les patients non comorbides, mais cette donnée est à pondérer par le nombre de suivis. Comme nous l'avons montré, les patients comorbides sont plus intégrés dans les soins et ont donc été plus intégrés au suivi de l'étude du fait de leur présence à l'hôpital. Malgré cela, la très grande majorité des patients présente une inabstinence à au moins un temps.

c) Comorbidité et rechutes

Les résultats des rechutes viennent confirmer ce que nous indiquait la proportion d'inabstinentes. Nous observons plus de patients qui font une rechute parmi les patients présentant une comorbidité que parmi les patients non-comorbides. Les chiffres restent malgré tout faibles et un plus grand nombre de patients serait nécessaire pour conclure avec une plus grande certitude.

Au total, nous n'avons pas observé un effet du statut comorbide sur l'objectif d'abstinence totale sur 24 mois après un sevrage, mais avons observé

un taux d'inabstinences et de rechuteurs plus important parmi les patients présentant une comorbidité psychiatrique.

En considérant l'inabstinence et la rechute, nous pouvons répondre partiellement par la positive à notre hypothèse principale, selon laquelle le double diagnostic aggrave le pronostic de l'abstinence au cours d'un suivi de 2 ans après un sevrage en alcool.

7. Axes d'amélioration et perspectives

a) Axes d'amélioration

Pour répondre à certaines limites évoquées dans la discussion, nous avons envisagé certains éléments d'amélioration.

L'évaluation clinique est essentielle, un entretien clinique axé sur la recherche de comorbidités psychiatriques et la réalisation d'un questionnaire de type MINI permettrait d'améliorer la qualité des données cliniques.

Une meilleure information des patients sur la différence entre suivis de l'étude et soins associée à une standardisation des rendez-vous de suivis avec rappel (SMS, appel téléphonique, courrier) pourrait permettre de diminuer le nombre de perdus de vue et de ne pas créer un effet d'opportunité (suivis organisés car patients présents sur l'hôpital).

Concernant l'évaluation de l'abstinence l'utilisation de marqueurs biologiques complémentaires comme la CDT (carbohydre déficient transferrin) pourrait aider à pondérer les critères biologiques utilisés et être plus proche de la réalité des consommations.

b) Perspectives

Dans une revue récente de la littérature réalisée par Adamson, les études s'intéressant au sevrage d'alcool retrouvent le plus souvent un meilleur pronostic pour les patients : plus âgés, avec un statut professionnel actif, de sexe féminin, avec un bon niveau d'éducation, avec un bon niveau socio-économique (Adamson et al. 2009). Cette revue de la littérature souligne par ailleurs la difficulté à obtenir des données solides et concordantes sur les

déterminants de l'abstinence, notamment concernant la difficulté à établir des critères consensuels d'évaluation de l'abstinence.

L'évaluation de ces déterminants est d'autant plus difficile lorsqu'on s'intéresse aux patients comorbides comme nous l'avons constaté dans l'analyse des chiffres de cette étude.

Malgré cela, nous avons mis en évidence que les patients comorbides avaient plus recours au soin et que leur parcours est plus marqué par la rechute. Ces éléments peuvent nous faire discuter l'intérêt de l'abstinence totale comme objectif thérapeutique pour ces patients.

Le débat entre consommation contrôlée et abstinence totale est actuellement vif et sans réponse formelle.

Le dogme de l'abstinence totale est issu des recommandations de l'OMS de 1951 (OMS 1951). La notion de consommation contrôlée est apparue dans les années 1970 avec de nombreux travaux dont ceux de Pattison (Pattison 1976). La critique majeure que fait Pattison à l'abstinence totale est la suivante : « Le maintien d'une abstinence totale d'alcool n'entraîne pas nécessairement les améliorations corollaires de la vie affective, des relations interpersonnelles, de la santé physique... Si les alcooliques abstinents ne sont pas nécessairement guéris, certains alcooliques, revenant à une consommation contrôlée ou sociale pourraient être considérés comme guéris. »

Plus récemment, l'arrivée des molécules diminuant le craving (Baclofène, Nalméfène), mais aussi les politiques de prévention ou de contrôle des risques, les interventions brèves et l'éducation thérapeutique, relancent ce questionnement et le mettent sur le devant de la scène.

Actuellement, aucun argument majeur ne peut permettre de trancher la question.

Nous observons dans cette étude les caractéristiques de patients comorbides qui ont du mal à rester totalement abstinents mais qui s'inscrivent malgré tout dans une démarche de soin, alors que les patients comorbides abstinents totaux sont anecdotiques sur l'ensemble de l'étude (quatre).

Ceci nous fait poser la question, dans le cadre d'une prise en charge intégrée, d'un intérêt supérieur des consommations contrôlées par rapport à l'abstinence complète chez les patients présentant un double diagnostic.

Pour répondre à cette question, les études thérapeutiques futures avec objectif déterminé (abstinence totale vs consommation contrôlée) pourraient s'intéresser à l'analyse concomitante des critères psycho-sociaux (échelles cliniques par type de pathologie, échelle de fonctionnement global) et des critères d'abstinence : consommation déclarée d'alcool, marqueurs biologiques chez les patients présentant une comorbidité psychiatrique. Le nombre de patients à inclure, la complexité des suivis et des prises en charge sont autant de difficultés dans leur mise en œuvre.

IV. Conclusion

Nous avons voulu dans ce travail décrire les caractéristiques des patients présentant une comorbidité psychiatrique associée à un trouble lié à l'usage d'alcool et évaluer l'influence des comorbidités psychiatriques sur l'abstinence dans les 24 mois de suivi après un sevrage, en postulant que celles-ci venaient aggraver le pronostic de l'abstinence. Nous avons pu établir des critères propres aux patients comorbides. Nous n'avons pas observé d'effet du statut comorbide sur l'objectif d'abstinence totale à 24 mois après un sevrage, mais avons observé au cours du suivi un taux d'inabstinents et de rechuteurs plus important parmi les patients présentant une comorbidité psychiatrique.

Notre étude présente certaines limites dont (i) la caractéristique d'avoir été réalisée en milieu hospitalier, ce qui peut limiter en l'extrapolation à la prise en charge ambulatoire, (ii) le fait de présenter un grand nombre de perdus de vue limitant la taille de la population à analyser et (iii) l'utilisation de critères trop stricts d'abstinence.

Une étude au déroulement identique axée sur des critères de soin intégrés à la fois psychiatriques, sociaux et addictologiques incluant un plus grand nombre de patients pourrait nous aider à préciser les liens entre comorbidité psychiatrique et dépendance à l'alcool.

Une question ressort également de cette étude concernant l'indication de l'abstinence totale ou de la consommation contrôlée comme objectif thérapeutique pour les patients présentant une comorbidité psychiatrique. Il n'existe à notre connaissance aucune étude prospective comparant ces deux types de prise en charge pour les patients présentant une comorbidité psychiatrique. Les résultats de notre étude ne permettent pas de trancher cette question mais seraient en faveur d'un objectif de consommation contrôlée pour les patients présentant un double diagnostic.

Références

- Adamson, S.J., Sellman, J.D. & Frampton, C.M.A., 2009. Patient predictors of alcohol treatment outcome: A systematic review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36(1), p.75-86.
- Adès, J., 1988. *Les relations entre alcoolisme et pathologie mentale: données théoriques, cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques: rapport de thérapeutique présenté au Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, LXXXVIe session, Chambéry, 13-17 juin 1988*,
- Aharonovich, E., Nguyen, H.T. & Nunes, E.V., 2001. Anger and Depressive States Among Treatment-Seeking Drug Abusers: Testing the Psychopharmacological Specificity Hypothesis. *The American Journal on Addictions*, 10(4), p.327–334.
- Albanese, M.J. et al., 2006. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. *Journal of psychiatric practice*, 12(2), p.124-127.
- Albanese, M.J., Clodfelter, R.C., Jr & Khantzian, E.J., 2000. Divalproex sodium in substance abusers with mood disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(12), p.916-921.
- Alonso, J. et al., 2004. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), p.28-37.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)*,
- American Psychiatric Association, 2006. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition. In *APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches*. American Psychiatric Association, p. 89-100.
- ANAES, 1999. *Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant*, Haute Autorité de Santé, anciennement ANAES.
- Andrade, L. et al., 2000. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(4), p.413–426.
- Aneshensel, C.S. & Huba, G.J., 1983. Depression, alcohol use, and smoking over one year: a four-wave longitudinal causal model. *Journal of abnormal psychology*, 92(2), p.134-150.
- Angst, J. et al., 2006. Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(7), p.452–457.

- Arroyo, S. & de la Morena, A., 2001. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 47(1–2), p.155-174.
- Asconapé, J.J. et al., 1993. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia*, 34(1), p.177-183.
- Azorin, J.-M. & Kaladjian, A., 2009. An update on the treatment of bipolar depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(2), p.161-172.
- Barrowclough, C. et al., 2010. Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, p.c6325.
- Barrowclough, C. et al., 2001. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *The American journal of psychiatry*, 158(10), p.1706-1713.
- Batel, P., Lejoyeux, M. & Adès, J., 1993. prevalence and severity of alcoholism among schizophrenics : a clinical study. *Alcohol and Alcoholism*, 28(2), p.205-253.
- Beck, A.T., Steer, R.A. & Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), p.77-100.
- Bellamy, V., Roelandt, J.L. & Caria, A., 2004. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale: premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale. *Études et résultats*, 347, p.1–12.
- Berkson, J., 1946. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bulletin*, 2(3), p.47–53.
- Book, S.W. & Myrick, H., 2005. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert opinion on investigational drugs*, 14(4), p.371-376.
- Boschloo, L. et al., 2012. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 200(6), p.476-484.
- Bowden, C.L., 1995. Predictors of response to divalproex and lithium. *The Journal of clinical psychiatry*, 56 Suppl 3, p.25-30.
- Brady, K.T. et al., 2002. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug and alcohol dependence*, 67(3), p.323-330.
- Brady, K.T. et al., 1995. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, 56(3), p.118-121.
- Brady, K.T. & Sonne, S.C., 1995. The relationship between substance abuse and bipolar

- disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 56 Suppl 3, p.19-24.
- Brady, K.T. & Verduin, M.L., 2005. Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety, and substance use disorders. *Substance use & misuse*, 40(13-14), p.2021–2041.
- Brousse, G., Boussiron, D. & Llorca, P.-M., 2003. Trouble bipolaire et alcoolisme : une association qui n'est pas fortuite. In *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*. Troubles bipolaires : actualités. Editions MF, p. 51-54.
- Buckley, P. et al., 1994. Substance abuse and clozapine treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl B, p.114-116.
- Buckley, P.F., 1998. Substance abuse in schizophrenia: a review. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 3, p.26-30.
- Calabrese, J. et al., 2003. Substance use disorders and their treatment response in dual diagnosis bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 13, Supplement 4, p.S419-S420.
- Caton, C.L. et al., 1994. Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *American Journal of Public Health*, 84(2), p.265–270.
- Chambers, R.A., Krystal, J.H. & Self, D.W., 2001. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(2), p.71–83.
- Chambless, D.L. & Hollon, S.D., 1998. Defining empirically supported therapies. *Journal of consulting and clinical psychology*, 66(1), p.7–18.
- Clark, R.E., 1994. Family costs associated with severe mental illness and substance use. *Hospital and Community Psychiatry*, 45(8), p.808–813.
- Claussen, B., 1999. Alcohol disorders and re-employment in a 5-year follow-up of long-term unemployed. *Addiction*, 94(1), p.133–138.
- Clavreul, J., 1956. La parole de l'alcoolique. *La Psychanalyse*, n°5.
- Constantine, R.J. & Tandon, R., 2007. Antipsychotics equivalent? CULASS renews the debate. *Current Psychiatry*, 6(2), p.58.
- Cornelius, J.R. et al., 2002. Alcohol and psychiatric comorbidity. In *Recent Developments in Alcoholism*. Springer, p. 361–374.
- Cornelius, J.R. et al., 1995. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 152(3), p.358–364.
- Cornelius, J.R. et al., 1997. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 54(8), p.700-705.
- Cottler, L.B. et al., 2005. Predictors of high rates of suicidal ideation among drug users. *The*

- Journal of nervous and mental disease*, 193(7), p.431.
- Curran, G.M. et al., 2003. Emergency department use of persons with comorbid psychiatric and substance abuse disorders. *Annals of Emergency Medicine*, 41(5), p.659.
- Dackis, C.A. et al., 1986. Evaluating depression in alcoholics. *Psychiatry Research*, 17(2), p.105-109.
- Daguet, F. & Niel, X., 2006. *La proportion de jeunes en couple se stabilise*, INSEE.
- Davis, L.L. et al., 2000. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *Journal of clinical psychopharmacology*, 20(1 Suppl 1), p.1S-17S.
- Dickey, B. & Azeni, H., 1996. Persons with dual diagnoses of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *American Journal of Public Health*, 86(7), p.973–977.
- Dilsaver, S.C. et al., 1993. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 18(2), p.61-66.
- Dixon, L. et al., 1990. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bulletin*, 16(1), p.69.
- Dorus, W. et al., 1989. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 262(12), p.1646-1652.
- Drake, R.E. et al., 2004. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric rehabilitation journal*, 27(4), p.360-374.
- Drake, R.E., 2007. Dual diagnosis. *Psychiatry*, 6(9), p.381-384.
- Drake, R.E. et al., 2006. Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), p.464–473.
- Dreifuss, F.E. & Langer, D.H., 1987. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 28 Suppl 2, p.S23-29.
- Elbogen, E.B. & Johnson, S.C., 2009. The Intricate Link Between Violence and Mental Disorder Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general Psychiatry*, 66(2), p.152–161.
- Farris, C. et al., 2003. A comparison of schizophrenic patients with or without coexisting substance use disorder. *Psychiatric Quarterly*, 74(3), p.205–222.
- Fatséas, M. et al., 2010. Relationship between anxiety disorders and opiate dependence—A systematic review of the literature: Implications for diagnosis and treatment. *Journal of substance abuse treatment*, 38(3), p.220–230.

- Fawcett, J. et al., 1987. A double-blind, placebo-controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism. *Archives of general psychiatry*, 44(3), p.248-256.
- Feinman, J.A. & Dunner, D.L., 1996. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*, 37(1), p.43-49.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J. & Lynskey, M.T., 1997. The effects of unemployment on psychiatric illness during young adulthood. *Psychological medicine*, 27(02), p.371-381.
- Freud, S., 1905. *Trois essais sur la théorie sexuelle*, Editions Flammarion.
- Frye, M.A. et al., 2003. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 160(5), p.883-889.
- Gammeter, R., 2002. Comorbidités psychiatriques associées à la dépendance à l'alcool. In *Forum Med Suisse 2002*; 23: 562.
- Gandhi, D.H. et al., 2003. A comparison of the patterns of drug use among patients with and without severe mental illness. *The American journal on addictions*, 12(5), p.424-431.
- George, D.T. et al., 1988. Panic attacks and alcohol withdrawal: can subjects differentiate the symptoms? *Biological psychiatry*, 24(2), p.240-243.
- Gibson, S. & Becker, J., 1973. Alcoholism and depression. The factor structure of alcoholics' responses to depression inventories. *Quarterly journal of studies on alcohol*, 34(2), p.400-408.
- Grant, B.F., Stinson, F.S., et al., 2004. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), p.361.
- Grant, B.F., Hasin, D.S., et al., 2004. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(7), p.948.
- Hagnell, O. et al., 1986. Predictors of alcoholism in the Lundby study. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 235(4), p.187-191.
- Hagnell, O. & Tunving, K., 1972. Prevalence and nature of alcoholism in a total population. *Social psychiatry*, 7(4), p.190-201.
- Haehy, A.L. et al., 2002. Temporal association between childhood psychopathology and substance use disorders: findings from a sample of adults with opioid or alcohol dependency. *Psychiatry Research*, 109(3), p.245-253.

- Hasin, D., Tsai, W.-Y., et al., 1996. Five-year course of major depression: Effects of comorbid alcoholism. *Journal of Affective Disorders*, 41(1), p.63-70.
- Hasin, D., Trautman, K.D., et al., 1996. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *The American journal of psychiatry*, 153(9), p.1195-1201.
- Herman, S.E. et al., 2000. Longitudinal effects of integrated treatment on alcohol use for persons with serious mental illness and substance use disorders. *The journal of behavioral health services & research*, 27(3), p.286-302.
- Hesse, M., 2009. Integrated psychological treatment for substance use and co-morbid anxiety or depression vs. treatment for substance use alone. A systematic review of the published literature. *BMC psychiatry*, 9(1), p.6.
- Hesselbrock, M.N., 1991. Gender comparison of antisocial personality disorder and depression in alcoholism. *Journal of Substance Abuse*, 3(2), p.205-219.
- Holahan, C.J. et al., 2001. Drinking to cope, emotional distress and alcohol use and abuse: A ten-year model. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 62(2), p.190.
- Huguelet, P. & Morand-Collomb, S., 2005. Effect of topiramate augmentation on two patients suffering from schizophrenia or bipolar disorder with comorbid alcohol abuse. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 52(5), p.392-394.
- INPES, 2009. *La dépression en France: enquête Anadep 2005*, INPES.
- James, W. et al., 2004. A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 34(6), p.983-990.
- Johnson, B.A. et al., 2003. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9370), p.1677-1685.
- Johnston, L.D. & O'Malley, P.M., 1986. Why do the nation's students use drugs and alcohol? Self-reported reasons from nine national surveys. *Journal of Drug Issues*.
- Jones, M.C., 1968. Personality correlates and antecedents of drinking patterns in adult males. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 32(1), p.2.
- Kahn, R.J., McNair, D.M. & Lipman, R.S., 1989. Missed diagnosis of substance abuse in psychiatric patients. *Hospital and Community Psychiatry*, 40(3), p.297.
- Kaplow, J.B. et al., 2001. The prospective relation between dimensions of anxiety and the initiation of adolescent alcohol use. *Journal of Clinical Child Psychology*, 30(3), p.316-326.

- Kelly, T.M., Daley, D.C. & Douaihy, A.B., 2012. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addictive Behaviors*, 37(1), p.11-24.
- Kendler, K.S., Myers, J. & Prescott, C.A., 2007. Specificity of genetic and environmental risk factors for symptoms of cannabis, cocaine, alcohol, caffeine, and nicotine dependence. *Archives of General Psychiatry*, 64(11), p.1313.
- Kessler, R.C. et al., 2006. Cross-national comparisons of co-morbidities between substance use disorders and mental disorders. In *Handbook of Drug Abuse Prevention*. Springer, p. 447–472.
- Kessler, R.C., 1995. Epidemiology of psychiatric comorbidity. *Textbook in psychiatric epidemiology*, 2, p.179–197.
- Kessler, R.C. et al., 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), p.8-19.
- Kessler, R.C. et al., 1997. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 54(4), p.313-321.
- Kessler, R.C., 2004. The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry*, 56(10), p.730-737.
- Khantzian, E.J., 1997. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard review of psychiatry*, 4(5), p.231–244.
- Kleber, H.D. et al., 2006. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *The American journal of psychiatry*, 163(8 Suppl), p.5-82.
- Kovacs, M. et al., 1989. Depressive disorders in childhood: IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 46(9), p.776.
- Kraepelin, E., 1913. La folie maniaco-dépressive. In *Cent ans de psychiatrie ; suivi de La folie maniaco-dépressive*. Bordeaux: Mollat, p. 149-340.
- Kranzler, H.R. & Rosenthal, R.N., 2003. Dual Diagnosis: Alcoholism and Co-Morbid Psychiatric Disorders. *The American journal on addictions*, 12(s1), p.s26–s40.
- Lépine, J.P. & Pélioso, A., 1998. Social phobia and alcoholism: a complex relationship. *Journal of affective disorders*, 50 Suppl 1, p.S23-28.
- Levin, F.R. & Hennessy, G., 2004. Bipolar disorder and substance abuse. *Biological Psychiatry*,

56(10), p.738-748.

Maremmani, I. et al., 2010. Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders. *CNS spectrums*, 15(2), p.95–109.

Margolese, H.C. et al., 2004. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophrenia Research*, 67(2–3), p.157-166.

Mariani, J.J. & Levin, F.R., 2004. Pharmacotherapy for alcohol-related disorders: what clinicians should know. *Harvard review of psychiatry*, 12(6), p.351-366.

Mazza, M. et al., 2009. Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder: 1-year follow-up. *Journal of affective disorders*, 115(1-2), p.27–35.

McCord, W.M. & McCord, W.J., 1960. *Origins of alcoholism*, Stanford University Press.

Menuck, M., 1983. Clinical aspects of dangerous behavior. *J. Psychiatry & L.*, 11, p.277.

Merikangas, K. & Stevens, D.E., 1998. Substance abuse among women: Familial factors and comorbidity. *Drug addiction research and the health of women*, p.245–269.

Merikangas, K.R. et al., 1998. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addictive behaviors*, 23(6), p.893–907.

Merikangas, K.R., Prusoff, B.A. & Weissman, M.M., 1988. Parental concordance for affective disorders: psychopathology in offspring. *Journal of Affective Disorders*, 15(3), p.279–290.

Mestre-Pintó, J.I. et al., 2013. Dual Diagnosis Screening Interview to Identify Psychiatric Comorbidity in Substance Users: Development and Validation of a Brief Instrument. *European addiction research*, 20(1), p.41-48.

Mijolla, A. de & Shentoub, S.A., 2004. *Pour une psychanalyse de l'alcoolisme*, Paris: Payot.

Miklowitz, D.J., 2007. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *The American journal of psychiatry*, 164(9), p.1340.

Miklowitz, D.J. et al., 2007. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of General Psychiatry*, 64(4), p.419.

Miller, N.S., 1997. *The Principles and Practice of Addictions in Psychiatry*, Saunders.

Moak, D.H. et al., 2003. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(6),

p.553-562.

- Modell, J.G. et al., 1993. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 17(2), p.234-240.
- Mueller, T.I. et al., 1997. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 21(1), p.86-92.
- Mueser, K.T., 2003. *Integrated treatment for dual disorders: A guide to effective practice*, Guilford Press.
- Mueser, K.T., Drake, R.E. & Wallach, M.A., 1998. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive behaviors*, 23(6), p.717-734.
- Murphy, J.M., 1990. Diagnostic comorbidity and symptom co-occurrence: the Stirling County Study.
- Myrick, H. & Brady, K.T., 2003. The use of divalproex in the treatment of addictive disorders. *Psychopharmacology bulletin*, 37 Suppl 2, p.89-97.
- OMS, 1951. *Rapport sur la première session du Sous-Comité de l'Alcoolisme*, Genève: Organisation Mondiale de la Santé.
- Organisation Mondiale de la Santé, 2001. *Rapport sur la santé dans le monde*, Organisation Mondiale de la Santé.
- Pattison, E.M., 1976. Nonabstinent Drinking Goals in the Treatment of Alcoholism-Nonabstinent Drinking Goals in the Treatment of Alcoholism: A Clinical Typology. *Archives of general psychiatry*, 33(8), p.923.
- Poikolainen, K. et al., 2001. Predictors of alcohol intake and heavy drinking in early adulthood: a 5-year follow-up of 15-19-year-old Finnish adolescents. *Alcohol and Alcoholism*, 36(1), p.85-88.
- Prochaska, J.O. & DiClemente, C.C., 1992. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Progress in behavior modification*, 28, p.183-218.
- Quello, S.B., Brady, K. & Sonne, S.C., 2005. Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. *Science & Practice Perspectives*, 3(1), p.13.
- Reczeck, C. et al., 2012. Marital Status, Marital Transitions, and Alcohol Use: A Mixed-Methods Study.
- Regier, D.A. et al., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264(19), p.2511-2518.

- Reich, L.H., Davies, R.K. & Himmelhoch, J.M., 1974. Excessive alcohol use in manic-depressive illness. *The American Journal of Psychiatry*.
- Reoux, J.P. et al., 2001. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25(9), p.1324-1329.
- Reynaud, M., 2006. *Traité d'addictologie*, Médecine Sciences Publications.
- Reynaud, M. & Collectif, 2005. *Addictions et psychiatrie*, Masson.
- Riggs, D.S. et al., 2003. Demographic and social adjustment characteristics of patients with comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Potential pitfalls to PTSD treatment. *Addictive Behaviors*, 28(9), p.1717–1730.
- Ringen, P.A. et al., 2008. The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(4), p.297–304.
- Robins, L.N., 1967. Deviant children grown up, a sociological and psychiatric study of sociopathic personality. , 145(1), p.86-88.
- Rosenberg, S.D. et al., 2005. Hepatitis C virus and HIV co-infection in people with severe mental illness and substance use disorders. *Aids*, 19, p.S26–S33.
- Rossow, I. & Amundsen, A., 1995. Alcohol abuse and suicide: a 40-year prospective study of Norwegian conscripts. *Addiction (Abingdon, England)*, 90(5), p.685-691.
- Rossow, I., Romelsjö, A. & Leifman, H., 1999. Alcohol abuse and suicidal behaviour in young and middle aged men: differentiating between attempted and completed suicide. *Addiction (Abingdon, England)*, 94(8), p.1199-1207.
- Rounsaville, B.J. et al., 1987. Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 44(6), p.505.
- Salloum, I.M. et al., 2005. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Archives of general psychiatry*, 62(1), p.37-45.
- Salloum, I.M. & Thase, M.E., 2000. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2(3 Pt 2), p.269-280.
- San, L., Arranz, B. & Martinez-Raga, J., 2007. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *European Addiction Research*, 13(4), p.230–243.
- Sareen, J. & Chartier, M., 2001. Comorbidity of phobic disorders with alcoholism in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry*, 733, p.740.

- Saunders, J.B. et al., 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction (Abingdon, England)*, 88(6), p.791-804.
- Schuckit et al., 1997. Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *The American journal of psychiatry*, 154(7), p.948-957.
- Schuckit, M.A., 1987. Biological vulnerability to alcoholism. *Journal of consulting and clinical psychology*, 55(3), p.301-309.
- Schuckit, M.A., 1999. *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment* 5th ed., Springer.
- Schuckit, M.A. & Hesselbrock, V., 1994. Alcohol dependence and anxiety disorders: What is the relationship? *The American Journal of Psychiatry*, 151(Dec), p.12.
- Shrighi, C.L. & Nasrallah, H.A., 1995. *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*, American Psychiatric Pub.
- Stahl, S.M., 2002. *Psychopharmacologie essentielle* Flammarion-Sciences.,
- Stinson, F.S. et al., 2005. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and alcohol dependence*, 80(1), p.105.
- Sullivan, L.E., Fiellin, D.A. & O'Connor, P.G., 2005. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *The American Journal of Medicine*, 118(4), p.330-341.
- Suominen, K. et al., 1997. Hopelessness, impulsiveness and intent among suicide attempters with major depression, alcohol dependence, or both. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 96(2), p.142-149.
- Swartz, M.S. et al., 1998. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *American Journal of Psychiatry*, 155(2), p.226-231.
- T Weaver, P.M., 2003. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 183, p.304-13.
- Thomas, S.E., Thevos, A.K. & Randall, C.L., 1999. Alcoholics with and without social phobia: a comparison of substance use and psychiatric variables. *Journal of studies on alcohol*, 60(4), p.472-479.
- Tohen, M. et al., 1990. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *Journal of affective disorders*, 19(2), p.79-86.

- Torrens, M. et al., 2005. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78(1), p.1–22.
- Torvik, F.A. et al., 2013. Discordant and Concordant Alcohol Use in Spouses as Predictors of Marital Dissolution in the General Population: Results from the Hunt Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(5), p.877–884.
- Vaillant, G.E., 1996. A long-term follow-up of male alcohol abuse. *Archives of General Psychiatry*, 53(3), p.243.
- Verheul, R., van den BRINK, W. & Hartgers, C., 1998. Personality disorders predict relapse in alcoholic patients. *Addictive behaviors*, 23(6), p.869–882.
- Weiss, R.D. et al., 2000. Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: results of a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(5), p.361–367.
- Wennberg, P., Andersson, T. & Bohman, M., 2002. Psychosocial characteristics at age 10; differentiating between adult alcohol use pathways: A prospective longitudinal study. *Addictive behaviors*, 27(1), p.115–130.
- World Health Organisation, 1994. Lexicon of alcohol and drug terms.
- Young, L.D., Patel, M. & Keeler, M.H., 1981. The effect of lithium carbonate on alcoholism in 20 male patients with concurrent major affective disorder. *Currents in alcoholism*, 8, p.175-181.
- Zimmermann, P. et al., 2003. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychological medicine*, 33(7), p.1211–1222.

Annexes

Annexe 1 : score AUDIT

	0	1	2	3	4	Score de la ligne
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	Au moins 1 fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	Au moins 4 fois par semaine	
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus	
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous avez commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	

Tableau 16 : barème de cotation du score AUDIT

Interprétation : L'AUDIT est interprété en fonction de la somme des points des 10 questions. Chaque réponse est cotée de 0 à 4.

Score \geq 5 : consommation à risque

Score \geq 8 : usage nocif (7 chez la femme)

Score \geq 12 : alcoolodépendance probable (11 chez la femme)

Annexe 2 : tableaux de données

	n	%	sexe				âge moyen	statut conjugale		statut professionnel			
			femme (n, %)		hommes (n,%)			seul	en couple	sans (n,%)		avec (n,%)	
patients sans comorbidité psychiatrique	190	57,6	30	41,7	160	62,0	45,7 ± 9,9	70	88	97	53,6	84	46,4
patients avec comorbidité psychiatrique	140	42,4	42	58,3	98	38,0	44,5 ± 10,7	57	102	77	57,9	56	42,1
dépression	93	28,2	31	43,1	62	24,0	45,8 ± 11,4	38	37	53	58,9	37	41,1
bipolarité	9	2,7	4	5,6	5	1,9	46,6 ± 8,2	2	5	4	50,0	4	50,0
troubles psychotiques	23	7,0	4	5,6	11	4,3	41,7 ± 8,6	10	3	11	50,0	11	50,0
troubles anxieux	19	5,8	4	5,6	14	5,4	39,5 ± 7,9	4	8	11	64,7	6	35,3
autres	6	1,8	0	0,0	6	2,3	44,4 ± 10,5	3	3				
cohorte totale	330	100,0	72	21,8	258	100,0	45,2 ± 10,2	127	144	174	55,4	140	44,6

Tableau 17 : données socio-démographiques à l'inclusion

	n	%	sexe				âge		statut conjugale	
			femme (n, %)		hommes (n, %)		âge moyen	écart-type	seul	en couple
patients sans comorbidité psychiatrique	155	47,0	20	27,8	135	52,3	45,3	9,5	63	67
patients avec comorbidité psychiatrique	175	53,0	52	72,2	123	47,7	45	10,8	64	79
dépression	123	37,3	38	52,8	85	32,9	45,8	11,4	46	53
bipolarité	20	6,1	7	9,7	13	5,0	47,8	7,5	5	13
troubles psychotiques	53	16,1	15	20,8	38	14,7	42	9,8	21	21
troubles anxieux	28	8,5	6	8,3	22	8,5	40,7	10	9	12
autres	6	1,8	0	0,0	6	2,3	48,5	10,1	3	3
total	330	100,0	72	100,0	258	100,0	45,2	10,2	127	144

Tableau 18 : données socio-démographiques entre M0 et M24

	NLP		APA		AD		Thymorégulateurs		benzodiazépines		BZD apparentées		AC	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
patients sans comorbidité psychiatrique	190	29,15,3	25	13,2	87	45,8	11	5,8	169	88,9	37	19,5	20	10,5
patients avec comorbidité psychiatrique	140	21,15,0	21	15,0	86	61,4	14	10,0	118	84,3	39	27,9	13	9,3
total	93	14,15,1	5	5,4	64	68,8	5	5,4	82	88,2	22	23,7	8	8,6
dépression	9	2,22,2	2	22,2	6	66,7	4	44,4	6	66,7	4	44,4	2	22,2
bipolarité	15	4,26,7	11	73,3	9	60,0	4	26,7	15	100,0	6	40,0	2	13,3
troubles psychotiques	17	1,5,9	3	17,6	7	41,2	1	5,9	15	88,2	7	41,2	1	5,9
troubles anxieux														

Tableau 19 : prescriptions médicamenteuses à M0

			score de Beck				seuils de gravité					
			total	déviati on standard	sous-score sentiments négatifs	sous-score ralentissement	pas de dépression	dépression légère	dépression moyenne	dépression sévère		
M0												
patients sans comorbidité psychiatrique			145	13,1	7,2	9,8±5,3	3,3±2,1	10	27	57	51	
patients avec comorbidité psychiatrique												
	total	163	13,9	7,7	9,8±5,3	3,3±1,9	8	23	71	61		
	dépression	126	14,2	6,2	9,9±5,2	3,4±1,9	5	16	57	48		
	bipolarité	19	11,4	6,7	7,9±4,5	3,2±2,2	2	4	9	4		
	schizophrénie	45	14,1	6,7	10,2±5	3,4±1,9	2	7	18	8		
	troubles anxieux	26	12,8	8,2	8,8±6	3,1,9	2	6	9	9		
M12												
patients sans comorbidité psychiatrique			48	7,2	7,6	4,8±5,7	2±1,9	21	7	15	5	
patients avec comorbidité psychiatrique												
	total	85	8,2	7,5	5,3±5,3	2,4±2	31	14	25	15		
	dépression	65	8,6	7,7	5,7±5,4	2,4±2,1	23	9	20	13		
	bipolarité	13	7,2	10	4,5±7	2,3±2,4	7	2	2	2		
	schizophrénie	28	9,7	8,7	6,1±6,1	2,1±2,9	10	3	9	6		
	anxieux	15	7,6	6,4	4,5±4,6	2,7±1,8	5	4	3	3		
M24												
patients sans comorbidité psychiatrique			67	7	7,3	4,3±5,3	1,9±1,9	31	19	10	10	
patients avec comorbidité psychiatrique												
	total	101	8,1	7,2	5,3±5,1	2,1±1,9	37	15	26	21		
	dépression	75	8	7,2	5,2±5,3	2,1±1,9	28	12	16	18		
	bipolarité	15	7,6	6,9	4,3±4,7	2,1±1,6	4	1	4	3		
	schizophrénie	38	10,1	7,8	6,6±5,2	2,5±2	12	4	15	5		
	anxieux	16	7,1	6,5	4,3±4,4	2,4±1,9	10	2	4	0		

Tableau 20 : scores de Beck à M0, M12 et M24

	n	%
paranoïaque F60.0	5	5,7
schizoïde F60.1	3	3,4
dyssociale F60.2	13	14,9
émotionnellement labile F60.3	12	13,8
histrionique F60.4	3	3,4
obsessive compulsive F60.5	0	0,0
anxieuse (évitante) F60.6	2	2,3
dépendante F60.7	36	41,4
autres et sans précisions F60, F60	13	14,9
total	87	100,0

Tableau 21 : troubles de la personnalités à l'inclusion

M0	n	score AUDIT M0				
		total	sd	consommation	dépendance	problèmes liés
patients sans comorbidité psychiatrique	143 sur 151	27,5	6,9	9,6±2,3	7,7±3,2	10,2±3,2
patients avec comorbidité psychiatrique	169 sur 179	26,7	8	9±2,8	7,2±3,5	10,3±3,6
dépression	119	27,6	7,7	9,1±2,6	7,5±3,3	10,7±3,6
bipolarité	18	23,7	8,5	8,1±3,6	6,5±3,6	8,7±3,1
schizophrénie	48	27,1	7,5	9,2±2,7	7,8±3,3	10,2±3,4
anxieux	28	25,6	9	9,4±2,7	6,5±3,9	9,7±3,8

M12	n	score AUDIT M12				
		total	sd	consommation	dépendance	problèmes liés
patients sans comorbidité psychiatrique	54	14	12,3	3,9±4,3	4,3±4,8	6,6±4,8
patients avec comorbidité psychiatrique	96	12,2	12,3	3,6±4,3	4±4,2	6,2±5
dépression	63	14,1	12,5	3,7±4,5	4,8±4,4	6,2±4,9
bipolarité	13	7,5	10,7	2,3±3,8	4,3±2,2	6,7±3,1
schizophrénie	33	12,5	3,2	4,8±4,8	4,4±4,3	4,6±4,9
anxieux	15	13,4	13,5	4,9±4,6	4,1±4,3	7,2±5,5

M24	n	score AUDIT M24				
		total	sd	consommation	dépendance	problèmes liés
patients sans comorbidité psychiatrique	65	14,3	12,6	4,5±4,5	4,1±4,4	5,7±5,1
patients avec comorbidité psychiatrique	97	13,8	11,9	3,7±4,1	3,8±4,3	6,1±4,9
dépression	64	13,6	11,7	3,6±4	3,8±4,3	6,2±4,9
bipolarité	13	10,2	12,9	2,6±4	3±4,6	4,1±5,2
schizophrénie	35	17,1	12,9	4,7±4,6	4,5±4,6	7±5,2
anxieux	16	11,4	12,7	3,8±4,6	3,3±4,5	4,4±4,8

Tableau 22 : scores AUDIT à M0, M12 et M24 parmi les patients (diagnostic au moins une fois)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic de trouble addictif (d'après Goodman, 1990)	21
Tableau 2 : types d'interactions possibles entre dépendance à l'alcool et troubles psychiatriques (Kranzler & Rosenthal 2003)	25
Tableau 3 : résultats de l'étude épidémiologique COGA en population générale (Schuckit et al. 1997).....	53
Tableau 4 : résumé des données de la littérature	61
Tableau 5 : résumé des caractéristiques générales de la cohorte à l'inclusion.....	70
Tableau 6 : nombre de séquences de soins en fonction du statut comorbide ou non.....	79
Tableau 7 : actes hospitaliers en fonction du statut comorbide ou non.....	79
Tableau 8 : comorbidité et nombre de suivi.....	80
Tableau 9 : comorbidité et abstinence jusqu' à M24 chez les patients ayant participés à tout les suivis.....	80
Tableau 10 : comorbidités et abstinence ou inabstinence documentée entre M0 et M24.....	81
Tableau 11 : proportion de patients abstinents selon le statut comorbide.....	82
Tableau 12 : proportion d'inabstinences selon le statut comorbide.....	82
Tableau 13: comorbidité et rechute entre M0 et M24	82
Tableau 14 : résumé des résultats de l'étude	83
Tableau 15 : pourcentages de comorbidités de la dépression, trouble anxieux et trouble bipolaire retrouvés dans l'étude comparés à certaines données de la littérature	85
Tableau 16 : barème de cotation du score AUDIT	110
Tableau 17 : données socio-démographiques à l'inclusion	112

Tableau 18 : données socio-démographiques entre M0 et M24	112
Tableau 19 : prescriptions médicamenteuses à M0	113
Tableau 20 : scores de Beck à M0, M12 et M24	114
Tableau 21 : troubles de la personnalités à l'inclusion	115
Tableau 22 : scores AUDIT à M0, M12 et M24 parmi les patients (diagnostic au moins une fois)	115

Liste des figures

Figure 1 : Distribution cumulée de l'âge de début des troubles mentaux et addictifs chez des patients avec double diagnostic et trouble mental primaire (Kessler 2004)	31
Figure 2 : pourcentage des diagnostics posés à l'inclusion et au cours du suivi de 24 mois (Tableau 17 et Tableau 18).....	71
Figure 3 : répartition des diagnostics de troubles de la personnalité posés à l'inclusion exprimés en % (n=87) (Tableau 21)	72
Figure 4 : répartition des diagnostics en fonction du sexe, exprimée en %, parmi les patients présentant au moins un diagnostic d'axe 1 sur le suivi de 24 mois (Tableau 17 et Tableau 18).....	73
Figure 5 : proportion de personnes vivant en couple en fonction des comorbidités psychiatriques sur le suivi de 24 mois (%) (Tableau 18).....	74
Figure 6 : proportion de personnes sans emploi en fonction du type de comorbidité psychiatrique à M0 (%) (Tableau 17).....	75
Figure 7 : score AUDIT à M0, M12 et M24 en fonction de la comorbidité psychiatrique au cours du suivi de 24 mois, (Tableau 16 et Tableau 22)	76
Figure 8 : score de Beck à M0, M12 et M24 en fonction des comorbidités psychiatriques au cours du suivi de 24 mois (Tableau 20).....	76
Figure 9 : taux de prescription d'antidépresseurs à l'inclusion exprimés en pourcentages selon le type de comorbidité (Tableau 19).....	77
Figure 10 : taux de prescription de neuroleptiques classiques à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)	77
Figure 11 : taux de prescription d'antipsychotiques à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19).....	78
Figure 12 : taux de prescription d'anticonvulsivants thymorégulateurs et lithium à l'inclusion exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)	78

Figure 13 : taux de prescription de benzodiazépines et apparentées à l'inclusion
exprimés en pourcentages par type de comorbidité (Tableau 19)79

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.