

Trouble bipolaire et comorbidité alcoolique : spécificités diagnostiques et thérapeutiques

Charlotte Plouzennec

▶ **To cite this version:**

Charlotte Plouzennec. Trouble bipolaire et comorbidité alcoolique : spécificités diagnostiques et thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03475025

HAL Id: dumas-03475025
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03475025

Submitted on 10 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Trouble bipolaire et comorbidité alcoolique : spécificités diagnostiques et thérapeutiques

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Novembre 2021

Par Madame Charlotte PLOUZENNEC

Née le 23 février 1991 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur NAUDIN Jean	**Président**
Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul	**Directeur**
Madame le Professeur RICHIERI Raphaëlle	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements.

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Naudin,

Professeur de Psychiatrie Générale

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être le Président de mon jury de thèse et je vous en remercie infiniment.

Pour la qualité de votre enseignement en psychiatrie durant mes années d'internat, je vous adresse ma profonde gratitude et mon respect.

A Madame le Professeur Richieri,

Professeur de Psychiatrie Générale,

Je suis très reconnaissante que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement au cours des séminaires de psychiatrie auxquels j'ai pu assister durant mon internat.

A Monsieur le Docteur Cermolacce,

Aujourd'hui vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Je vous en remercie et vous en témoigne toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Belzeaux,

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

Je vous adresse mon profond respect pour votre travail et votre savoir.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

A Madame le Docteur Abertini,

Je tiens à vous faire part tout particulièrement de toute ma gratitude pour cette dernière année d'internat effectuée au sein de votre service d'addictologie à l'Hôpital Edouard Toulouse. Je vous remercie pour l'ensemble des connaissances que j'ai acquises auprès de vous.

A Quentin, l'amour de ma vie.

A Iris et Andréa, mes trésors.

A ma très chère maman,

à ma merveilleuse sœur Laura

pour leur amour et leur soutien indéfectible.

A Patou et Manou, mes deux incroyables grands-parents.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 3

PREMIERE PARTIE : Trouble bipolaire et addiction à l'alcool : physiopathologie et clinique 5

I. Le trouble bipolaire 5
I 1 Généralités 5
I 1.1 L'histoire de la « psychose maniaco-dépressive » 5
I 1.2 Epidémiologie 6
I 2 Diagnostic clinique 7
I 2.1 Diagnostic and statistical manual of mental disorders V (DSM V) 7
I 2.3 Classification 12
I 2.3.1 Le trouble bipolaire de type 1 12
I 2.3.2 Le trouble bipolaire de type 2 12
I 2.3.3 Le trouble cyclothymique 13
I.2.3.4 Les troubles bipolaires non spécifiés 13
I 2.4 Les principaux troubles comorbides associés 13
I 3 Les thérapeutiques 14
I 3.1 Les traitements pharmacologiques 14
I 3.1.1 Traitement d'un épisode maniaque ou hypomaniaque 15
I 3.1.2 Traitement d'un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un trouble bipolaire 16
I 3.1.3 Traitement d'un épisode à caractères mixtes 16
I 3.2 Les psychothérapies 17
I 3.2.1 Psychoéducation 17
I 3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) 17
I 3.2.3 La thérapie interpersonnelle par aménagement des rythmes sociaux 17
I .3.2.4 Les thérapies familiales 18
I 3.2.5 Mindfulness 18
II. Trouble lié à l'usage de l'alcool 19
II 1 Généralités 19
II 1.1 Origine historique de l'addiction et définition 19
II 1.2 Epidémiologie 20
II 1.3 Physiopathologie 21
II 2 Diagnostic 22
II 2.1 Présentation clinique 22
II 2.1.1 Les effets aigus de l'absorption d'alcool 22
II 2.2.2 Les effets chroniques de l'absorption d'alcool 23
II 2.3 Diagnostic Statistical Manuel of mental disorder V 23
II 3 Les thérapeutiques 25
II 3.1 Les traitements pharmacologiques 25
II 3.1.1 Traitement du syndrome de sevrage 25
II 3.1.2 Traitement de l'aide au maintien de l'abstinence 26
II 3.1.3 Traitement d'aide à la réduction des consommations 27
II 3.2 Les psychothérapies 27
I 3.2.1 L'entretien motivationnel 27
I 3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) 28
I 3.2.3 Les Alcooliques Anonymes 28

DEUXIEME PARTIE : Trouble bipolaire avec comorbidité alcoolique : spécificités de prise en charge 29

I Epidémiologie, étiopathogénie et séquence d'apparition du trouble bipolaire avec comorbidité alcoolique 29

I 1 Epidémiologie 29

I 1.1 Différence de prévalence trouble bipolaire de type 1 et trouble bipolaire de type 2 31

I 1.2 Différence de prévalence hommes et femmes 32

I 1.3 Des facteurs de prédisposition 33

I 1.3.1 L'âge 33

I 1.3.2 Le sexe masculin 33

I 1.3.3 L'anxiété 33

I 1.3.4 L'impulsivité 34

I 1.3.5 L'irritabilité 35

I 2. Etiopathogénie 36

I 2.1 « L'automédication » par l'alcool 36

I 2.2 Une vulnérabilité génétique, environnementale et psychosociale 37

I 2.3 Une explication neurobiochimique 38

I 2.3.1 Le kindling 38

I 2.3.2 Le système cérébral de la récompense 38

I 2.4 Aspects de neuro-imagerie (intérêt ?) 40

I 3. Séquences d'apparition temporelle 41

II. Présentation clinique 42

II 1 Une confusion diagnostic 42

II 2 Diagnostic de trouble bipolaire chez les patients dépendants à l'alcool 43

II 3 Les conséquences de ce double diagnostic 45

III. Stratégies thérapeutiques 47

III 1 Le sevrage alcoolique 47

III 2 Les traitements pharmacologiques 48

III 2.1 Le lithium 48

III 2.2 Les anticonvulsivants 49

III 2.3 Les antipsychotiques atypiques 51

III 2.4 Les traitements d'aide au sevrage alcoolique 52

III 3 Les psychothérapies 53

III 3.1 Les thérapies intégrées 54

III 3.2 Les thérapies de groupe 55

III 3.3 Les thérapies individuelles 56

CONCLUSION 58

BIBLIOGRAPHIE 59

ANNEXES 75

Annexe 1 75

Annexe 2 76

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire (TBP) touche 2% de la population générale dans le monde (1) et se caractérise par l'alternance de phases maniaques ou hypomaniaques et de phases dépressives entrecoupées de périodes dites euthymiques.

Les troubles liés au mésusage de l'alcool, qu'il s'agisse d'abus ou de dépendance touchent, quant à eux 13 à 30% de la population générale (2)(3). Ceux-ci sont particulièrement retrouvés chez les sujets bipolaires, environ 30 à 70% patients selon certaines études (4)(5)(6). Le mésusage peut facilement être identifié à l'aide d'un questionnaire simple, l'AUDIT, évaluant les consommations sur les douze derniers mois (7).

Le TBP est par ailleurs souvent sous diagnostiqué avec un retard diagnostic de parfois plus de 10 ans (8). Ce retard peut être aggravé par la comorbidité addictive qui augmente l'errance diagnostique et engendre un retentissement négatif sur l'évolution de la symptomatologie (9) avec en particulier un plus haut risque de suicide, une mauvaise adhérence médicamenteuse ainsi qu'une résistance aux traitements pharmacologiques.

Pourtant, peu d'études parlent des modalités de la prise en charge concomitante de ces deux pathologies. Ce n'est qu'en 2005 qu'une étude contrôlée sur le sujet paraît (10) et en 2006 *l'American Psychiatric Association* (APA) a énoncé des recommandations sur la prise en charge de cette association notamment en ce qui concerne le traitement par Valproate de sodium. Plus récemment en 2018, the *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (11) émet également des recommandations sur une prise en charge intégrée de l'association TBP et comorbidité alcoolique avec un effet

significatif de l'association Lithium-Valproate de sodium.

Au cours de ce travail nous étudierons quelles sont les particularités de l'association TBP et troublé lié à l'usage d'alcool et quelles sont les principales spécificités thérapeutiques utilisées.

PREMIERE PARTIE : Trouble bipolaire et addiction à l'alcool : physiopathologie et clinique

I. Le trouble bipolaire

Le TBP est une pathologie chronique qui se caractérise par une alternance récurrente d'épisodes dépressifs et maniaques avec entre ces épisodes des intervalles libres de tout symptômes qualifiés d'euthymiques. Il s 'agit d'un véritable enjeu de santé publique de par sa gravité, sa fréquence et les conséquences souvent désastreuses liées à l'absence de prise en charge adaptée.

I 1 Généralités

I 1.1 L'histoire de la « psychose maniaco-dépressive »

Le TBP a été décrit dès l'antiquité par Hippocrate (460-370 av. JC) dans son ouvrage sur la théorie des humeurs. Il évoque alors le terme de mélancolie (*melein chole* ou bile noire) et de manie (*folie, rage*) qui peuvent conduire à la folie.

Au XIX^{ème} siècle, Emil Kraeplin, médecin allemand, évoque la notion de « psychoses maniaco-dépressives », une vision plus proche de celle qui est actuellement établie. Cette entité se caractérise alors par l'alternance de phase maniaque et de phase dépressive le plus souvent mélancolique avec entre ces phases des périodes sans symptômes. Il a déterminé quatre formes cliniques parmi les « psychoses maniaco-dépressives » à savoir les états maniaques, les états dépressifs, les états fondamentaux au cours desquels des symptômes thymiques persistent, et des états mixtes associant des symptômes maniaques et dépressifs.

La distinction plus précise entre troubles affectifs bipolaires et monopolaires apparaitra en 1957 avec K. Leonhard, distinction confirmée par G.Winokur en 1969 (12).

Ce n'est qu'à la suite de la parution de la 3ème édition du « *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* » en 1980 aux Etats-Unis que la notion de trouble bipolaire paraît de façon officielle.

I 1.2 Epidémiologie

En France, la prévalence du TBP est estimée à environ 2% de la population générale.

Si on considère les troubles bipolaires dans leur globalité c'est à dire les troubles du spectre bipolaire, une étude réalisée parmi 11 pays du monde a établi une prévalence au sein de la population générale d'environ 5% (13). Regier et al, dans leur étude *Epidemiological Catchment Area* (ECA) retrouvent une prévalence allant de 1,5% pour le TBP de type 1 et TBP de type 2 (que nous définirons par la suite) jusqu'à 6% pour les troubles bipolaires sub-syndromiques (14).

Cette prévalence s'avère être largement en dessous de ce qu'elle est supposée être en réalité. En effet, le TBP se déclare aux alentours de vingt ans et l'épisode inaugural s'avère être en général un épisode dépressif ce qui explique entre autre l'errance et le retard diagnostic de plus de dix ans approximativement(15)(13).

Ce retard diagnostic et donc à fortiori de prise en charge est responsable d'un pronostic négatif avec de lourdes conséquences pour les sujets atteints en particulier une espérance de vie réduite d'une dizaine d'années (16)(17).

I 2 Diagnostic clinique

Les deux classifications actuellement les plus utilisées en France sont : la dixième version de la « *Classification Internationale des Maladies »* (CIM 10) et la cinquième version du « *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* » (DSM V).

Nous développerons ici les critères diagnostiques du DSM V pour le trouble bipolaire qui sont ceux sur lesquels nous nous référons au quotidien.

I 2.1 Diagnostic and statistical manual of mental disorders V (DSM V)

Nous allons à présent distinguer et détailler les caractéristiques qui permettent d'établir un diagnostic d'épisode maniaque, hypomaniaque et dépressif majeur afin de pouvoir établir un diagnostic de TBP selon les critères du DSM V.

Les critères diagnostiques d'un épisode maniaque selon le DSM V :

A. Période nettement délimitée d'au moins une semaine (ou moins si une hospitalisation est nécessaire) où une humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et une augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours est observée.

B. Au cours de cette période trois ou plus des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un degré significatif et représentent un changement notable en comparaison au comportement habituel :

1. Estime de soi amplifiée ou idées de grandeur,
2. Diminution du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil),
3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment,
4. Fuite des idées ou impression subjective que les pensées s'emballent,
5. Distractibilité rapportée ou observée (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants),
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but),
7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter une hospitalisation afin d'éviter les conséquences négatives pour soi ou pour autrui ou en cas de caractéristiques psychotiques.

D. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale généralisée.

Les critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque selon le DSM V :

A. Période nettement délimitée, d'au moins quatre jours consécutifs, d'une élévation de l'humeur, ou d'une humeur expansive ou irritable, et d'une augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité, trois ou plus des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) ont persisté, et représentent un changement notable du comportement habituel et ont été présents à un niveau significatif :
    1. Estime de soi amplifiée ou idées de grandeur,
    2. Diminution du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil),
    3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment,
    4. Fuite des idées ou impression subjective que les pensées s'emballent,
    5. Distractibilité rapportée ou observée (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants),
    6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but),
    7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables),
C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffèrent de celui de la personne lorsqu'il n'est pas symptomatique,

D. La perturbation de l'humeur et le changement dans le fonctionnement sont perceptibles pour les autres,

E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou des relations interpersonnelles ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque

F. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue prêtant à un abus, médicament, ou autre traitement) ou d'une affection médicale généralisée.

Les critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM V :

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent être présents durant la même période de deux semaines et doivent représenter un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit 1/ une humeur dépressive, soit 2/ une perte d'intérêt ou de plaisir.

   Remarque : Ne pas inclure les symptômes qui sont attribuables à une autre affection médicale.

   1. Humeur dépressive présente la majeure partie de la journée, presque tous les jours, comme signalé par l'individu (se sent triste, vide ou désespéré) ou observé par les autres (est au bord des larmes). (NB : Chez les enfants et les adolescents, il peut s'agir d'une irritabilité de l'humeur)
   2. Diminution marquée de l'intérêt pour toutes, ou presque toutes les activités la plus majeure partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

3. Perte ou prise de poids significative en l'absence de régime (changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (NB : Chez l'enfant, prendre en considération l'absence d'augmentation de poids attendue.)
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par l'individu ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
C. L'épisode n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme,

un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.

Sa définition est identique que cet épisode dépressif s'inscrive dans un trouble bipolaire, un épisode dépressif unique ou un trouble dépressif récurrent.

I 2.3 Classification

Le DSM V, distingue à présent le TBP de type 1, le TBP de type 2 (les deux troubles principaux), les troubles dits cyclothymiques et les troubles bipolaires non spécifiés (18).

I 2.3.1 Le trouble bipolaire de type 1

A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.
B. La survenue d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme (proche de la schizophrénie, ayant l'apparence de la schizophrénie), un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

I 2.3.2 Le trouble bipolaire de type 2

A. Les critères (A à D) pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif majeur, actuel ou passé, sont rencontrés.
B. Il n'y a jamais eu d'épisode de manie

C. La survenue des épisode(s) d'hypomanie et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causée par la fréquente alternance entre périodes de dépression et d'hypomanie provoquent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux ou professionnels ou d'autres domaines importants.

I 2.3.3 Le trouble cyclothymique

Il consiste en l'alternance de phases hypomaniaques et dépressives durant au moins deux ans mais les symptômes d'hypomanie ou de dépression majeure présents au cours de ces phases ne remplissent pas tous les critères requis.

I.2.3.4 Les troubles bipolaires non spécifiés

Il s 'agit de troubles appartenant au spectre des TBP mais au cours desquels les symptômes ne durent pas suffisamment dans le temps ou ne sont pas suffisamment marqués pour s'inscrire dans le cadre d'un TBP de type 1, TBP de type 2 ou d'un trouble cyclothymique.

I 2.4 Les principaux troubles comorbides associés

Le trouble bipolaire est associé à de nombreuses comorbidités. Les plus importantes sont les troubles liés à l'utilisation des substances notamment l'alcool que nous détaillerons dans la deuxième partie ainsi que les troubles anxieux.

Parmi les troubles anxieux, nous retrouvons plus fréquemment les troubles obsessionnels compulsifs et le trouble panique. Les autres troubles anxieux étant associés de façon moins importante.

Les principales autres comorbidités qu'il convient d'évoquer sont les comorbidités somatiques à savoir principalement l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Les médicaments prescrits dans le cadre du traitement du TBP contribue en partie aux comorbidités somatiques.

I 3 Les thérapeutiques

Elles reposent sur l'association de traitements pharmacologiques et de psychothérapies. Nous ferons un récapitulatif succin puisque nous étudierons par la suite de façon plus approfondie les traitements spécifiques pour la prise en charge intégrée du TBP et du trouble lié à l'usage d'alcool.

I 3.1 Les traitements pharmacologiques

Selon les recommandations internationales (11), un bilan pré-thérapeutique clinique (poids, taille, IMC, tension artérielle, +/- BHCG), biologique (bilan rénal, bilan hépatique, bilan lipidique, glycémie, bilan thyroïdien) et la réalisation d'un ECG, ainsi que d'autres examens complémentaires selon les signes cliniques présents, avant toute introduction médicamenteuse est indispensable

De plus, selon les molécules utilisées (Lithium, Valproate de sodium, Carbamazepine), une surveillance attentive de certains effets secondaires spécifiques tous les 3 mois est recommandée.

I 3.1.1 Traitement d'un épisode maniaque ou hypomaniaque

Il s'articule de la façon suivante :

- suppression de tout traitement antidépresseur
- En 1ère intention, introduction d'une molécule thymorégulatrice en monothérapie telles que le Lithium, ou Valproate de sodium ou un antipsychotique atypique comme l'Olanzapine, la Risperidone et l'Aripiprazole.

-En 2ème intention, introduction d'une bithérapie à visée thymorégulatrice telles que l'association Lithium-Antipsychotiques atypiques ou Valproate de sodium-Antipsychotiques atypiques.

Selon certaines recommandations ces bithérapies sont considérées comme aussi efficaces que les molécules indiquées en monothérapie mais donnent lieu à d'avantage d'effets secondaires (19)(20).

Si un épisode de décompensation maniaque survient chez un sujet déjà traité, il est essentiel de supprimer dans un premier temps un traitement par antidépresseur. Dans un second temps il convient d'adapter la posologie de la molécule actuellement prescrite. Enfin, en cas d'absence d'efficacité sur la symptomatologie il sera alors judicieux de changer de molécule thymorégulatrice ou de prescrire une bithérapie soit en ajoutant un antipsychotique atypique soit en ajoutant un autre traitement régulateur de l'humeur tel que le Lithium ou le Valproate de sodium).

Lorsqu'un échec de la prise en charge est observé, après avoir effectué les différentes étapes recommandées, un traitement par électroconvulsivothérapie sera alors envisagé.

I 3.1.2 Traitement d'un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un trouble bipolaire

Il est recommandé :

- En 1ère intention, l'introduction en monothérapie d'une molécule thymorégulatrice telle que la Quétiapine, la Lamotrigine, le Lithium ou d'une bithérapie associant un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine et systématiquement un thymorégulateur. L'association Olanzapine-Fluoxétine est la seule ayant fait l'objet de preuves(21).
- En 2ème intention, la prescription d'une monothérapie par : Lithium, Olanzapine, Valproate de sodium jugés moins efficaces ou prescription d'une bithérapie : Lithium-Valproate de sodium, Lithium-Lamotrigine ou Valproate de sodium-Lamotrigine.
- En 3ème intention, l'électroconvulsivothérapie garde également sa place

En cas de cycles rapides, une bithérapie comprenant un antidépresseur est contre indiquée.

I 3.1.3 Traitement d'un épisode à caractères mixtes

Les recommandations divergent, nombreuses sont celles qui jugent le lithium inefficace et orientent vers la prescription de Valproate de sodium, d'un antipsychotique atypique ou une bithérapie Valproate de sodium-antipsychotique atypique (20).

I 3.2 Les psychothérapies

De nombreuses psychothérapies existent et sont recommandées dans le traitement des troubles bipolaires. Nous ne citerons que les principales.

I 3.2.1 Psychoéducation

Apparue en 1980 avec Anderson, elle a pour but de faire accepter au patient sa maladie, prévenir les rechutes, diminuer les risques de passage à l'acte suicidaire, améliorer l'observance thérapeutique mais aussi les intéractions sociales et la qualité de vie des patients. Elle permet de créer une alliance thérapeutique où le patient devient acteur de sa prise en charge.

I 3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Ces thérapies ont pour but de développer des stratégies pour apprendre à gérer son niveau d'anxiété, résoudre les difficultés du quotidien, ou d'améliorer les relations sociales entre autre.

I 3.2.3 La thérapie interpersonnelle par aménagement des rythmes sociaux

Inspirée de la psychothérapie émise par Ellen Franck en 2005 : « *les psychothérapies des rythmes sociaux et des relations interpersonnelles* », elle repose sur l'hypothèse que l'instabilité thymique est liée à des rythmes de vie irréguliers. Elle consiste donc à induire une stabilité et une régularité des rythmes sociaux, ainsi qu'à apprendre à modifier son fonctionnement habituel. Cela permet aux individus de faire face plus facilement à des situations émotionnellement difficiles dans le but de diminuer le risque de décompensations thymiques. Ceci serait particulièrement efficace lors d'un épisode thymique (22).

I .3.2.4 Les thérapies familiales

Il a été mis en évidence l'importance du retentissement du stress environnemental sur l'évolution du TBP. Des interventions thérapeutiques centrées sur les familles apparaissent donc comme nécessaires tant pour la famille que pour le patient. Selon Milkowitz en 1988 « La maladie du sujet et le fonctionnement familial s'influencent mutuellement » (23).

I 3.2.5 Mindfulness

Cette thérapie de pleine conscience a pour but de prévenir le risque de rechute dépressive chez les patients bipolaires euthymiques. Elle améliore les fonctions exécutives et la mémoire (24).

II. Trouble lié à l'usage de l'alcool

II 1 Généralités

Au niveau mondial, les addictions en particulier le trouble lié à l'usage de l'alcool représentent un problème majeur de santé publique. Les conséquences sont multiples et graves. Nous les détaillerons après avoir tenté de comprendre leurs mécanismes.

II 1.1 Origine historique de l'addiction et définition

Addiction, mot d'origine latine *ad-dicere* signifie « dire à », nous renvoie à l'époque romaine où les esclaves ne possédaient pas de noms propres et étaient *dictus ad* ou « dits à » son maître (25). D'où le terme « addicte à ».

Au XIX, Louis Lewin évoque pour la première fois l'usage pathologique de substances (26) et ce n'est qu'en 1990 qu' Aviel Goodman, psychiatre américain, donnera une définition moderne de l'addiction qui est toujours d'actualité bien qu'une trentaine d'années se soient écoulées. Celle-ci peut être liée à une substance ou non.

Goodman la définit alors ainsi : « *Il s'agit d'un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir ou de soulager un malaise intérieur et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives.* » Le DSM V reprendra plus tard les princeps énoncés pour établir les critères diagnostics du trouble lié à l'usage de l'alcool.

II 1.2 Epidémiologie

La France est l'un des pays au monde le plus consommateur d'alcool en particulier de vin.

La consommation d'alcool a cependant nettement diminué depuis quarante ans passant de 57 grammes d'alcool par habitant et par jour en 1960 à 26 grammes de nos jours sachant qu'un verre d'alcool standard équivaut à 10 grammes d'alcool pur. Actuellement, plus que 10% des personnes de 18 à 75 ans disent consommer quotidiennement d'après une enquête menée en 2017 sur 12 mois en France. La diminution se fait plus lentement actuellement et tend à se stabiliser (27).

Face à la baisse des consommations d'alcool, nous observons un changement des modes de consommations avec l'apparition de consommations plus massives et irrégulières. On parle d'alcoolisation ponctuelle importante (API). Elle correspond à la prise de cinq verres au minimum au cours d'une même occasion.

Chez les sujets jeunes, l'alcool s'avère être la substance psychoactive la plus consommée. Ils consomment principalement de façon massive et ponctuelle or plus ce mode de prise débute jeune plus le risque de dépendance et de complications graves en découle.

« Le trouble de l'usage de l'alcool correspond à la relation pathologique que le sujet développe avec le produit, sans préjuger de la dose quotidienne consommée : perte de contrôle, besoin de consommer, consommations compulsives (lutte contre une consommation vécue comme une contrainte mais anticipée comme apaisante, et suivie d'une culpabilité) qui se répètent malgré des conséquences négatives significatives ». (28)

L'abus de consommation d'alcool a un impact majeur sur le plan somatique, psychiatrique, personnel, professionnel mais aussi sanitaire. Après le tabac, l'alcool est la deuxième cause de mortalité prématurée en France.

Pierre Kopp, en 2015, parle de « coût social » lié à l'alcool. Celui-ci est composé majoritairement d'un coût externe et faiblement par le coût pour les finances publiques (29). Le coût externe concerne les consommateurs de substances donc une perte de qualité de vie, une diminution de l'espérance de vie principalement. Le coût des finances publiques représente la dette colossale dépensée par l'Etat pour les soins médicaux indispensables des consommateurs au détriment d'autres domaines comme celui de la recherche médicale par exemple.

Actuellement, *l'Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) recommande de ne pas boire plus de 3 verres d'alcool par jour pour les hommes et 2 verres par jour pour les femmes; pas plus de 4 verres au cours d'une seule et même occasion ; et de ne pas consommer tous les jours de la semaine.

II 1.3 Physiopathologie

L'augmentation de la concentration de dopamine au niveau du système cérébral de la récompense lors de la consommation de substance serait à la base du phénomène d'addiction.

Lorsque cette concentration reste élevée de façon régulière dans le temps, on observe des modifications au niveau cérébral qui entraînent un phénomène de perte de contrôle appelé addiction. Cette perte de contrôle se caractérise par un *craving*, une impossibilité de gérer la quantité de substance prise ainsi que par des rechutes chez les patients abstinents (25).

Parallèlement, le système de la récompense est activé par des comportements positifs et agréables qui ont initialement pour fonction de contribuer à la survie de l'espèce humaine.

Lorsque les drogues viennent mimer ces stimuli positifs, on constate alors une élévation du niveau de dopamine plus intense et plus durable dans le temps contrairement aux stimuli normaux de la vie au cours desquels la libération de dopamine et la sensation de plaisir ne durent que très peu de temps. Le niveau d'équilibre de base se trouve donc perturbé, dérégulé et l'organisme va alors chercher à trouver un nouvel équilibre de référence qui deviendra celui présent lors d'une concentration hyper élevée en dopamine. Un phénomène de tolérance fera alors son apparition par désensibilisation à la dopamine qui nécessitera une prise plus fréquente et plus importante de substances pour obtenir le même effet. L'absence de consommation provoquera un déséquilibre source d'un syndrome de sevrage (30)(31)(32).

Ce phénomène s'observe d'autant plus fréquemment lors d'un déficit de plasticité synaptique comme cela est mis en évidence chez les sujets présentant un diagnostic de bipolarité.

II 2 Diagnostic

II 2.1 Présentation clinique

II 2.1.1 Les effets aigus de l'absorption d'alcool

Les effets aigus de l'absorption d'alcool sont variables selon le niveau de consommation et facilement identifiables car la symptomatologie est bruyante.

En effet, pour 1 à 2 verres consommés les effets sont une sensation de chaleur, une désinhibition, une prise de parole plus aisée. A partir de 7 verres le cervelet est atteint, il en découle une incoordination motrice qui s'ajoute à des symptômes tels qu'un temps de réaction augmenté, un rétrécissement du champ visuel, une irritabilité, une élévation du volume sonore, une surestimation de soi. Lors d'une prise encore plus importante, tous ces symptômes se retrouvent fortement accentués et peuvent aboutir à un coma.

II 2.2.2 Les effets chroniques de l'absorption d'alcool

Les effets chroniques sont quant à eux le plus souvent asymptomatiques, il est néanmoins primordial de rechercher un trouble lié à l'usage de l'alcool grâce à la présence de certains signes cliniques bien que non spécifiques tels que des troubles du sommeil, une dépression, une anxiété, la vasodilatation des vaisseaux de la face, des troubles cognitifs, une pancréatite, une cirrhose, une hypertension artérielle, des accidents et arrêts de travail à répétition, des difficultés conjugales, des dettes…

II 2.3 Diagnostic Statistical Manuel of mental disorder V

En se basant sur les critères émis par Goodman (33) pour évoquer le phénomène d'addiction, l'APA en 2013 dans le DSM V parle de trouble lié à l'usage de l'alcool et détermine onze critères présents pendant minimum un an pour en établir le diagnostic. Il n'y a plus de distinction faite entre abus et dépendance comme cela était notifié dans le DSM IV.

Sur ces onze critères, au moins deux doivent être présents pour évoquer ce trouble :

1. l'alcool est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu
2. Désir persistant de diminuer ou de contrôler l'usage de l'alcool ou efforts infructueux.
3. Beaucoup de temps consacré à des activités nécessaires pour obtenir et utiliser l'alcool ou récupérer de ses effets
4. Envie, fort désir ou besoin de consommer de l'alcool
5. L'usage récurrent de l'alcool résulte en un manquement à des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Poursuite de l'utilisation de l'alcool malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de l'alcool

7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs, importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage de l'alcool

8. Usage récurrent de l'alcool dans des situations où il est physiquement dangereux

9. Usage de l'alcool poursuivi bien que la personne sache avoir un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par l'alcool

10. Tolérance, telle que définie par l'un des éléments suivants :

- un besoin de quantités notablement plus grandes d'alcool pour atteindre l'effet désiré
- un effet notablement diminué avec l'utilisation continue de la même quantité d'alcool

11. Sevrage, tel que manifesté par l'un des éléments suivants :

- le syndrome de sevrage de l'alcool caractéristique
- l'alcool (ou une substance très proche, comme un médicament benzodiazépine tel que l'Alprazolam) est pris pour soulager ou éviter des symptômes de sevrage

On parle de :

- trouble léger lorsque 2 ou 3 symptômes sont présents ;
- trouble modéré lorsque 4 ou 5 symptômes sont présents ;
- trouble sévère lorsque 6 symptômes ou plus sont présents (34)

Par ailleurs, le *craving* est un symptôme qui se qualifie par un désir irrépressible de consommer une substance tout en sachant les conséquences négatives que cela implique. Il a été intégré comme critère diagnostique dans le DSM V pour le trouble de l'usage (18).

II 3 Les thérapeutiques

II 3.1 Les traitements pharmacologiques

Les traitements ont différents objectifs :

- traiter ou prévenir le syndrome de sevrage
- permettre le maintien de l'abstinence
- réduire la consommation en cas d'impossibilité de sevrage

II 3.1.1 Traitement du syndrome de sevrage

Il repose sur :

- l'utilisation de benzodiazépines type Oxazepam ou Diazepam selon le niveau d'atteinte hépatique pour une durée allant de cinq à huit jours en moyenne avec une décroissance rapide des posologies toutes les 48 heures afin d'éviter tout risque de dépendance. Le recours aux benzodiazépines se fait selon le score retrouvé grâce à l'échelle de Cushman (annexe 2) qui détermine la sévérité du syndrome de sevrage.
- Vitaminothérapie par B1 (500 mg par jour pendant 5 jours puis 250 mg pendant deux semaines ; B6 (500 mg par jour limitée à 4 semaines ; PP)
- Hydratation > ou = à 2 L/jour

La prescription de vitamines et l'hydratation ont pour but d'éviter la survenue d'un délirium tremens et d'une encéphalopathie par carences vitaminiques.

II 3.1.2 Traitement de l'aide au maintien de l'abstinence

Après avoir effectué le sevrage aigue alcoolique, il est primordial de maintenir et consolider ce sevrage. Différentes molécules peuvent être prescrites dans ce cadre et avoir un effet bénéfique. Nous allons les détailler.

Acamprosate

L'Acamprosate est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez les patients dépendants à l'alcool pendant une durée de minimum un an sans limite dans le temps.

Il est utilisé dès qu'un sevrage alcoolique a été entrepris.

Naltrexone

La Naltrexone est indiqué elle aussi dans le maintien de l'abstinence chez les sujets qui ont une dépendance alcoolique. Il a pour action d'annihiler l'effet positif ressenti suite à la consommation d'alcool.

Il s'agit d'un antagonistes des opiacés, il est donc contre indiqué en cas de prise d'opiacés ou de prise de traitement de substitution aux opiacés.

Comme l'Acamprosate, il est instauré après qu'un sevrage alcoolique ait été effectué.

Disulfirame

Le Disulfirame est indiqué dans la prévention des rechutes chez les patients qui ont une dépendance à l'alcool. Une abstinence de 24h est indispensable avant la première prise.

Il est important de préciser qu'un surdosage en Disulfirame peut induire un syndrome extra-pyramidal, un syndrome confusionnel, une encéphalopathie allant jusqu'au coma.

II 3.1.3 Traitement d'aide à la réduction des consommations

Le Nalméfène est indiqué dans la diminution de consommation d'alcool chez les patients dépendants à l'alcool présentant des consommations massives. Il suppose d'avoir quantifié quinze jours au préalable la quantité journalière consommée par le patient. Si la quantité massive consommée quotidiennement persiste, le médicament est alors introduit.

Il est contre indiqué chez les sujets également traités par un traitement substitutif aux opoïdes, chez les sujets qui ont recours à des traitements antalgiques à base d'opiacés ou chez ceux présentant un antécédent récent de syndrome de sevrage à l'alcool.

II 3.2 Les psychothérapies

I 3.2.1 L'entretien motivationnel

Il repose sur le modèle de Prochaska et Diclemente avec différentes étapes à savoir : pré-contemplation, contemplation, action de sevrage, maintien de l'abstinence, rechute.

L'entretien motivationnel intervient après la phase de contemplation dans le but de majorer la motivation du sujet à se sevrer (35).

Les psychothérapies, ont quant à elles pour but d'agir au cours des phases de sevrage, de réduction des consommations et du maintien de l'abstinence. Elles interviennent donc dans un second temps après la décision prise pour le patient de stopper sa consommation alcoolique.

I 3.2.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Elles ont pour fonction de supprimer les distorsions cognitives des individus consommateurs d'alcool. En effet les sujets dépendants à l'alcool ont tendance à banaliser leur consommation, consommer en pensant supprimer une anxiété sociale ou une tension interne.

I 3.2.3 Les Alcooliques Anonymes

Il s'agit d'une thérapie de groupe qui repose sur un programme codifié en douze étapes. Chaque semaine se déroule une séance au cours de laquelle un thème est défini par un médiateur. Le patient prend la parole pour exprimer ses ressentis, ses doutes, ses faiblesses sans aucune crainte d'être jugé. Chaque membre possède un référent appelé « alcoologue », lui-même ancien alcoolique, qui a pour vocation de le soutenir et de diminuer les risques de rechute.

Après avoir étudié les présentations cliniques, les diagnostics, ainsi que les prises en charge thérapeutiques de façon individuelle de chacun de ces deux troubles, nous allons nous intéresser à présent à leur prise en charge intégrée. Le but recherché est d'obtenir un certain nombre de données nécessaires et utiles pour notre pratique clinique au quotidien.

DEUXIEME PARTIE : Trouble bipolaire avec comorbidité alcoolique : spécificités de prise en charge

I Epidémiologie, étiopathogénie et séquence d'apparition du trouble bipolaire avec comorbidité alcoolique

I 1 Epidémiologie

L'utilisation de substances psychoactives est plus fréquente (54%) et plus élevée chez les patients bipolaires que chez les patients atteints d'autres pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie (47%), la dépression unipolaire (27%) ou les troubles anxieux (24%) (14). L'alcool est d'ailleurs la deuxième substance la plus utilisée après le tabac chez les sujets bipolaires (36).

Dès l'antiquité, l'association TBP et comorbidité alcoolique est mise en évidence (37). Kraepelin dans les années 20, confirme cette association fréquente : « *L'alcoolisme survient chez les patients de sexe masculin dans environ un quart des cas, mais il doit être considéré comme la conséquence de débauches commises dans l'excitation, 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 débuter par un delirium tremens franc.* » (38). Depuis de nombreuses études ont confirmé cette association, au sein de la population américaine en particulier, où trois études importantes ont été menées.

Dans l'étude *Epidemiological Catchment Area* (ECA), un taux de prévalence d'environ 61% au cours de la vie d'abus de substance chez des sujets bipolaires de type 1 (TBP 1)

est retrouvé et de 48% chez les sujets bipolaires de type 2 (TBP 2). L'alcool étant la substance la plus utilisée (46,2% TBP 1 et 39,2% TBP 2) (14).

Dans l'étude The *National Comorbidity Survey* (NCS), les patients bipolaires étaient 10 fois plus susceptibles d'avoir une dépendance à l'alcool et huit fois plus susceptibles d'avoir une dépendance à d'autres substances psychoactives que la population générale(39)(3).

Dans l'étude The *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC), les sujets TBP1 avaient une prévalence au cours de la vie de trouble lié à l'utilisation d'alcool de 58% et de 38% en ce qui concerne les autres drogues (2)(39). Dans cette même étude, 7,6 % des sujets dépendants à l'alcool avaient présenté un épisode maniaque dans les 12 mois précédant l'étude et 5 % un épisode d'hypomanie.

Des résultats similaires sont mis en évidence dans des études plus récentes notamment dans la méta-analyse de Di Florio en 2014 (40) où la prévalence du trouble lié à l'usage d'alcool chez les sujets bipolaires est estimée à 35%, il en est de même dans les études de Simhand et al.(9), Nery et al. (41).

Enfin plus récemment en 2017, Azorin et al au sein d'une cohorte de 1090 sujets diagnostiqués TBP1 selon le DSM IV établissent une prévalence de trouble lié à l'usage d'alcool de 52,5% (42).

A titre de comparaison, dans la population générale aux Etats-Unis, l 'étude ECA ainsi que l'étude NCS estiment que la prévalence de la dépendance liée à l'alcool est proche de 14% (14).

I 1.1 Différence de prévalence trouble bipolaire de type 1 et trouble bipolaire de type 2

On constate par ailleurs que certaines études distinguent TBP 1 et TBP 2 au cours de leurs analyses et mettent alors en évidence que les taux de prévalence du trouble lié à l'usage d'alcool diffèrent :

- l'ECA, citée dit précédemment, énonce une prévalence de 46,2% TBP 1 et 39,2% TBP 2 (14).
- Chengappa et al en 2000 (43), évoquent une prévalence de trouble lié à l'usage de substances de 57,8% chez les sujets TBP 1 dont 49,3% en ce qui concerne l'alcool (abus et dépendance confondus) et environ 39% de trouble lié à l'usage de substance pour les sujets TBP 2 là encore la proportion de trouble lié à l'usage d'alcool étant majoritaire.
- Frye et al : 41% pour les TBP 1 contre 25 % pour les TBP 2 (44)
- Simhandl et al. (9) mettent en évidence à l'inverse que les sujets TBP 2 présentent un trouble de l'utilisation d'alcool significativement plus élevée à 26,8% que les sujets TBP1 (14,9%). Les différences étaient identiques pour l'abus d'alcool (13% TBP 2 vs 8,7% TBP 1) et la dépendance à l'alcool (13,8% TBP 2 vs 6,2% TBP 1).

Les sujets avec un TBP 1 sont donc à priori plus susceptibles de consommer des toxiques que les sujets avec un TBP 2.

D'autre part, Messer et al. (45) montrent qu'un nombre élevé d'épisodes maniaques serait significativement associé à un risque accru de consommation de substances. Brady et al. en 1995 (46) établissent qu'un tiers des patients en phase dépressive consomment de l'alcool et deux tiers en phase maniaque. Une consommation plus importante serait donc constatée lors des phases maniaques possiblement induite

par la symptomatologie qui en découle.

I 1.2 Différence de prévalence hommes et femmes

Selon le sexe, une différence de prévalence du trouble lié à l'usage d'alcool chez les sujets bipolaires est observée. (47)

En effet, the *Stanley Foundation Bipolar Network* (SFBN) retrouve une prévalence chez les hommes de 49% contre 29% chez les femmes bipolaires (48). En 2016, Simhandl et al. (9) évoquent une prévalence d'hommes bipolaires avec comorbidité alcoolique de 38,2% contre 12,8% chez les femmes. Cette différence de prévalence était aussi constatée chez les sujets TBP 1 (33, 3% hommes vs 8,4% femmes) et TBP 2 (43,6% hommes vs 19% femmes).

Cependant, le risque de développer un trouble lié à l'usage de l'alcool en fonction du sexe par rapport aux sujets de même sexe est plus important chez les femmes en corrélation avec une symptomatologie dépressive plus marquée (49).

Il existe également une association fréquente entre TBP chez une femme présentant une dépendance à l'alcool et trouble anxieux comorbide en particulier pour un état de stress post-traumatique (50)(51)(52). Des antécédents de violences verbales, physiques, sexuelles prédisposent à l'émergence de cette autre comorbidité. En effet, un état de stress post-traumatique est quatre fois plus fréquent chez les femmes bipolaires avec dépendance à l'alcool par rapport aux hommes bipolaires avec dépendance alcoolique et deux fois plus fréquent chez les femmes bipolaires sans dépendance à l'alcool (53).

La SFBN évoque un risque de trouble lié à l'alcool multiplié par 7 chez les femmes bipolaires alors qu'il n'est que 3,5 fois plus important chez les hommes bipolaires (48). Il est donc essentiel face à un trouble lié à l'usage d'alcool chez une femme de rechercher un diagnostic de bipolarité sous-jacent et la possibilité d'un diagnostic de stress post-

traumatique concomitant (54).

I 1.3 Des facteurs de prédisposition

Certains facteurs de risques ont été supposés comme prédisposant l'usage de substances chez les sujets atteints de TBP.

I 1.3.1 L'âge

L'âge a été évoqué mais n'a pas été retrouvé comme étant associé de façon significative (45)(55). En revanche, l'âge d'apparition du trouble bipolaire serait plus précoce (19 ans) chez les sujets ayant un trouble lié à l'usage de l'alcool (56)(57)(58).

I 1.3.2 Le sexe masculin

Le genre masculin a été évoqué comme étant un facteur de risque prédominant de consommation de toxiques chez les sujets bipolaires (48)(59)(42). Récemment en 2021, Icick et al. (56) retrouvent que les sujets bipolaires consommateurs d'alcool étaient plus susceptibles d'être des hommes de manière significative (48 % contre 36 % pour trouble bipolaire sans trouble lié à l'utilisation de l'alcool) confirmant les données précédentes.

I 1.3.3 L'anxiété

L'anxiété est une autre variable proposée pour favoriser une susceptibilité augmentée aux addictions. Le trouble anxieux est le deuxième trouble après le trouble lié à l'utilisation de l'alcool le plus fortement associé aux troubles bipolaires. Il a été retrouvé comme significativement plus élevé chez les sujets bipolaires avec un trouble lié à l'usage d'alcool à 53%. Chez les sujets bipolaires sans trouble lié à l'usage d'alcool, il n'était que de 41% (60).

De la même façon, K Gao et al. ont mis en évidence des taux plus élevés de dépendance à l'alcool chez les patients bipolaires avec un trouble anxieux comorbide en comparaison aux patients bipolaires sans trouble anxieux comorbide. Parmi les différents troubles anxieux, le trouble anxieux généralisé était associé significativement à un risque majoré de trouble lié à l'utilisation de substance notamment l'alcool. Il apparaît probable que le risque de dépendance à l'alcool chez les sujets présentant un trouble anxieux généralisé soit en lien avec le phénomène d' « automédication ». Hypothèse évoquée pour le trouble lié à l'usage de l'alcool chez les sujets bipolaires (61).

Les troubles anxieux dont en particulier l'état de stress post-traumatique ont pour conséquence une apparition plus précoce du TBP (58), une symptomatologie plus sévère avec des symptômes dépressifs plus marqués et fréquents (62), des périodes euthymiques moins longues, plus de cycles rapides et d'épisodes mixtes (5), un plus grand nombre de tentatives de suicide (63), une altération fonctionnelle plus importante et une adhésion au traitement plus difficile (64).

Il semble donc primordial que les patients bipolaires soient dépistés non seulement pour les troubles liés à l'utilisation de substances mais aussi pour les troubles anxieux.

I 1.3.4 L'impulsivité

Ce trait de caractère a également été émis comme facteur de risque. L'impulsivité peut se définir comme une réponse rapide, spontanée, viscérale et non réfléchie à des stimulations internes ou externes sans prendre conscience des conséquences négatives d'une telle réponse pour soi ou pour autrui. Elle s'avère être prédominante dans l'abus de substances ainsi que dans le TBP et deux fois plus élevée lorsque les deux pathologies coexistent même lors d'épisodes euthymiques (65). Elle serait d'autre part augmentée

de façon additive chez les sujets bipolaires avec antécédents de troubles liés à l'usage d'alcool (66) et pourrait être source de complications évolutives selon son niveau. Une échelle de mesure du niveau d'impulsivité a été établie par Barratt en 1995 où l'impulsivité est alors considérée comme un trait de caractère (67). Ainsi, des interventions thérapeutiques ciblées sur l'impulsivité auraient un impact positif sur le pronostic du TBP avec comorbidité alcoolique (68). Il n'est cependant pas évident de savoir si l'impulsivité est plus importante chez les sujets bipolaires ce qui pourrait les prédisposer à développer des addictions ou si l'impulsivité est une conséquence des addictions et précèderait alors le TBP (69)(70)(71). Brown et al. en 2001 (72), suggèrent que l'impulsivité puisse prédisposer à développer une comorbidité alcoolique.

I 1.3.5 L'irritabilité

Cet autre variable a quant à elle également été évoquée.
L'existence d'un tempérament sous-jacent irritable est évoquée dans l'étude de Azorin et al. comme facteur de prédisposition à l'utilisation de l'alcool chez les sujets bipolaires(42). Par ailleurs, l'étude de Yan Xia et al. a révélé qu'un tiers des patients bipolaires avec une comorbidité alcoolique présentaient une irritabilité marquée lors de leur épisode dépressif le plus grave (73).

Nous allons maintenant nous intéresser à essayer de comprendre la nature de cette relation ainsi que l'ordre d'apparition de ces deux pathologies.

I 2. Etiopathogénie

Les mécanismes de la relation entre le trouble lié à l'utilisation de substances et donc à fortiori d'alcool avec le trouble bipolaire ne sont pas établis.

Nous pourrions évoquer le terme de pathologie duelle qui se définit par l'existence concomitante d'une ou plusieurs pathologies psychiatriques avec une ou plusieurs addictions évoluant de manière synergique. Le déséquilibre de l'une entrainant le déséquilibre de l'autre (74)(75).

Ce concept concerne 3% de la population générale parmi lesquels 2% sont représentés par les troubles anxieux et les troubles de l'humeur (76).

Quels liens pourraient alors expliquer l'association si fréquente entre le TBP et le trouble de l'utilisation d'alcool ? Plusieurs hypothèses ont été évoquées.

I 2.1 « L'automédication » par l'alcool

L'hypothèse initiale de « l'automédication » a été établie en 1985 par Khantzian. Il parle d'automédication en cas de symptômes de détresse qui peuvent être associés ou non à un trouble psychiatrique (77).

L'alcool peut donc être considéré comme un « remède » utilisé en « automédication » dans le but d'apaiser la souffrance psychique également appelée dysphorie (37)(78).

Lors des épisodes maniaques, les symptômes tels que l'impulsivité, le trouble du jugement, le sentiment de toute puissance et d'invulnérabilité peuvent favoriser cette

consommation massive dans l'intention de lutter contre la tachypsychie et les troubles du sommeil notamment.

Lors des épisodes dépressifs, les sentiments d'impuissance, d'impasse ou d'échec peuvent favoriser la consommation d'alcool ou de substances sédatives pour apaiser la souffrance psychique tandis que le ralentissement psychomoteur peut favoriser la consommation de substances psychoactives. Hypothèse que l'on retrouve chez Sonne et al. (79) et Winokur et al. (80).

I 2.2 Une vulnérabilité génétique, environnementale et psychosociale

Il existe peu de preuves d'un lien génétique entre le TBP et l'alcoolisme, aucune transmission indépendante du TBP et de l'alcoolisme n'a été démontrée (79)(80). Cependant, il a été mis en évidence en cas d'antécédents familiaux d'alcoolisme, les sujets bipolaires présentent une évolution plus grave de leur pathologie (81).

Sur le versant environnemental, les troubles liés à l'alcool ont été retrouvés de façon majoritaire lors d'antécédents d'évènements de vie traumatiques chez les sujets bipolaires(80)(82). Ils favoriseraient l'évolution vers des cycles rapides, une altération de la qualité de vie et une augmentation des tentatives de suicide (52)(83).

Sur le versant psychosocial, la qualité des relations au sein de l'entourage proche des sujets bipolaires est un facteur essentiel dans l'évolution du trouble. Lorsque celles-ci s'avèrent être de mauvaise qualité, on observe des rechutes plus fréquentes et une durée de rémission plus brève des épisodes thymiques (84). Goldstein et al. ont signalé une intensité accrue des symptômes au cours des phases maniaques ainsi qu'une évolution plus négative au plus les émotions exprimées par l'entourage sont importantes(85). On constate en revanche que lorsque les patients ont un environnement familial soutenant et étayant, il existe un nombre plus faible de rechute

thymique, des épisodes plus courts lorsqu'ils surviennent ainsi qu'une meilleure compliance au traitement (86).

I 2.3 Une explication neurobiochimique

La relation entre l'abus d'alcool et le TBP est principalement expliquée par deux phénomènes : le kindling et l'altération du système cérébral de la récompense.

I 2.3.1 Le kindling

Le terme de kindling a été évoqué en 1992 par Post et al (87). Il signifie qu'au cours de l'évolution du TBP, les périodes de rémission entre les épisodes maniaques et dépressifs se raccourcissent ce qui évoque la possibilité d'un « embrasement neuronal » dénommé kindling. Ceci implique que pour un stimulus extérieur de moins en moins important l'épisode thymique qui en résulte sera de plus en plus intense et se déclenchera d'autant plus rapidement voire spontanément (dépolarisation autonome).

Parallèlement, lors de chaque épisode d'intoxication et de sevrage alcoolique, il se produit une sensibilisation neuronale par une action sur le système GABA. Cela provoque la diminution du contrôle cortical des régions chargées de réguler les émotions (88). Il en résulterait alors un mécanisme de kindling aggravé par une intoxication alcoolique chronique.

I 2.3.2 Le système cérébral de la récompense

Par ailleurs la relation étroite entre alcoolisme et TBP s'expliquerait par une altération du système cérébral de la récompense.

En effet celui-ci serait modifié chez le patient bipolaire et la sensibilité à l'alcool serait diminuée lors des épisodes maniaques. Les individus seraient donc moins sensibles aux effets de l'alcool et auraient besoin d'un nombre de verres plus important

pour obtenir un état d'euphorie. Ces individus s'exposeraient donc à un plus grand risque de dépendance (87)(89).

L'explication neurobiologique réside dans le fait que les patients en phase maniaque auraient une baisse de l'activation des aires cérébrales impliquées dans la récompense (90) ce qui induit la prise d'une plus grande quantité de substance pour obtenir un effet similaire. Ce phénomène est amplifié par l'effet cérébral de l'alcoolisme chronique: il induit une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques au niveau striatal et une diminution de libération de dopamine (89)(91). Cette libération de dopamine au niveau striatal est liée aux effets subjectifs ressentis lors de la prise de substances (92).

Plus généralement, la relation entre le TBP et l'abus d'alcool s'explique au niveau neurobiochimique par la sécrétion de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, le GABA et le glutamate. En effet, ils sont identifiés comme ayant un rôle dans le mécanisme sous-jacent de l'humeur du trouble bipolaire et sont également impliqués dans le système/circuit « récompense-motivation » retrouvé dans le trouble lié à l'utilisation de substances.

Il a été démontré que les patients atteints de bipolarité et de dépendance à l'alcool ont des déficits importants en GABA et en glutamate au niveau préfrontal. Les patients bipolaires sans comorbidité alcoolique présenteraient des niveaux plus élevés de glutamate par rapport aux patients bipolaires avec une comorbidité alcoolique. Par ailleurs, des niveaux très faibles de glutamate préfrontal chez les patients avec une dépendance à l'alcool sans comorbidité psychiatrique sont observés.

Lors de l'existence concomittante d'un TBP et d'un trouble lié à l'usage de l'alcool chez un même individu, une diminution encore plus importante du niveau de glutamate et de GABA préfrontal est observée par rapport aux patients ne présentant qu'un simple

trouble lié à l'utilisation de l'alcool(93). Ces déficits peuvent être source d'impulsivité donc par conséquent induire un risque majoré de dépendance à l'alcool.

I 2.4 Aspects de neuro-imagerie

A travers différentes études, des perturbations de la fonction (94) et de la structure (95) du cortex préfrontal ont été admises lors de consommation d'alcool chez les sujets bipolaires. De plus, une plus faible quantité de matière grise au niveau du cortex pré frontal et orbito-fontal est observé chez des sujets atteints d'un TBP avec comorbidité alcoolique (96).

Ceci pourrait expliquer le risque plus important de développer une dépendance à l'alcool selon certaines études (97) notamment en altérant la réponse subjective à l'alcool (90). A contrario, cela pourrait également représenter une conséquence des consommations d'alcool.

D'autre part, il a été démontré qu'une impulsivité plus élevée chez les patients bipolaires est associée à une modification de l'architecture du cortex orbito-frontal(98) ainsi qu'à une diminution de la matière grise au niveau du cortex cingulaire antérieur (ACC) qui joue un rôle dans diverses cognitions (attention, inhibition, résolution de problèmes)(99).

I 3. Séquences d'apparition temporelle

Différentes études se sont questionnées sur la possibilité que les troubles liés à l'usage d'alcool puissent être à l'origine d'une phase maniaque (75) mais la réciproque également c'est-à-dire que le trouble bipolaire puisse être pourvoyeur d'une addiction à l'alcool (79).

En 1996, Feinman et al. (66) avaient constaté que les sujets diagnostiqués bipolaires avant de développer un mésusage de l'alcool avaient un âge d'apparition du premier épisode thymique plus jeune par rapport aux sujets bipolaires présentant déjà un mésusage et ceux sans comorbidité.

Une étude citée précédemment conduite en 2017 par Azorin et al. (42) basée sur 1090 sujets diagnostiqués TBP 1 après un épisode maniaque a mis en évidence que lorsque le trouble lié à l'utilisation d'alcool précède le TBP, on constate que les sujets ont des taux plus élevés de comorbidité non psychiatriques, un tempérament plus irritable d'où des conflits environnementaux plus marqués. Ceci pourrait expliquer l'association avec des troubles anxieux aboutissant à l'utilisation d'alcool et de substances sédatives pour apaiser l'anxiété et diminuer les tensions internes.

Cette consommation entrainerait un premier épisode dépressif d'âge relativement tardif mais aussi plus d'épisodes mixtes. A l'inverse, lorsque le TBP précède l'utilisation d'alcool, le premier épisode initiant l'entrée dans la maladie est souvent un épisode maniaque majeur avec ou sans symptôme psychotique survenant chez des jeunes adultes voire adolescents présentant un tempérament hyperactif mais avec un niveau d'irritabilité plus faible ayant donc plus tendance à avoir recours à des substances stimulantes (100)(101).

Même si de nombreuses études confirment l'association entre bipolarité et dépendance à l'alcool, l'ordre d'apparition entre ces deux troubles est donc aléatoire et la symptomatologie est variable selon les patients.

II. Présentation clinique

II 1 Une confusion diagnostic

Établir un diagnostic de TBP peut être long, la littérature énonce un délai de parfois plus de dix ans à partir de l'apparition des premiers symptômes (35).

Environ deux tiers des patients présentant un TBP ont reçu des diagnostics différents au cours de leur vie. Dépression unipolaire, troubles anxieux, dépendance alcoolique étaient les diagnostics les plus fréquemment posés. Dans l'étude d'Albanese et al. en 2006 (102), parmi les 85 patients diagnostiqués bipolaires, la moitié avait reçu un diagnostic erroné par le passé. En revanche, aucun des patients ayant reçu un diagnostic de TBP n'avaient fait l'objet d'une erreur diagnostique.

Ces erreurs diagnostiques sont encore plus marquées dans le cadre du TBP de type 2, notamment par la difficulté à identifier des épisodes hypomaniaques, les sujets évoquant plus spontanément les épisodes dépressifs.

La présence d'abus de substances notamment l'alcool exacerbe cette difficulté diagnostique car elles peuvent produire des symptômes qui imitent, se superposent ou accentuent la symptomatologie du TBP. Une intoxication éthylique aigüe induit une désinhibition, une excitation psychique et motrice. A l'inverse, une intoxication éthylique chronique mime une symptomatologie dépressive (45) aboutissant à une errance diagnostique comme Aubin l'évoque en 2006 (103).

Les patients présentant une dépendance à l'alcool avec un retentissement somatique et social présentent la plupart du temps des symptômes appartenant à la sphère dépressive : humeur basse, auto-dévalorisation, anhédonie, anorexie, troubles du sommeil, troubles cognitifs, passages à l'acte suicidaire. Cette symptomatologie dépressive lorsqu'elle est uniquement liée à une intoxication éthylique chronique cesse après sevrage mais peut aussi masquer une symptomatologie maniaque ou hypomaniaque sous-jacente lors d'états mixtes qui se révèle alors au moment du sevrage alcoolique avec l'apparition soudaine d'un état d'agitation psychomotrice.

Mais l'intoxication alcoolique peut également induire une euphorie, une hyperactivité, une désinhibition, une labilité émotionnelle, un discours incohérent, une agressivité, un trouble psychotique en plus des effets somatiques qui tendent alors à disparaître lors du sevrage. Une symptomatologie moins marquée avec des symptômes d'hypomanie peut ne pas être évoquée par les patients. En effet, ces symptômes sont alors perçus comme normaux à l'opposé des symptômes dépressifs le plus souvent présents.

Le sevrage alcoolique quant à lui peut être à l'origine d'une symptomatologie dépressive mais seulement passagère durant deux à quatre semaines (104). En raison de ce phénomène, il est donc important d'observer sur une plus longue période d'abstinence les patients avec des symptômes évocateurs d'un trouble dépressif potentiel.

II 2 Diagnostic de trouble bipolaire chez les patients dépendants à l'alcool

En 1995, dans l'étude de D'Mello et al. (105), 55% des sujets consommateurs de toxiques ont été diagnostiqués bipolaires après 3 semaines d'hospitalisation au cours de

laquelle ils ont été sevrés de tout toxique. Ce chiffre, certes important mais certainement au-dessus de la réalité indique que seul le sevrage permet de faire la part des choses et d'éviter une confusion diagnostique face à des symptômes de labilité émotionnelle, d'irritabilité, d'instabilité qui sont également observés lors de prises de substances comme dit précédemment.

En 2006, Aubin précise que pour affirmer un diagnostic de bipolarité indépendamment de l'abus de substance, les symptômes doivent précéder la dépendance à l'alcool ou bien avoir persistés plus de quatre semaines après sevrage (103). Il est d'ailleurs précisé dans le DSM V qu'on ne peut établir un diagnostic de trouble bipolaire en cas de consommation de substances associées.

Cependant à quel moment devons-nous suspecter un TBP chez les sujets présentant un trouble lié à l'alcool ?

Plusieurs aspects doivent nous évoquer ce double diagnostic (101) :

- des consommations massives et paroxystiques ou dipsomanie majoritairement lors des épisodes maniaques et/ou hypomaniaques,
- la présence de plusieurs addictions,
- un âge précoce d'abus/dépendance d'alcool,
- des échecs multiples de sevrage,
- un âge inférieur à 25 ans du premier épisode dépressif,
- l'existence d'un épisode d'hypomanie même bref incluant ceux déclenchés par un antidépresseur,
- la survenue d'épisodes thymiques au cours du post-partum,
- l'existence d'au moins trois épisodes dépressifs antérieurs,
- une irritabilité, une agitation ou une accentuation de la symptomatologie dépressive après instauration d'un traitement antidépressif,

- le caractère saisonnier des épisodes thymiques,
- une histoire familiale de TBP,
- des antécédents de conduites suicidaires,
- la présence d'un trouble anxieux comorbide,
- une personnalité impulsive et instable.

II 3 Les conséquences de ce double diagnostic

L'impact néfaste de la consommation de substances dont l'alcool et du TBP sont bien établis tant pour l'individu que pour la société (8).

En effet, les troubles liés à la consommation d'alcool sont associés à des conséquences cliniques négatives ainsi qu'à un mauvais pronostic chez les patients atteints de TBP (5)(9)(42)(106).

L'étude de Salloum et al. a mis en évidence une mortalité globalement plus élevée toutes causes confondues chez les sujets bipolaires avec dépendance à l'alcool par rapport aux sujets bipolaires sans dépendance à l'alcool (10).

L'abus d'alcool semble donc avoir d'avantage un effet sur le retentissement plutôt que sur la vulnérabilité au TBP.

L'alcool tout comme les autres substances psychoactives accélère la progression du TBP en induisant notamment une récurrence plus fréquente d'épisodes thymiques, des intervalles de rémission plus courts entre chaque nouvel épisode. Il induit également un nombre plus important d'épisodes mixtes ainsi que de cycles rapides (plus de quatre épisodes par an), une symptomatologie dépressive et/ou maniaque plus sévère (107).

Strakowski et al. en 2005 (108) établissent que 26% des sujets diagnostiqués bipolaires ont dans un premier temps présenté plus de cycles rapides au cours de leur

suivi sur 5ans contre 7% pour ceux qui ont été diagnostiqués bipolaires dans un second temps.

Cruz et al. en 2008 (109) retrouvent 30,5% de sujets bipolaires présentant des cycles rapides et ayant des antécédents de trouble lié à l'alcool contre 24,3% chez les sujets bipolaires avec addiction sans cycles rapides. De plus, il a été constaté que 40 % des sujets bipolaires à cycles rapides avaient un risque d'abus d'alcool par rapport aux patients bipolaires à cycles non rapides.

D'autre part, certaines études montrent que la consommation d'alcool chez les sujets avec un diagnostic de bipolarité est associée à des déficits cognitifs plus importants en ce qui concerne la mémoire visuelle et verbale, les fonctions exécutives ainsi que les capacités de raisonnement (110)(111). Cela avait déjà été constaté en 1998 dans l'étude de Van Gorp et al. (112). En effet, une perte de substance grise est observée chez les sujets bipolaires présentant une dépendance à l'alcool de façon dose dépendante au niveau du cortex frontal en particulier ainsi qu'une dilatation des ventricules cérébraux (113).

L'abus d'alcool induit également une plus grande résistance au traitement pharmacologique de part une mauvaise observance et adhésion thérapeutique (114)(115) car il favorise la persistance de symptômes inter épisodiques (anxiété, dépression, irritabilité, trouble du sommeil)(116).

Chez les sujets bipolaires présentant une dépendance à l'alcool on observe une prévalence deux fois plus élevée de tentatives de suicide en comparaison aux sujets bipolaires sans comorbidité alcoolique en partie due à la non observance au traitement (117). D'autres études confirment le risque plus élevé de tentative de suicide chez les

patients bipolaires avec trouble lié à l'usage d'alcool (118)(119). Cardoso et al. eux ont constaté chez les patients bipolaires avec un trouble lié à l'utilisation de l'alcool un risque majoré de tentatives de suicide en corrélation avec la gravité de la dépendance alcoolique (120).

Enfin, l'abus d'alcool entraîne par conséquent un plus grand nombre d'hospitalisation notamment au début de l'histoire de la maladie bipolaire (121) (122).

III. Stratégies thérapeutiques

Les premières recommandations émises concernant la prise en charge concomitante de l'alcoolisme et de la maladie bipolaire ont été émises par l'APA en 2006 suite à une étude menée par Salloum et al. (123). Elles s'articulent autour des modalités de sevrage alcoolique, la mise en place d'une prise en charge psychothérapeutique intégrée des deux troubles et l'utilisation d'un traitement pharmacologique plutôt en faveur de l'utilisation du Valproate de sodium.

En 2018, la CANMAT émet de nouvelles recommandations confortant ce qui avait déjà été promu par le passé (11).

Nous pouvons parallèlement établir trois étapes pour la prise en charge des patients à double diagnostic:

- sevrage alcoolique et stabilisation de l'humeur
- maintenir l'abstinence et la stabilité de l'humeur
- éviter le risque de rechute alcoolique et la récidive d'un épisode thymique

III 1 Le sevrage alcoolique

Le sevrage alcoolique constitue le premier temps de la prise en charge. Il s'effectue de préférence en hospitalisation afin d'éliminer la composante addictive qui modifie la symptomatologie sous-jacente existante. La symptomatologie thymique est alors mise en évidence et non plus masquée.

Les modalités sont identiques à celles détaillées dans le paragraphe « Traitement du sevrage alcoolique »

III 2 Les traitements pharmacologiques

En parallèle, l'introduction d'un traitement permettant à la fois de réguler l'humeur et de diminuer voire amender le trouble lié à l'usage d'alcool est nécessaire dès le départ si une symptomatologie maniaque est présente. Différents traitements font encore l'objet d'études car peu de résultats ont été obtenus à ce jour.

III 2.1 Le lithium

Traitement de première intention du trouble bipolaire, dont les propriétés anti-suicidaires ont été établies(124), le lithium apparait donc être un médicament de choix dans l'association trouble bipolaire et alcoolisme.

Pour autant ce dernier n'a montré qu'une faible efficacité dans plusieurs études dans le cadre de cette comorbidité(125). En particulier, il n'a que peu d'effet sur les formes dites mixtes, à cycles rapides ou dysphoriques qui ont été citées comme étant prépondérantes chez ces patients.

De plus, il est également décrit une faible adhérence des patients à leur traitement par lithium en raison des effets secondaires (126).

III 2.2 Les anticonvulsivants

Leur intérêt a été évoqué de par l'activité GABAergiques et glutamatergiques ainsi que par la modulation dopaminergique de certains anticonvulsivants car cela permettrait une inhibition de l'excitation neuronale et des effets anti kindling. Hypothèse qui expliquerait les diminutions de la consommation d'alcool et des symptômes de sevrage.

Le Valproate de sodium

De par son action sur le système GABA, le Valproate de sodium pourrait donc avoir un intérêt non seulement pour la stabilisation des symptômes thymiques mais également pour la diminution de consommation d'alcool et donc permettre une atténuation des symptômes de *craving*.

Deux études cliniques ont testé l'efficacité du Valproate de sodium chez des sujets bipolaires consommateurs d'alcool. Il a été constaté non seulement une diminution de la symptomatologie dépressive et/ou maniaque mais aussi une diminution de la consommation d'alcool (127)(128).

En 2007, Sattar et al. (129) confirment ces résultats avec un nombre de jours de consommation de substance deux fois moins important par rapport au mois précédant la mise en place du Valproate de sodium. Reoux et al. (130) ont évoqué des résultats similaires.

Par ailleurs, une efficacité plus importante de l'association Valproate de sodium/Lithium sur la dépendance à l'alcool chez les sujets bipolaires a été mise en évidence dans deux études :

-Salloum et al. (10) montrent qu'après l'ajout de Valproate de sodium au traitement initial par Lithium, une diminution du nombre de verres d'alcool consommés

par jour, une diminution du nombre de jour de consommation et une diminution du nombre de jours de consommations massives.

-Kemp et al. (131) mettent en évidence une légère supériorité du traitement Lithium plus Valproate de sodium sur le Lithium seul malgré des effets secondaires plus importants.

L'efficacité de l'association Valproate de sodium et Lithium serait attribuée à la diminution de l'impulsivité et de la symptomatologie maniaque des patients bipolaires avec troubles liés à l'usage de l'alcool qui entraineraient une diminution de la quantité d'alcool consommée (132).

La principale limite théorique de l'utilisation du Valproate de sodium serait son hépatotoxicité, en particulier chez des sujets où la fonction hépatique serait déjà altérée par leur consommation chronique d'alcool. Cependant plusieurs études (127)(128)(44) ne retrouvent pas d'altérations plus marquées au niveau hépatique chez ces patients en surveillant régulièrement l'évolution des marqueurs hépatiques biologiques.

La lamotrigine

Il existe peu de données concernant la Lamotrigine . Une étude en 2006 n'a pas retrouvé d'efficacité de cette molécule chez les sujets bipolaires avec comorbidité alcoolique (133).

Le Topiramate

Le Topiramate lui stimule le système GABA entrainant donc une diminution de

libération de dopamine qui intervient au niveau du système de récompense et donc du *craving* (134)(135).

Plusieurs études ont étudié le recours au Topiramate comme traitement chez des sujets présentant un trouble lié à l'utilisation de l'alcool mais non diagnostiqués bipolaires. Une diminution significative de la consommation d'alcool et du *craving* ont été constatées (136). Johnson et al. ne retrouvaient aucune différence sur la consommation d'alcool par rapport à un placebo (137). Les résultats sont donc mitigés.

Le Topiramate a également fait l'objet d'une étude dans le traitement d'un épisode maniaque en monothérapie et s'est avéré être non fructueux dans plusieurs études dont celle de Kushner (138).

Il serait néanmoins intéressant de l'utiliser comme traitement adjuvant au traitement thymorégulateur au vue de ses propriétés. Un effet positif a été constaté sur la diminution d'abus d'alcool dans l'étude de Guille et al. en 2002 (139).

III 2.3 Les antipsychotiques atypiques

La Quetiapine

La Quétiapine est un médicament antipsychotique atypique fréquemment utilisé pour traiter le TBP. Elle a été testée dans différents essais cliniques afin d'évaluer sa potentielle efficacité chez les sujets bipolaires avec comorbidité alcoolique.

Qu'elle soit utilisée en monothérapie (140) ou en traitement d'appoint au thymorégulateur de base (Lithium ou Valproate de sodium) la Quétiapine ne montre pas d'efficacité sur les consommations d'alcool chez les sujets bipolaires en comparaison à l'ajout d'un placebo(141).

L'Olanzapine

L'Olanzapine n'a pas été étudiée pour le traitement de trouble lié à l'utilisation d'alcool chez les patients atteints de TBP. Des essais ont cependant tenté de mettre en évidence si son utilisation pouvait s'avérer être efficace chez des sujets présentant des troubles lié à l'usage d'alcool.

Aucun effet positif n'a été démontré dans deux études (142)(143) mais à l'inverse dans un autre essai une efficacité de l'Olanzapine à faible dose a montré une amélioration du sentiment de contrôle de la consommation d'alcool (144). Il a alors été suggéré que l'Olanzapine pouvait avoir un effet dose dépendant en particulier à faible dose car dans un autre essai où la dose administrée était plus élevée par rapport à un placebo, aucune différence significative n'était retrouvée sur la consommation d'alcool (145). D'autres études seraient nécessaires pour déterminer son efficacité potentielle.

L'Aripiprazole

En 2005, Brown et al. ont effectué un changement d'antipsychotique pour l'Aripiprazole chez 20 patients diagnostiqués bipolaires ou schizo affectifs avec une comorbidité addictive associée. Chez 17 participants présentant une dépendance à l'alcool, une diminution significative de la symptomatologie a été observée (146). Aucune autre étude à ce jour n'a été menée depuis celle-ci.

III 2.4 Les traitements d'aide au sevrage alcoolique

Un intérêt des traitements utilisés dans l'aide au sevrage et au maintien de l'abstinence alcoolique se questionne évidement chez les sujets bipolaires.

Le chlorhydrate de naltrexone permet de diminuer ou sevrer totalement la consommation d'alcool en annihilant les effets de renforcement positif provoqués par la prise de substance. Selon Salloum et al, il existerait un intérêt à ajouter la Naltrexone au Valproate de sodium chez les sujets présentant un TBP avec comorbidité alcoolique (147). Pour Brown et al, l'ajout de Naltrexone au traitement thymorégulateur permet également d'améliorer la situation clinique par une diminution de la consommation d'alcool et une meilleure adhésion au traitement par les patients (148).

A contrario, l'Acamprosate n'a pas montré d'effets sur les troubles liés à l'alcool chez des patients atteints de TBP avec comorbidité alcoolique (149) ou de façon très faible (150).

III 3 Les psychothérapies

Diverses psychothérapies pour la prise en charge du TBP et du trouble lié à l'utilisation de l'alcool existent et traitent de façon indépendantes les troubles liés à l'alcool et le TBP.

Pour le TBP, les TCC (151), les thérapies familiales (23) et la thérapie du rythme social individuel (22) sont considérées comme efficaces.

Pour le trouble lié à l'usage de l'alcool, les entretiens motivationnels, les TCC se sont avérées utiles (152). Les groupes de paroles comme celui des Alcooliques Anonymes constituent également une source majeure de soutien.

Cependant, on ne retrouve que peu de psychothérapies intégrant les deux troubles de façon concomitante bien qu'il soit préconisé une approche intégrée puisque des résultats positifs de leur efficacité ont été mis en évidence (153)(154)(155).

III 3.1 Les thérapies intégrées

Une thérapie intégrée consiste à évoquer à la fois le TBP et le trouble lié à l'utilisation de substance afin de permettre une meilleure compréhension de ces deux pathologies par le patient et les modifications que l'une peut induire sur l'autre lors de déséquilibre et donc de faire comprendre les interactions des deux troubles. Cette thérapie a pour but de prévenir les rechutes et de favoriser l'observance thérapeutique.

Étant donné l'efficacité importante des TCC tant sur la prise en charge du TBP que des troubles liés à l'utilisation de substances, des approches intégrées de type TCC ont été étudiées chez les sujets où les deux troubles coexistent. Celles-ci ciblent la connaissance de l'impact de consommation de substances sur la récurrence, l'aggravation et/ou la rechute des symptômes thymiques et inversement (156).

Ces approches étant récentes, relativement peu d'études ont été réalisées.

Weiss et al ont mené plusieurs essais étudiant l'efficacité d'une psychothérapie intégrée pour les patients atteints de TBP et de troubles liés à l'usage de substances. La prise en charge psychothérapeutique était de type TCC. Il s'agissait plus particulièrement de thérapie de groupe intégrée que l'on développera un peu plus loin. Un nombre moins important de jours de consommation de substances et un risque plus faible de rechute au niveau thymique ont été observés. Aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne la durée des symptômes thymiques en revanche (156)(157)(158)(159)(160).

Deux autres thérapies intégrées de type TCC ont été jugées comme efficace dans la prise en charge des TBP avec comorbidité alcoolique.

Schmitz et al. (161) ont établi une thérapie intégrée reposant sur un programme ciblé pour la prévention des rechutes.

Wenze et al. ont émis un programme intitulé *Thérapie d'acceptation et d'engagement* associé à un suivi régulier au long cours à distance (162).

Elles n'ont cependant pas démontré de supériorité par rapport aux thérapies de Weiss et al.

On peut cependant établir une distinction entre deux types de psychothérapie intégrée celles dites de groupe et celles dites individuelles. On peut alors se demander si l'une serait plus efficace que l'autre ?

III 3.2 Les thérapies de groupe

Deux essais ont mis en avant l'avantage de la thérapie de groupe intégrée à la différence d'interventions thérapeutiques habituelles centrées uniquement sur l'utilisation de substances. Ces études retrouvaient une diminution du nombre de jours de consommation d'alcool durant le traitement et le suivi (159)(160) à la différence des patients n'ayant pas bénéficié de thérapies de groupe intégrées en parallèle des traitements pharmacologiques.

Ces thérapies de groupe intégrées comprennent 20 séances par semaine ayant pour but de diminuer le risque de rechute. Des sujets précis sont évoqués au cours de chaque séance tels que la mise en évidence de facteurs motivant la consommation de toxiques, la connaissance et la gestion des symptômes du TBP sans consommation de toxiques, la reconnaissance des signes de rechute, l'observance thérapeutique. Au début des séances, chaque membre est questionné sur une éventuelle consommation de

substances ou si un phénomène de *craving* a eu lieu au cours de la semaine qui vient de s'écouler. (156). L'objectif est de maîtriser les variations thymiques sans avoir recours à l'alcool (78)(157)(159). Une version plus courte de douze séances s'est avérée être aussi efficace.

III 3.3 Les thérapies individuelles

Parmi les thérapies individuelles, la thérapie d'observance du rétablissement de type cognitivo-comportementale précoce a été conçue pour soigner le TBP avec comorbidité alcoolique et/ou d'autres toxiques lors des premières étapes du rétablissement après un épisode aigu. Comme les autres thérapies ayant une approche intégrée, elle a pour but de prévenir les rechutes, avoir une meilleure connaissance de sa double pathologie afin d'augmenter la motivation du sujet à l'adhérence thérapeutique.

Par ailleurs, Schmitz et al. (161) ont étudié la différence entre une prise en charge uniquement médicamenteuse et une prise en charge médicamenteuse associée à une thérapie cognitivo-comportementale individuelle. Les patients ayant bénéficié de la double prise en charge ont eu un épisode maniaque de plus faible durée, une meilleure adhérence au suivi et une meilleure observance thérapeutique. En revanche, pas de différence sur la diminution du nombre de jours de prise d'alcool ni sur la durée des symptômes dépressifs n'a été observée.

Il ressort donc que la prise en charge du patient bipolaire avec un alcoolisme comorbide doit comprendre une psychothérapie dite intégrée car elle s'avère être efficace à la fois sur les symptômes du trouble bipolaire et sur la consommation d'alcool. Elle peut être menée de façon individuelle ou en groupe. Cependant aucune étude n'a établie à ce jour de supériorité de l'une ou de l'autre (163).

Enfin, il est important de préciser que les traitements se font de préférence et majoritairement en ambulatoire, en dehors du sevrage et des phases de décompensation majeure qui se font en milieu hospitalier, puisque la prise en charge intégrée de ces deux troubles nécessite un suivi long dans le temps. Suivi qui repose sur la modification des habitudes comportementales, le renforcement positif de l'abstinence, et la connaissance approfondie de ces pathologies. Les rechutes font partie du processus de guérison (11).

Les différentes recommandations internationales nous indiquent donc qu'il est indispensable de prendre en compte le trouble bipolaire et le trouble lié à l'usage d'alcool de façon concomittante dans le cadre d'une prise en charge intégrée. Des prises en charge séparées donnent lieu à un moins bon pronostic puisque les sujets ne sont pas traités dans leur globalité. Les sujets sont donc moins aptes à prendre du recul face à leurs consommations lors des phases de décompensations thymiques par exemple mais également de l'impact que ces consommations ont sur leur humeur.

CONCLUSION

L'association TBP et prise de substances en particulier d'alcool est fréquente, grave, de présentation clinique variée, le plus souvent sous diagnostiquée et représente un enjeu de santé publique.

La prise d'alcool, qu'elle précède ou non l'apparition du TBP, engendre systématiquement une aggravation de la symptomatologie.

Sa prise en charge est complexe et nécessite une approche de type intégrée avec prise en charge concomitante des deux pathologies.

Les recommandations actuelles vis à vis du traitement médicamenteux font une place de choix à l'utilisation de la Depakote ainsi qu'à l'association Depakote/Lithium à la fois pour permettre une stabilisation de l'humeur mais aussi dans le but de diminuer le *craving* et ainsi permettre l'abstinence.

Les psychothérapies quant à elles doivent s'attacher à traiter les deux troubles parallèlement, puisque chacun des deux troubles a un impact direct sur la symptomatologie de l'un comme de l'autre, et sont plus volontiers de type TCC.

BIBLIOGRAPHIE

1. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. The Lancet. déc 2020;396(10265):1841‑56.

2. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 1 juill 2007;64(7):830.

3. Kessler RC. Lifetime Co-occurrence of DSM-III-R Alcohol Abuse and Dependence With Other Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1 avr 1997;54(4):313.

4. Grunze H, Schaefer M, Scherk H, Born C, Preuss UW. Comorbid Bipolar and Alcohol Use Disorder—A Therapeutic Challenge. Front Psychiatry. 23 mars 2021;12: 660432.

5. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? Journal of Affective Disorders. févr 2013;145(1):1‑10.

6. Dols A, Rhebergen D, Beekman A, Kupka R, Sajatovic M, Stek ML. Psychiatric and Medical Comorbidities: Results from a Bipolar Elderly Cohort Study. The American Journal of Geriatric Psychiatry. nov 2014;22(11):1066‑74.

7. Salloum IM, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 4 juill 2017;43(4):366‑76.

8. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J-P, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord. août 2016;18(5):440‑50.

9. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. Aust N Z J Psychiatry. avr 2016;50(4):345‑51.

10. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of Valproate Maintenance in Patients With Bipolar Disorder and Alcoholism: A Double-blind Placebo-Controlled Study. Arch Gen Psychiatry. 1 janv 2005;62(1):37.

11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. mars 2018;20(2):97‑170.

12. Lempérière Th. Les troubles bipolaires. Paris : Masson, Acanthe, SMithKline

Beecham. In 1995.
13. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry. 7 mars 2011;68(3):241.

14. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. Journal of the American Medical Association. 1990;2511‑8.

15. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment: Duration of untreated bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. févr 2013;127(2):136‑44.

16. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. L'Encéphale. déc 2007;33: 187‑91.

17. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. PS. févr 2009;60(2):147‑56.

18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.

19. Geoffroy P.A, Henry C. Chapitre 53 : Prise en charge médicamenteuse des états maniaques et mixtes (recommandations internationales). In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, Henry C, Masson M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).

20. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. L'Encéphale. févr 2015;41(1):93‑102.

21. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. The World Journal of Biological Psychiatry. janv 2009;10(2):85‑116.

22. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. Biological Psychiatry. sept 2000;48(6):593‑604.

23. Miklowitz DJ, Chung B. Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. Fam Proc. sept 2016;55(3):483‑99.

24. Stange JP, Eisner LR, Hölzel BK, Peckham AD, Dougherty DD, Rauch SL, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Bipolar Disorder: Effects on Cognitive Functioning. Journal of Psychiatric Practice. nov 2011;17(6):410‑9.

25. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. Traité d'addictologie. 2e édition. Lavoisier Médecine; 2016.

26. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de psychiatrie. 6e édition. Masson; 2010.).

27. Bonaldi C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 19 févr 2019;(5-6) :97-108.

28. Demateis M, Pennel L, Brousse G. Trouble de l'usage d'alcool : évolution de la nosographie. La Revue du Praticien. oct 2019;69:892-903.).

29. Kopp P. Le coût social des drogues en France - Note de synthèse - OFDT. 2015.

30. Koob GF, Moal ML. Drug Abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation. Science. 3 oct 1997;278(5335):52‑8.

31. Koob G. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. Neuropsycho pharmacology. févr 2001;24(2):97‑129.

32. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the « dark side » of drug addiction. Nat Neurosci. nov 2005;8(11):1442‑4.

33. Goodman JD, McKay JR, DePhilippis D. Progress monitoring in mental health and addiction treatment: A means of improving care. Professional Psychology: Research and Practice. août 2013;44(4):231‑46.

34. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 28 août 2018;320(8):815.

35. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am Psychol 1992;47(9):1102-14.

36. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. Journal of Psychiatric Research. janv 2017;84:310‑7.

37. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press. 1990;

38. Kraepelin E. In: Robertson GM, ed. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Translated by RM Barclay. Arno Press. 1921;

39. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and IndependentMood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and RelatedConditions. Arch Gen Psychiatry. 1 août 2004;61(8):807.

40. Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. Eur psychiatr. mars 2014;29(3):117‑24.

41. Nery FG, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Kapczinski F, Lafer B. Prevalence and clinical correlates of alcohol use disorders among bipolar disorder patients: Results from the Brazilian Bipolar Research Network. Comprehensive Psychiatry. juill 2014;55(5):1116‑21.

42. Azorin J-M, Perret LC, Fakra E, Tassy S, Simon N, Adida M, et al. Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. Drug and Alcohol Dependence. oct 2017;179:205‑12.

43. Chengappa KR, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry: Bipolar disorder and substance abuse. Bipolar Disorders. sept 2000;2(3):191‑5.

44. Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. Bipolar Disorders. déc 2006;8(6):677‑85.

45. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt R-F, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Research. juill 2017;253:338‑50.

46. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 1995;(56):19-24.

47. Altshuler LL, Kupka RW, Hellemann G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, et al. Gender and Depressive Symptoms in 711 Patients With Bipolar Disorder Evaluated Prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. AJP. juin 2010;167(6):708‑15.

48. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender Differences in Prevalence, Risk, and Clinical Correlates of Alcoholism Comorbidity in Bipolar Disorder. AJP. mai 2003;160(5):883‑9.

49. Salloum IM, Cornelius JR, Mezzich JE, Kirisci L, Daley DC, Spotts CR, et al. Characterizing female bipolar alcoholic patients presenting for initial evaluation. Addictive Behaviors. mai 2001;26(3):341‑8.

50. Levander E, Frye MA, McElroy S, Suppes T, Grunze H, Nolen WA, et al. Alcoholism and anxiety in bipolar illness: Differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism. Journal of Affective Disorders. août 2007;101(1‑3):211‑7.

51. Thatcher JW, Marchand WR, Thatcher GW, Jacobs A, Jensen C. Clinical Characteristics and Health Service Use of Veterans With Comorbid Bipolar Disorder and PTSD. PS. mai 2007;58(5):703‑7.

52. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder Patients: Data From the First 500 Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). AJP. déc 2004;161(12):2222‑9.
53. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. Bipolar Disorders. oct 2005;7(5):465‑70.

54. Kolodziej ME, Griffin ML, Najavits LM, Otto MW, Greenfield SF, Weiss RD. Anxiety disorders among patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. Drug and Alcohol Dependence. nov 2005;80(2):251‑7.

55. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. Adicciones. 2 mars 2016;29(3):186.

56. Icick R, Gard S, M'Bailara K, Biseul I, Samalin L, Brousse G, et al. The course of bipolar disorder as a function of the presence and sequence of onset of comorbid alcohol use disorders in outpatients attending the Fondamental Advanced Centres of Expertise. Journal of Affective Disorders. mai 2021;287:196‑203.

57. Goldstein BI, Strober M, Axelson D, Goldstein TR, Gill MK, Hower H, et al. Predictors of First-Onset Substance Use Disorders During the Prospective Course of Bipolar Spectrum Disorders in Adolescents. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. oct 2013;52(10):1026‑37.

58. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. déc 2016;206:331‑49.

59. Sonne SC, Brady KT. Substance abuse and bipolar comorbidity. Psychiatric Clinics of North America. sept 1999;22(3):609‑27.

60. Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA, Berg AO, Larsson S, Agartz I, et al. Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. BMC Psychiatry. déc 2010;10(1):9.

61. Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, et al. Independent Predictors for Lifetime and Recent Substance Use Disorders in Patients with Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Focus on Anxiety Disorders. The American Journal on Addictions. sept 2010;19(5):440‑9.

62. Prisciandaro JJ, Brown DG, Brady KT, Tolliver BK. Comorbid anxiety disorders and baseline medication regimens predict clinical outcomes in individuals with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial. Psychiatry Research. août 2011;188(3):361‑5.

63. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, Calabrese J, Stange JP, Salloum I, et al. Impact of Substance Use Disorders on Recovery From Episodes of Depression in Bipolar Disorder Patients: Prospective Data From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). AJP. mars 2010;167(3):289‑97.

64. Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to Pharmacotherapy in Bipolar Disorder Patients With and Without Co-Occurring Substance Use Disorders. J Clin Psychiatry. 15 août 2007;68(08):1172‑6.

65. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. AJP. nov 2001;158(11):1783‑93.

66. Feinman J. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. Journal of Affective Disorders. 12 févr 1996;37(1):43‑9.

67. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol. nov 1995;51(6):768‑74.

68. Nery FG, Hatch JP, Monkul ES, Matsuo K, Zunta-Soares GB, Bowden CL, et al. Trait Impulsivity Is Increased in Bipolar Disorder Patients with Comorbid Alcohol Use Disorders. Psychopathology. 2013;46(3):145‑52.

69. Etain B, Mathieu F, Liquet S, Raust A, Cochet B, Richard JR, et al. Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. Journal of Affective Disorders. janv 2013;144(3):240‑7.

70. Bowden CL. Bipolar pathophysiology and development of improved treatments. Brain Research. oct 2008;1235:92‑7.

71. Kathleen Holmes M, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Serap Monkul E, Nery FG, et al. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. Bipolar Disorders. févr 2009;11(1):33‑40.

72. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. Bipolar Disorders. juin 2004;6(3):204‑12.

73. Xia Y, Ma D, Perich T, Hu J, Mitchell PB. Demographic and Clinical Differences Between Bipolar Disorder Patients With and Without Alcohol Use Disorders. Front Psychiatry. 3 sept 2020;11:570574.

74. Buckley PF. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. J Clin Psychiatry. 2006;(67):5‑9.

75. Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B, Rajan Thomas N. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? Journal of Affective Disorders. juill 2001;65(2):105‑15.

76. Luquiens A, Reynaud M, Paille F. Chapitre 2. Épidémiologie et impact médico-économique: In: Addictions et comorbidités [Internet]. Dunod; 2014 [cité 8 nov 2021]. p. 11‑24. Disponible sur: https://cairn.info/addictions-et-comorbidites-2014--9782100713011-page-11.htm?ref=doi

77. Khantzian EJ. The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications. Harvard Review of Psychiatry. janv 1997;4(5):231‑44.

78. Weiss RD, Kolodziej M, Griffin ML, Najavits LM, Jacobson LM, Greenfield SF. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. Journal of Affective Disorders. avr 2004;79(1‑3):279‑83.

79. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance Abuse and Bipolar Affective Disorder: The Journal of Nervous and Mental Disease. juin 1994;182(6):349‑52.

80. Winokur et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction [published erratum appears in Am J Psychiatry 1995 Jul;152(7):1106]. AJP. mars 1995;152(3):365‑72.

81. Post RM, Altshuler L, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M, et al. Multigenerational Positive Family History of Psychiatric Disorders Is Associated With a Poor Prognosis in Bipolar Disorder. JNP. oct 2015;27(4):304‑10.

82. Brousse B, Boussiron D, Llorca PM. Trouble bipolaire et alcoolisme : une association qui n'est pas fortuite. Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Medicale. janv 2003;VII(63):51‑4.

83. Rakofsky JJ, Ressler KJ, Dunlop BW. BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. Mol Psychiatry. janv 2012;17(1):22‑35.

84. Brown ES. Bipolar Disorder and Substance Abuse. Psychiatric Clinics of North America. juin 2005;28(2):415‑25.

85. Goldstein TR, Miklowitz DJ, Richards JA. Expressed Emotion Attitudes and Individual Psychopathology Among the Relatives of Bipolar Patients. Family Process. déc 2002;41(4):645‑57.

86. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. oct 2004;82(1):143‑7.

87. Post, R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. American Journal of Psychiatry. 1992;999‑1010.

88. Bernhard B, Schaub A, Kümmler P, Dittmann S, Severus E, Seemüller F, et al. Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. Eur psychiatr. mars 2006;21(2):81‑6.

89. Salazar M, Pariente JA, Salido GM, González A. Ethanol induces glutamate secretion by Ca2+ mobilization and ROS generation in rat hippocampal astrocytes. Neurochemistry International. mai 2008;52(6):1061‑7.

90. Le Strat Y, Gorwood P. Does lower response to alcohol explain the high co-morbidity between bipolar disorder and alcohol dependence? Medical Hypotheses. janv 2008;71(1):81‑4.

91. Strat Y, Ramoz N, Schumann G, Gorwood P. Molecular Genetics of Alcohol Dependence and Related Endophenotypes. CG. 1 nov 2008;9(7):444‑51.

92. Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal Reward System Activation in Mania. Neuropsychopharmacol. août 2008;33(9):2217‑27.

93. Prisciandaro JJ, Tolliver BK, Prescot AP, Brenner HM, Renshaw PF, Brown TR, et al. Unique prefrontal GABA and glutamate disturbances in co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence. Transl Psychiatry. juill 2017;7(7):e1163‑e1163.

94. Hassel S, Almeida JR, Frank E, Versace A, Nau SA, Klein CR, et al. Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. Journal of Affective Disorders. nov 2009;118(1‑3):19‑27.

95. Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Hatch JP, et al. Association between prior alcohol use disorders and decreased prefrontal gray matter volumes in bipolar I disorder patients. Neuroscience Letters. oct 2011;503(2):136‑40.

96. Tretyak V, Kirsch DE, Radpour S, Weber WA, Fromme K, Strakowski SM, et al. Subjective response to alcohol: Associated alcohol use and orbitofrontal gray matter volume in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. janv 2021;279:671‑9.

97. Heikkinen N, Niskanen E, Könönen M, Tolmunen T, Kekkonen V, Kivimäki P, et al. Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes: Adolescent alcohol use and grey matter. Addiction. avr 2017;112(4):604‑13.

98. Nanda P, Tandon N, Mathew IT, Padmanabhan JL, Clementz BA, Pearlson GD, et al. Impulsivity across the psychosis spectrum: Correlates of cortical volume, suicidal history, and social and global function. Schizophrenia Research. janv 2016;170(1):80‑6.

99. Berlin HA. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. Brain. 26 févr 2004;127(5):1108‑26.

100. Oswald LM, Wong DF, McCaul M, Zhou Y, Kuwabara H, Choi L, et al. Relationships Among Ventral Striatal Dopamine Release, Cortisol Secretion, and Subjective Responses to Amphetamine. Neuropsychopharmacol. avr 2005;30(4):821‑32.

101. Singh S, Forty L, di Florio A, Gordon-Smith K, Jones I, Craddock N, et al. Affective temperaments and concomitant alcohol use disorders in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. nov 2015;186:226‑31.

102. Albanese MJ, Clodfelter RC, Pardo TB, Ghaemi SN. Underdiagnosis of Bipolar Disorder in Men with Substance Use Disorder: Journal of Psychiatric Practice. mars 2006;12(2):124‑7.

103. Aubin H-J. Troubles bipolaires et abus de substances. L'Encéphale. juin 2006;32(3):25‑9.

104. Brown SA, Schuckit MA. Changes in depression among abstinent alcoholics. J Stud Alcohol. sept 1988;49(5):412‑7.

105. D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between Concurrent Substance Abuse in Psychiatric Patients and Neuroleptic Dosage. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. janv 1995;21(2):257‑65.

106. Swann AC. The strong relationship between bipolar and substance-use disorder: Mechanisms and treatment implications. Annals of the New York Academy of Sciences. févr 2010;1187(1):276‑93.

107. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 1 juin 2005;62(6):593.

108. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, et al. Effects of Co-occurring Alcohol Abuse on the Course of Bipolar Disorder Following a First Hospitalization for Mania. Arch Gen Psychiatry. 1 août 2005;62(8):851.

109. Cruz N, Vieta E, Comes M, Haro JM, Reed C, Bertsch J. Rapid-cycling bipolar I disorder: Course and treatment outcome of a large sample across Europe. Journal of Psychiatric Research. oct 2008;42(13):1068‑75.

110. Levy B, Manove E, Weiss RD. Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. Ann Clin Psychiatry. 2012;24:143‑54.

111. Marshall DF, Walker SJ, Ryan KA, Kamali M, Saunders EFH, Weldon AL, et al. Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. Psychiatry Research. déc 2012;200(2‑3):252‑7.

112. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients With and Without Prior Alcohol Dependence: A Preliminary Study. Arch Gen Psychiatry. 1 janv 1998;55(1):41.

113. Lange EH, Nerland S, Jørgensen KN, Mørch-Johnsen L, Nesvåg R, Hartberg CB, et al. Alcohol use is associated with thinner cerebral cortex and larger ventricles in schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls. Psychol Med. mars 2017;47(4):655‑68.

114. Bates JA, Whitehead R, Bolge SC, Kim E. Correlates of Medication Adherence Among Patients With Bipolar Disorder: Results of the Bipolar Evaluation of Satisfaction and Tolerability (BEST) Study: A Nationwide Cross-Sectional Survey. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 14 oct 2010

115. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. Journal of Affective Disorders. juill 2013;149(1‑3):247‑52.

116. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. Hum Psychopharmacol Clin Exp. mars 2008;23(2):95‑105.

117. Clements C, Morriss R, Jones S, Peters S, Roberts C, Kapur N. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996–2009: frequency, trends and characteristics. Psychol Med. déc 2013;43(12):2593‑602.

118. Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicide, Hospital-Presenting Suicide Attempts, and Criminality in Bipolar Disorder: Examination of Risk for Multiple Adverse Outcomes. J Clin Psychiatry. 26 août 2014;75(08):e809‑16.

119. Oquendo MA, Currier D, Liu S-M, Hasin DS, Grant BF, Blanco C. Increased Risk for Suicidal Behavior in Comorbid Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Clin Psychiatry. 15 juill 2010;71(07):902‑9.

120. Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andreazza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. Alcohol. sept 2008;42(6):451‑7.

121. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. The effects of antecedent substance abuse on the development of first-episode psychotic mania. Journal of Psychiatric Research. janv 1996;30(1):59‑68.

122. Yee HA, Loh HS, Ng CG. The prevalence and correlates of alcohol use disorder amongst bipolar patients in a hospital setting, Malaysia. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. oct 2013;17(4):292‑7.

123. Hirschfeld RM. Guideline watch (November 2005): practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Focus. 2007;5:34–9.

124. Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. J Clin Psychiatry. 2000;61(9):97‑104.

125. Fawcett J, Kravitz HM, McGuire M, Easton M, Ross J, Pisani V, e.a. Pharmacological treatments for alcoholism: revisiting lithium and considering buspirone. Alc Clin Exper Res 2000; 24: 666-74.

126. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, et al. Medication Compliance Among Patients With Bipolar Disorder and Substance Use Disorder. J Clin Psychiatry. 15 avr 1998;59(4):172‑4.

127. KT Brady, SC Sonne, R Anton, JC Ballenger. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. 1995; Disponible sur: PMID 7883730

128. Albanese MJ, Clodfelter RC, Khantzian EJ. Divalproex Sodium in Substance Abusers With Mood Disorder. J Clin Psychiatry. 15 déc 2000;61(12):916‑21.

129. Sattar SP. Valproate in the treatment of bipolar disorder and co- morbid substance abuse: a 24-week open lable trial. 2007;Biol Psychiatry(61):46S.

130. J P Reoux 1, A J Saxon, C A Malte, J S Baer, K L Sloan. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.

131. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, et al. A 6-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Monotherapy Versus the Combination of Lithium and Divalproex for Rapid-Cycling Bipolar Disorder and Co-Occurring Substance Abuse or Dependence. J Clin Psychiatry. 15 janv 2009;70(1):113‑21.

132. Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Rossi NB. Does Sustained-Release Lithium Reduce Impulsive Gambling and Affective Instability Versus Placebo in Pathological Gamblers With Bipolar Spectrum Disorders? AJP. janv 2005;162(1):137‑45.

133. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. Bipolar Disorders. juin 2006;8(3):289‑93.

134. Moghaddam B, Bolinao ML. Glutamatergic antagonists attenuate ability of dopamine uptake blockers to increase extracellular levels of dopamine: Implications for tonic influence of glutamate on dopamine release. Synapse. déc 1994;18(4):337‑42.

135. Skradski S, White HS. Topiramate Blocks Kainate-Evoked Cobalt Influx into Cultured Neurons. Epilepsia. janv 2000;41(s1):45‑7.

136. Rubio. Effects of Topiramate in the Treatment of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry. janv 2004;37(1):37‑40.

137. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. The Lancet. mai 2003;361(9370):1677‑85.

138. Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. Bipolar Disorders. févr 2006;8(1):15‑27.

139. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive topiramate treatment in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. oct 2002;26(6):1035‑9.

140. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, Ryan ML, Mattson ME, Collins JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Efficacy of Quetiapine Fumarate XR in Very Heavy-Drinking Alcohol-Dependent Patients: Quetiapine for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. mars 2012;36(3):406‑16.

141. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Quetiapine as Adjunct Therapy With Lithium or Divalproex in Bipolar I Patients With Coexisting Alcohol Dependence: Quetiapine in bipolar disorder and alcohol dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 9 juill 2010;34(10):1822‑31.

142. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. Psychopharmacology. avr 2001;155(1):27‑34.

143. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter M-C, Peters A, Davidson D, et al. The Effect of Olanzapine on Craving and Alcohol Consumption. Neuropsychopharmacol. juin 2006;31(6):1310‑7.

144. Littlewood RA, Claus ED, Arenella P, Bogenschutz M, Karoly H, Ewing SWF, et al. Dose specific effects of olanzapine in the treatment of alcohol dependence. Psychopharmacology. avr 2015;232(7):1261‑8.

145. Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardús M, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Olanzapine in the Treatment of Alcohol-Dependence Disorder. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. mai 2004;28(5):736‑45.

146. Brown ES, Jeffress J, Liggin JDM, Garza M, Beard L. Switching Outpatients With Bipolar or Schizoaffective Disorders and Substance Abuse From Their Current Antipsychotic to Aripiprazole. J Clin Psychiatry. 15 juin 2005;66(06):756‑60.

147. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, Daley DC, Kelly TM, Kirisci L. Open label randomized pilot study of combined naltrexone and valproate in bipolar alcoholics. Alcohol: Clin Exp Res. 2006.

148. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Naltrexone in Outpatients With Bipolar Disorder and Alcohol Dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. nov 2009;33(11):1863‑9.

149. Tolliver BK, DeSantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report: Alcohol dependence and bipolar disorder. Bipolar Disorders. févr 2012;14(1):54‑63.

150. Murphy BL, Ravichandran C, Babb SM, Cohen BM. Naltrexone in Bipolar Disorder With Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Journal of Clinical Psychopharmacology. déc 2014;34(6):749‑51.

151. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A Randomized Controlled Study of Cognitive Therapy for Relapse Prevention for Bipolar Affective Disorder: Outcome of the First Year. Arch Gen Psychiatry. 1 févr 2003;60(2):145.

152. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders: Mesa Grande project. Addiction. mars 2002;97(3):265‑77.

153. Albanese MJ, Pies R. The Bipolar Patient with Comorbid Substance Use Disorder: Recognition and Management. CNS Drugs. 2004;18(9):585‑96.

154. Carroll KM. Behavioral therapies for co-occurring substance use and mood disorders. Biological Psychiatry. nov 2004;56(10):778‑84.

155. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Shumway M. Three-year outcomes of long-term patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. Biological Psychiatry. nov 2004;56(10):749‑56.

156. Weiss RD, Najavits LM, Greenfield SF. A Relapse Prevention Group for Patients with Bipolar and Substance Use Disorders. Journal of Substance Abuse Treatment. janv 1999;16(1):47‑54.

157. Weiss RD, Griffin ML, Greenfield SF, Najavits LM, Wyner D, Soto JA, et al. Group Therapy for Patients With Bipolar Disorder and Substance Dependence: Results of a Pilot Study. J Clin Psychiatry. 15 mai 2000;61(5):361‑7.

158. D. Weiss, Monika E. Kolodziej, Lisa R. Utilization of Psychosocial Treatments by Patients Diagnosed with Bipolar Disorder and Substance Dependence. American Journal on Addictions. 1 oct 2000;9(4):314‑20.

159. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, Bender RE, Graff FS, Gallop RJ, et al. A “community-friendly” version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: A randomized controlled trial. Drug and Alcohol Dependence. oct 2009;104(3):212‑9.

160. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, et al. A Randomized Trial of Integrated Group Therapy Versus Group Drug Counseling for Patients With Bipolar Disorder and Substance Dependence. AJP. janv 2007;164(1):100‑7.

161. Schmitz JM, Averill P, Sayre S, McCleary P, Moeller FG, Swann A. Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: A preliminary randomized study. Addict Disord Their Treat. 2002;(1):17‑24.

162. Wenze SJ, Gaudiano BA, Weinstock LM, Tezanos KM, Miller IW. Adjunctive psychosocial intervention following Hospital discharge for Patients with bipolar disorder and comorbid substance use: A pilot randomized controlled trial. Psychiatry Research. août 2015;228(3):516‑25.

163. Jeffery D, Ley A, McLaren S, Siegfried N. Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews.

ANNEXES

Annexe 1 :

Questionnaire AUDIT-C

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?
Jamais 0
Une fois par mois ou moins 1
2 a 4 fois par mois 2
2 a 3 fois par semaine 3
Au moins 4 fois par semaine 4

2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?
3 ou 4 1
5 ou 6 2
7 ou 8 3
10 ou plus 4

3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?
Jamais 0
Moins d'une fois par mois 1
Une fois par mois 2
Une fois par semaine 3
Tous les jours ou presque 4

Interprétation
Les questions portent sur la consommation des 12 derniers mois.
Un score supérieur ou égal à 4 chez l'homme et à 3 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool.

Annexe 2 :

Score de Cushman

SCORE	0	1	2	3
FREQUENCE CARDIAQUE	<80	80-100	100-120	>120
TA	<135	136-145	146-155	>156
TREMBLEMENTS	AUCUN	MAINS	MEMBRES SUPERIEURS	GENERALISES
SUEURS	AUCUNES	PAUMES	PAUMES ET FRONT	GENERALISEES
AGITATION	AUCUNE	DISCRETE	GENERALISEES ET INCONTROLABLES	HALLUCINATIONS

Selon le score calculé, la prescription de benzodiazepines est déterminée :

- si le score total est inférieur à 5 : pas de prescription de benzodiazépines
- si le score est compris entre 5 et 7 : prescription de benzodiazépines toutes les 4 heures
- si le score est supérieur à 7 : prescription de benzodiazépines toutes les 3 heures

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

L'association entre le trouble bipolaire et le trouble lié à l'usage d'alcool est fréquente. Son origine s'explique par différentes causes telles qu'une vulnérabilité sous-jacente, des causes neurobiologiques comme le kindling et l'altération du système cérébral de la récompense, ou encore l'utilisation de l'alcool comme remède.

Cette association est polymorphe, l'alcoolisme peut précéder le trouble bipolaire ou le trouble bipolaire peut être à l'origine de l'abus d'alcool.

L'une des caractéristiques cliniques principales est la relation entre ces deux pathologies dites duelles qui s'aggravent l'une l'autre.

Sur le plan thérapeutique, le Lithium garde sa place mais plutôt en association à d'autres thymorégulateurs tel que la Depakote. Les antipsychotiques atypiques peuvent également être prescrits mais leur efficacité semble moindre.

Le sevrage alcoolique reste la première étape de la prise en charge. Ainsi les traitements d'aide au sevrage alcoolique peuvent venir le consolider.

Les psychothérapies doivent être intégrées c'est à dire prenant en charge simultanément les deux pathologies en groupe ou de façon individuelle. Elles sont essentielles dans le maintien du sevrage ainsi que la stabilisation de l'humeur au long cours.