Accepted Manuscript

Title: Trouble bipolaire et comorbidités addictives

Author: Y. Le Strat

PII: S0003-4487(10)00219-2
DOI: doi:10.1016/j.amp.2009.10.015
Reference: AMEPSY 1193

To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*

Received date: 29-6-2009
Accepted date: 23-10-2009

Please cite this article as: Le Strat Y, Trouble bipolaire et comorbidités addictives, *Annales medico-psychologiques* (2010), doi:10.1016/j.amp.2009.10.015

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

*Mémoire***Trouble bipolaire et comorbidités addictives****Bipolar disorders and addictions****Y. Le Strat^a**

*^a Inserm, Unité 894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 2 ter, rue d'Alésia,
75014 Paris, France*

Auteur correspondant : Yann Le Strat, Inserm, Unité 894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France

Tél. : 01 40 78 92 33

Fax : 01 40 78 92 80

Adresse email : yann.lestrat@inserm.fr

Texte reçu le 29 juin 2009, accepté le 23 octobre 2009

Résumé

La consommation de toxiques en général, et d'alcool en particulier, est particulièrement importante chez les sujets souffrant de troubles bipolaires. De même, les diagnostics d'abus et de dépendance à l'alcool sont plus élevés chez les sujets souffrant de troubles bipolaires qu'en population générale, et ce dans tous les travaux épidémiologiques. Toutefois, les raisons de cette association frappante entre ces deux troubles restent mal connues. Les principales hypothèses évoquées dans la littérature sont la possibilité d'une automédication par l'alcool, l'implication de facteurs génétiques communs aux deux troubles, ainsi que l'induction du trouble bipolaire par la consommation de toxiques. Toutefois, ces hypothèses ne permettent pas à ce jour d'expliquer l'intensité de l'association trouble bipolaire/alcool-dépendance de façon satisfaisante. D'autres hypothèses plus récentes permettent de mieux comprendre les liens neurobiologiques communs sous-tendant ces affections. Après une revue des données épidémiologiques, nous verrons en quoi ces hypothèses peuvent être erronées, justes, ou même complémentaires.

Mots clés : Addiction ; Effets subjectifs ; Épidémiologie ; Facteur de risque ; Trouble bipolaire

Abstract

Comorbidity is particularly high in patients with bipolar disorders. Substance use disorders are higher in BP patients than in the general population in almost every epidemiological study. However, the physiopathology of this association remains obscure. The hypothesis in the literature is inconclusive, sometimes contradictory. This paper presents a brief review of this area of research and discusses the plausibility of each hypothesis. The role of subjective effects of cannabis and alcohol is particularly emphasized.

1. Introduction

La consommation de toxiques en général, et d'alcool en particulier, est particulièrement importante chez les sujets souffrant de troubles bipolaires. De même, les diagnostics d'abus et de dépendance à l'alcool sont plus élevés chez les sujets souffrant de troubles bipolaires qu'en population générale, et ce dans tous les travaux épidémiologiques. Toutefois, les raisons de cette association frappante entre ces deux troubles restent mal connues. Les principales hypothèses évoquées dans la littérature sont la possibilité d'une automédication par l'alcool, l'implication de facteurs génétiques communs aux deux troubles, ainsi que l'induction du trouble bipolaire par la consommation de toxiques. Toutefois, ces hypothèses ne permettent pas à ce jour d'expliquer l'intensité de l'association trouble bipolaire/alcool-dépendance de façon satisfaisante. D'autres hypothèses plus récentes permettent de mieux comprendre les liens neurobiologiques communs sous-tendant ces affections. Après une revue des données épidémiologiques, nous verrons en quoi ces hypothèses peuvent être erronées, justes, ou même complémentaires.

2. Comorbidité du trouble bipolaire et de l'abus de substance

Deux types d'études épidémiologiques ont permis d'évaluer la comorbidité des troubles liés à l'abus de substance et du trouble bipolaire. D'une part, les études réalisées en

population générale, et, d'autre part, les travaux portant sur des sujets suivis en centre de soins.

Les études réalisées en population générale permettent de fournir l'estimation la plus précise de la prévalence de la comorbidité dans la population des sujets souffrant d'un trouble. En effet, les données issues des études réalisées en population clinique souffrent souvent d'un biais de surreprésentation (biais de Berkson). L'usage de substances et le trouble bipolaire pouvant, indépendamment, mener un individu à une structure de soins, les individus présentant un double diagnostic sont plus fréquents dans ces structures qu'en population générale. Toutefois, ce type d'étude est limité par l'importance des moyens nécessaires pour évaluer suffisamment d'individus souffrant d'un trouble relativement rare, comme le trouble bipolaire, dont la prévalence est estimée à 3,3 % pour le type I [3]. À l'inverse, les études réalisées sur des populations cliniques donnent une meilleure idée des troubles comorbides rencontrés par les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

3. Prévalence de l'abus de substances dans le trouble bipolaire en population générale

Plusieurs travaux ont évalué la prévalence de l'abus de substance dans le trouble bipolaire. L'une des études épidémiologiques les plus importantes à ce jour est la National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). Cette étude a été réalisée aux États-Unis et a permis l'évaluation de plus de 40 000 adultes issus de la population générale [3]. Ces travaux soulignent l'importance de la comorbidité alcoolodépendance/trouble bipolaire. En effet, chez les sujets bipolaires de type I, la NESARC retrouve 58 % de sujets ayant présenté des critères d'abus ou de dépendance à l'alcool au cours de leur vie [3].

De façon intéressante, une deuxième grande étude épidémiologique américaine, la National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R) [6,7,14], met en évidence des différences de prévalence parfois importantes avec la NESARC, en partie liées à des différences méthodologiques entre les deux études [4]. Par exemple, la NCS-R utilise l'abus d'alcool comme dépistage de la dépendance. La dépendance à l'alcool n'est pas évaluée chez les sujets ne présentant pas les critères d'abus, ce qui pourrait, en partie au moins, expliquer les prévalences de dépendance plus faibles retrouvées dans la NCS-R.

Chez les patients bipolaires de type II, l'Epidemiologic Catchment Area (ECA), plus ancienne, retrouve une prévalence de 39 % de troubles liés à l'abus d'alcool (abus ou dépendance) au cours de la vie, ainsi qu'un risque multiplié par six de développer un trouble

lié à l'abus d'alcool chez les patients souffrant de manie comparés à la population générale [16]. Les patients souffrant de trouble bipolaire de type I ou II constituent, dans ce travail, le trouble mental ayant la plus importante comorbidité addictive sur la vie, devant la schizophrénie et le trouble panique [16].

Si les données de ces études sont parfois différentes, toutes montrent que 25 % à 60 % des sujets présentant un trouble bipolaire ont les critères d'au moins un trouble lié à l'abus de substances au cours de leur vie.

4. Prévalence du trouble bipolaire dans l'abus de substance en population générale

Si la prévalence des troubles bipolaires de type I et II est sensiblement identique en population générale et chez les sujets abuseurs à l'alcool, il n'en va pas de même chez les sujets dépendants à l'alcool. Le risque de présenter un trouble de type II est multiplié par 3.1 chez les sujets alcoolo-dépendants, et par 4.0 pour le trouble bipolaire de type I [5]. Ainsi, les odds ratios relativement faibles de la comorbidité de l'abus d'alcool contrastent avec les odds ratios élevés de la dépendance à l'alcool dans le trouble bipolaire. Cette différence de risque entre sujets abuseurs et sujets dépendants reste mal expliquée à ce jour. Elle est un des nombreux arguments pour considérer que l'abus d'alcool n'est pas un intermédiaire entre la consommation d'alcool normal et la dépendance, mais doit plutôt être considéré comme une entité relativement autonome, dont la validité et la pertinence restent d'ailleurs discutées.

5. Épidémiologie du double diagnostic en population clinique

La plupart des travaux ayant évalué les comorbidités entre abus de substances et trouble bipolaire ont été réalisés sur des populations de sujets consultant pour l'un ou l'autre de ces troubles. D'une manière générale, les taux de comorbidités sont plus élevés que ceux trouvés en population générale, en raison du biais de Berkson (voir plus haut). Par exemple, le Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) retrouve un risque de développer une dépendance à l'alcool multiplié par sept chez les femmes souffrant de trouble bipolaire, c'est-à-dire deux fois celui observé chez les hommes [2]. Ces données semblent à première vue contradictoires avec celles retrouvées dans les études réalisées en population générale. En effet, la NCS retrouve un odd ratio de dépendance à l'alcool dans le trouble bipolaire plus élevé chez les hommes (OR = 12,0) que chez les femmes (OR = 5,3) [6,7]. En fait, l'influence du lieu de recrutement permet d'expliquer cette différence. Les femmes, d'une manière

générale, sont plus volontiers demandeuses de soins que les hommes, et sont surreprésentées dans les échantillons cliniques par comparaison à la population générale.

6. Que retenir des données épidémiologiques ?

Au total, la prévalence des troubles liés à l'abus d'alcool est fréquente dans le trouble bipolaire, et plus élevée chez les patients consultant pour leur trouble que pour les sujets bipolaires issus de la population générale. Lorsque la comorbidité existe, elle est volontiers sévère (dépendance plutôt qu'abus, polyconsommation plus fréquente) et touche plus volontiers les hommes en population générale. En revanche, les femmes souffrant de trouble bipolaire ont un odd ratio de dépendance à l'alcool plus élevé en population clinique, probablement du fait d'une meilleure acceptation du besoin de soins.

7. L'impact de l'abus de substance sur le trouble

L'abus et la dépendance à une substance sont globalement des facteurs de mauvais pronostic du trouble bipolaire. Les patients souffrant d'une addiction comorbide sont plus fréquemment hospitalisés, ont un risque suicidaire augmenté, mais également une compliance à la prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique moins bonne que les patients souffrant de troubles bipolaires non comorbides. La consommation de toxiques constitue même le premier facteur prédictif d'une mauvaise compliance au traitement dans le trouble bipolaire. De plus, la consommation de toxiques est associée à une moins bonne réponse thérapeutique, notamment au lithium.

L'impact du trouble bipolaire sur le pronostic addictologique est moins bien étudié. Toutefois, quelques travaux suggèrent que l'apparition d'un trouble de l'humeur entraîne une augmentation des quantités de toxiques consommés, une augmentation des idées suicidaires et une augmentation des conduites violentes, rendant ainsi la prise en charge addictologique plus difficile.

Les données les plus récentes viennent cependant nuancer ces descriptions classiques d'une forme comorbide qui serait plus sévère que la forme « pure ». Notamment, les patients dont le trouble bipolaire est apparu « après » leur addiction ont un âge de début du trouble de l'humeur plus tardif, une durée des épisodes thymiques plus courte et une rémission symptomatique plus rapide, comparés aux patients dont le trouble bipolaire a débuté en premier, mais également comparés aux patients bipolaires sans comorbidité addictive. En

d'autres termes, la survenue d'un trouble bipolaire « secondairement » à la dépendance à l'alcool pourrait être un facteur de bon pronostic pour le trouble thymique. La nécessité qu'un facteur de risque supplémentaire soit présent pour que la pathologie apparaisse renvoie en effet à une vulnérabilité moindre, et donc à une sévérité plus faible.

Ainsi, l'impact de la consommation d'alcool sur le trouble est complexe, et diffère probablement en fonction du sous-groupe clinique de trouble thymique, c'est-à-dire selon son caractère primaire ou secondaire à l'addiction.

8. Le rôle de l'erreur diagnostique

Plus des deux tiers des patients souffrant de troubles bipolaires ont reçu des diagnostics différents – et erronés – au cours de leur vie. Les diagnostics posés le plus fréquemment sont les troubles unipolaires, mais également les troubles anxieux, la schizophrénie ou encore l'abus d'alcool. Le délai moyen avant le diagnostic réel et les soins qui en découlent est estimé à dix ans. Ces erreurs diagnostiques et le retard aux soins semblent plus importants encore dans le cadre du trouble bipolaire de type II, probablement en raison des difficultés d'identification des épisodes hypomaniaques.

Toutefois, ces difficultés diagnostiques semblent différentes en fonction des populations étudiées. En effet, le diagnostic de trouble bipolaire est souvent porté à tort chez les sujets abuseurs et dépendants à l'alcool. Un récent travail suggère que chez les sujets présentant un double diagnostic (abus ou dépendance à l'alcool et trouble bipolaire), plus de 50 % des diagnostics de troubles bipolaires sont erronés du fait des difficultés initiales à porter un diagnostic exact et en raison de la possibilité d'épisodes induits par la prise de toxiques. La plus grande fréquence des états mixtes chez les patients souffrant d'une dépendance à l'alcool explique peut-être ce surdiagnostic, du fait de la distinction particulièrement difficile des dysphories et des états de subexcitation induits par l'alcool avec la symptomatologie mixte.

Au total, si le trouble bipolaire est largement sous-diagnostiqué en population générale comme en population clinique, il est probablement surdiagnostiqué chez les sujets dépendants d'une substance.

9. Hypothèses étiopathogéniques de la comorbidité

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'importante co-occurrence du trouble bipolaire et d'une addiction. Parmi les hypothèses évoquées, des facteurs de risques communs (comme par exemple génétiques) pourraient augmenter la vulnérabilité à la fois au trouble bipolaire et aux conduites de dépendances [10,12]. Parallèlement, l'existence d'une dépendance pourrait aggraver un trouble bipolaire préexistant.

À l'inverse, l'existence d'un trouble bipolaire chez les sujets alcoolo-dépendants est, pour certains, le reflet d'une tentative d'automédication, c'est-à-dire d'une tentative d'apaisement des symptômes psychiatriques, par exemple par l'utilisation de fortes consommations d'alcool à visée anxiolytique.

De façon complémentaire à ces hypothèses, la consommation d'alcool a parfois été considérée comme un symptôme de trouble bipolaire. Cette conception de la comorbidité a longtemps été dominante dans la manie, qui est le trouble mental ayant la plus forte association à la dépendance à l'alcool. L'augmentation de la consommation d'alcool chez les sujets maniaques était classiquement considérée comme liée à la désinhibition plus générale des comportements.

Enfin, la co-occurrence du trouble bipolaire et de conduites de dépendances pourrait également être liée à des biais méthodologiques. Dans les études épidémiologiques, un individu souffrant de plus d'un trouble mental est en effet plus volontiers identifié. Toutefois, les études réalisées en population générale ont permis, au moins en partie, de s'affranchir de ce biais.

Plus récemment, l'hypothèse d'une diminution de la sensibilité à l'alcool au cours des épisodes maniaques a été évoquée [8]. En effet, un bas niveau de réponse à la consommation d'alcool est associé avec un risque accru de développer une dépendance. Dans ces travaux, la sensibilité aux effets de l'alcool est évaluée par le nombre de verres nécessaires pour obtenir un effet comportemental. En d'autres termes, plus les sujets « tolèrent » l'alcool, c'est-à-dire, par exemple, plus le nombre de verres pour obtenir une euphorie est élevé, plus le risque de devenir dépendant est grand [9].

Les patients maniaques pourraient ainsi être moins sensibles aux effets de l'alcool et avoir besoin de consommer une quantité d'alcool plus importante pour obtenir l'effet désiré, s'exposant ainsi de façon plus importante aux effets addictogènes de l'alcool [8].

Des données neurobiologiques sont en faveur de cette hypothèse. En effet, les patients en phase maniaque ont une diminution de l'activation des aires cérébrales impliquées dans les phénomènes de récompense [1]. Notamment, on observe une diminution de l'activation de l'aire tegmentale ventrale dans des paradigmes expérimentaux d'attente de récompense [1].

Ces variations du système de récompense pourraient expliquer le lien entre trouble bipolaire et dépendance à l'alcool [8]. En effet, l'alcool-dépendance est associée à une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques D2 au niveau striatal, ainsi qu'à une diminution du relargage de dopamine induit par l'administration d'amphétamine [12,13]. De plus, ce relargage de dopamine striatale est corrélée aux effets subjectifs ressentis au cours d'une consommation de toxiques [15]. Ces données permettent ainsi de mieux comprendre les perturbations neurobiologiques en lien avec la consommation d'alcool chez les patients souffrant de troubles bipolaires [8].

Plusieurs travaux issus d'approches psychopathologiques permettent également de rendre compte de l'association trouble bipolaire/alcool-dépendance. Notamment, l'évaluation des motivations sous-tendant la consommation de toxiques montre des patterns de réponses similaires entre les patients ayant un double diagnostic (bipolarité et dépendance), et les patients présentant une dépendance sans trouble thymique. Les consommations ont avant tout pour but, selon les patients, de diminuer des symptômes anxieux ou dépressifs, d'induire ou de maintenir une euphorie et d'augmenter la sensation d'énergie, et ce de façon significativement plus élevée dans chacun de ces groupes que dans une population de sujets contrôles.

En revanche, les effets ressentis au cours des consommations sont nettement différents. On retrouve par exemple une plus grande fréquence des sensations étranges, ou des modifications thymiques chez les patients ayant une comorbidité, comparés aux patients dépendants sans trouble thymique. Nous avons récemment montré que les effets subjectifs des consommations de toxiques étaient un facteur prédictif majeur du développement d'une dépendance à ce produit [11]. À titre d'exemple, les sujets qui trouvaient leur consommation de cannabis particulièrement plaisante à l'âge de 15 ans ont un risque d'être devenu dépendant du cannabis multiplié par 35 par rapport aux sujets qui n'avaient pas ressenti d'effets agréables [11]. La modification de ces effets ressentis au cours d'un accès maniaque pourrait ainsi être un facteur de risque majeur de comorbidité chez les patients souffrant de trouble bipolaire [8].

10. Conclusion

Malgré l'importante prévalence du trouble bipolaire et des conduites de dépendances, les relations liant l'un à l'autre ne sont pas parfaitement comprises. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces liens. L'hypothèse d'une automédication du trouble bipolaire

par l'alcool est contredite par la plupart des études épidémiologiques, puisque le trouble bipolaire apparaît en même temps ou après le début de la dépendance à l'alcool dans plus d'un quart des cas dans la NESARC. De plus, les effets anxiolytiques et antidépresseurs de l'alcool se manifestent sur de courtes durées, et les effets au long cours des consommations de toxiques aggravent très clairement la symptomatologie dépressive. L'hypothèse de facteurs génétiques communs au trouble bipolaire et à la dépendance à l'alcool est rejetée par la plupart des études familiales, de jumeaux et d'adoption, qui montrent qu'addictions et troubles thymiques ont des modes de transmissions relativement indépendants [12]. Des données neurobiologiques plus récentes ont permis de mieux comprendre les intrications de ces deux affections.

La particularité des doubles diagnostics repose à la fois sur la complexité de l'identification des troubles, sur l'importance de la stabilisation du trouble bipolaire pour contrôler les conduites de dépendances, et également sur la réduction de l'impact du trouble bipolaire sur les consommations de toxiques.

Conflit d'intérêt : L'auteur est financé par une bourse de la société française de tabacologie.

Références

- [1] Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology* 2007.
- [2] 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. *Am J Psychiatry* 2003;160:883–9.
- [3] Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205–15.
- [4] Grucza RA, Abbacchi AM, Przybeck TR, Gfroerer JC. Discrepancies in estimates of prevalence and correlates of substance use and disorders between two national surveys. *Addiction* 2007;102:623–9.
- [5] 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* 2007;64:830–42.

[6] 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* 2005;62:593–602.

[7] Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.

[8] Le Strat Y, Gorwood P. Does lower response to alcohol explain the high co-morbidity between bipolar disorder and alcohol dependence? *Med Hypotheses* 2008;71:81–4.

[9] Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P. Génétique de l'alcool-dépendance. In: *Traité d'addictologie*. Edited by M. Reynaud. Paris: Masson; 2006. P. 320–8.

[10] Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P. The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia. *Curr Mol Med* 2009;9:506–18.

[11] Le Strat Y, Ramoz N, Horwood J, Falissard B, Hassler C, Romo L, et al. First positive reactions to cannabis constitute a priority risk factor for cannabis dependence. *Addiction* 2009;104:1710–7.

[12] Le Strat Y, Ramoz N, Schumann G, Gorwood P. Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes. *Current genomics* 2008;9:444–51.

[13] Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005;58:779–86.

[14] Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.

[15] 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. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:821–32.

[16] 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. *JAMA* 1990;264:2511–8.